

УРОЛОГИЯ



Программа «Урология» - модернизация здравоохранения на примере урологической службы Воронежской области

Оценка осложнений эндоскопической хирургии нефролитиаза с позиций классификации Clavien-Dindo

Роль молекулярно-генетических маркеров в скрининге рака предстательной железы: обзор литературы



Программа «Урология» - модернизация здравоохранения на примере урологической службы Воронежской области

"Urology" program - modernization of health care system on the example of urological care of Voronezh region

O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, I.V. Chernyshev, O.I. Zolotukhin, A.V. Shchukin, V.V. Kuz'menko, A.V. Kuz'menko, I.A. Shaderkin, V.A. Shaderkina, M.Yu. Prosyannikov

In 2006 national project (NP) "Health" started in Russia - the first and the most expensive of four national projects, thanks to which the primary care has been strengthened. Activities of the national project "Health" had a major impact on the demographic situation in the country, leading to an increase in the birth rate, reduction of mortality at all ages, increased life expectancy.

Existing since 2006, the standards of care for many diseases focus on health insurance funds. An attempt to create order in the delivery of urological care to the population was made on December 8, 2009 (Order № 966n), which failed to solve the problems of organizing of urological care.

Federal state budget organization "Institute of Urology" developed a theoretical model of organizing of urological care which is based on three principles:

- early detection of urological diseases;
- staged standardized care;
- control and optimization of expenses;

Basing on this model "Institute of Urology" developed "Urology" program, which was introduced in Voronezh region since the beginning of 2010. Analysis of the results showed the program's clinical, economic, and administrative efficiency.

At first time in the proposed model of the modernization of urological care we used a systematic approach that involves all parts of the organization of urological care starting from primary care, training of professionals at all levels and finishing with providing high-tech medical care and involvement of the media.

*О.И. Аполихин¹, А.В. Сивков¹, И.В. Чернышев¹,
О.И. Золотухин², А.В. Шукин², В.В. Кузьменко³,
А.В. Кузьменко³, И.А. Шадеркин¹, В.А. Шадеркина¹,
М.Ю. Просянников¹*

¹ ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России;

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

³ ГБОУПО «Воронежская Государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздравсоцразвития России.

В 2006 году в России стартовал Национальный проект «Здоровье» (НП) – первый и самый дорогостоящий из четырех национальных проектов с бюджетом около 346,3 млрд рублей на период 2007 - 2009 гг. [1 - 3] и 676,8 млрд рублей - на период 2009 - 2012 гг. [4].

В Национальном проекте было выделено четыре ключевых направления:

1. Укрепление первичного звена медицинской помощи;
2. Повышение доступности высокотехнологичного лечения;
3. Профилактика заболеваемости населения;
4. Улучшение качества медицинской помощи в области материнства и детства.

Неоспоримым преимуществом проекта является факт особого внимания государства к медицине, получение российским здравоохранением средств на развитие наиболее актуальных направлений, развитие целевого финансирования. Идея возникновения проекта была вызвана состоянием российской медицины конца 90-х - начала 2000-х годов: слабой материально-технической базой, отсутствием профилактики и, как следствие, выявлением заболеваний на поздних стадиях, большим коли-

чеством осложнений, высокой инвалидизацией и смертностью.

За несколько лет реализации национального проекта было укреплено первичное звено медицинской помощи (повышены зарплаты участковым врачам и врачам скорой медицинской помощи, увеличилась доля молодых специалистов, особенно в регионах), на 70 % обновлен парк автомобилей скорой медицинской помощи, заменены десятки тысяч единиц устаревшего оборудования, более чем в три раза увеличилась доступность высокотехнологичной медицинской помощи [4, 5].

Мероприятия национального проекта «Здоровье» оказали серьезное воздействие на демографическую ситуацию в стране, приведя к увеличению рождаемости (с 1 457 тыс. родившихся в 2005 г. до 1 714 тыс. - в 2008г.) (рис.1); снижению смертности во всех возрастах (с 2 304 тыс. умерших в 2005 г. до 2 076 тыс. - в 2008 г.) (рис. 2); росту продолжительности жизни (с 65,3 лет в 2005 г. до 67,88 - в 2008 г.) [6]. В 2009 г. естественная убыль составила 249 тыс. человек - это наименьший показатель за последние 16 лет.

Таким образом, национальный проект стал базисом для подготовки комплексных изменений в отрасли, однако не решил всех проблем в здравоохранении.



Рис. 1. Статистика рождаемости в России в 2005-2008 гг.

Существующие с 2006 года стандарты диагностики и лечения многих заболеваний – рак предстательной железы (РПЖ), рак почки (РП), мочекаменная болезнь (МКБ) в первую очередь ориентированы на фонды медицинского страхования, которые оценивают качество медицинской помощи и работу врачей в целом, и отражают финансирование отдельных этапов. Эти стандарты предназначены только для специализированной помощи, но не описывают первичной медицинской помощи, которую оказывают фельдшеры, терапевты, хирурги, урологи амбулаторного звена, и они не внедрены в повсеместную практику. Главным недостатком существующих стандартов является то, что они не отвечают на вопросы: кто, что, где, в какие сроки и в каких случаях должен делать. За шесть лет, прошедшие с момента создания стандартов, они успели устареть, став, на наш взгляд, непригодными для использования в современной медицине [8].

С целью реформирования и модернизации российского здравоохранения в 2008 году Правительство РФ представило «Концепцию развития здравоохранения Российской Федерации до 2020 года» [9, 10]. Задачи концепции:

- прекращение убыли населения к 2011 году;
- увеличение продолжительности жизни до 75 лет;
- снижение всех видов смертности (общей, младенческой, материнской);
- формирование модели здорового образа жизни, в том числе за счет снижения употребления табака и алкоголя;
- повышение качества и доступ-

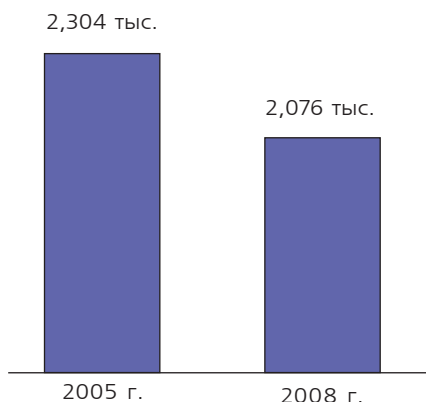


Рис. 2. Статистика смертности в России в 2005-2008 гг.

ности медицинской помощи, гарантированной населению Российской Федерации [9, 10].

Проект и концепция отражают общую стратегию развития здравоохранения России, определяют общий путь, по которому будет развиваться медицина. Детали, касающиеся конкретных специалистов всех этапов оказания медицинской помощи, должны уточняться и дополняться головными учреждениями, ответственными организациями.

Попытка создать порядок в оказании урологической помощи населению (этапность оказания плановой и экстренной урологической помощи, стратификация пациентов по рискам урологических заболеваний, организация и оснащение урологического кабинета и отделения, штатное расписание и т. д.) была предпринята 8 декабря 2009 года (Приказ № 966н). Но и этот прогрессивный приказ не решил всех вопросов организации урологической службы в России [11].

Одной из особенностей медицины в России является самообращение на поздних стадиях развития заболеваний, вследствие чего прогрессивно повышается количество осложнений, на устранение которых государство затрачивает дополнительные немалые средства. Такая ситуация приводит к тому, что пациенты умирают не от самого заболевания, а от его осложнений. Поэтому приоритетным направлением становится раннее выявление болезни, основанное на диспансеризации, проведении скринингов, активном выявлении заболеваний (не по обращаемости, а по выявляемости), повышении медицинской грамотности населения. В перспективе профилактика и ранняя диагностика заболеваний приведут к

быстрому излечению, короткому реабилитационному периоду, сокращению затрат государства. В этой связи было бы уместным привести пример профилактической направленности медицины Кубы, где на душу населения затрачивается 363 долл./год (в сравнении: США - 6 714 долл./год, Россия - 638 долл./год), при средней продолжительности жизни 75,9 лет (в США - 75 лет, в России - 65 лет) и самой низкой детской смертности на всем Северо-Американском континенте [12]. Это яркий пример рациональности финансирования государством профилактических мероприятий, а не дорогостоящей высокотехнологичной помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании многолетнего опыта работы ФГБУ «НИИ урологии» в регионах России в 2008 году нами была разработана теоретическая модель организации урологической помощи на основе комплексного подхода. В основу модели были положены три принципа:

- раннее выявление урологических заболеваний;
- этапная стандартизированная помощь;
- контроль и оптимизация финансовых затрат.

На основании созданной модели правительством Воронежской области в лице департамента здравоохранения, ФГБУ «НИИ урологии» и кафедрой урологии Воронежской медицинской академии была разработана Программа «Урология» (далее - Программа), которая с 2010 года начала внедряться на территории Воронежской области и, в последующем, в ряде других регионов Российской Федерации.

Суть Программы состоит в организации медицинской урологической помощи согласно принципам профилактики и раннего активного выявления заболеваний, стандартизации, организации контроля качества медицинской помощи, оптимизации финансовых затрат государства на здравоохранение.

Для этих целей вся медицинская помощь пациентам с урологическими заболеваниями была разделена нами на этапы:

- 1) первичное звено – хирурги (урологи) районной поликлиники;
- 2) межрайонные урологические центры;

3) региональный (областной, краевой, республиканский) урологический центр;

4) центр оказания ВМП – экспертный центр оценки качества оказания урологической помощи.

Все стандарты в модели изложены в виде бизнес-процессов (от англ. business – «дело») — совокупности взаимосвязанных мероприятий или задач, направленных на создание услуги для потребителей, что применяется в экономике для описания работы предприятий. При создании стандартов была учтена мировая урологическая практика и соблюдены все ныне действующие в России законодательные документы [11, 13].

Для каждого этапа были сформированы стандарты требований к помещениям, оснащению, видам оказания диагностической, лечебной медицинской помощи, к медицинским кадрам [14, 15, 16].

Ключевым моментом в предложенной модели стали: раннее выявление заболеваний за счет активного опроса населения с последующим направлением в лечебные учреждения, просветительская работа с привлечением средств массовой информации.

Для оказания медицинской помощи акцент в Программе делается на первичное звено – фельдшер, участковых терапевтов, семейных врачей, врачей-хирургов. Программа подразумевает создание межрайонных урологических центров (МУЦ), имеющих амбулаторное и стационарное отделения, на базе существующих учреждений: один центр - на 300 000 жителей. Выявление пациентов с урологическими заболеваниями проводится не по самообращению, а по активному выявлению проблем со здоровьем путем проведения скрининговых программ, опросов, подворовых обходов, работе со СМИ. Между этапами налажена стандартизированная логистика перемещения пациентов с использованием современных телемедицинских технологий.

Реализация Программы имеет модульный принцип. Все временные промежутки разбиты на модули, которые построены по нозологическому принципу. Последовательно внедряются модули по доброкачественной гиперплазии предстательной железы, раку предстательной железы, недержанию мочи у женщин, эректильной дис-

функции и т. д. [14, 15, 16]

Модуль включает в себя:

1) мероприятия по оснащению МУЦ оборудованием и расходными материалами;

2) образовательную программу для врачей разных специальностей (терапевтов, хирургов, урологов, заведующих МУЦ);

3) методические указания по реализации модуля;

4) мероприятия раннего выявления заболеваний (скрининг и пр.);

5) мероприятия по оценке качества выполнения модуля.

Разработана программа обучения специалистов для всех уровней (первичное звено, МУЦ, региональный уровень) с привлечением к этому процессу образовательных учреждений Воронежской области и ресурсов НИИ урологии. Активно применяются дистанционные технологии образования. Для оценки хода выполнения Программы и проведения непрерывного образовательного процесса созданы так называемые Школы урологии, которые проводятся раз в два месяца и собирают более 70 % всех урологов региона. Они синхронизированы с этапами проведения Программы, т. е. предшествуют вводу нового модуля.

Разработан алгоритм работы со средствами массовой информации, ориентированный на граждан Воронежской области.

Юридически Программа закреплена как целевая региональная сроком на пять лет, которая имеет под собой утвержденное финансирование из средств региона [17]. Все этапы ее реализации активно курируются коллективом НИИ урологии, что подтверждено договором о сотрудничестве между НИИ урологии и системой регионального здравоохранения Воронежской области. Практические результаты в регионах подвергаются научному анализу в НИИ урологии, результатом которого являются уникальные организационно-методические данные, позволяющие корректировать работу системы оказания медицинской помощи урологическим пациентам, обосновать и подсчитать реальные материальные затраты на ее оказание.

Один из этапов Программы предусматривает госпитализацию пациентов в центры оказания ВМП. Основой акцент при отборе кандидатов для госпитализации делается на пациентов, которые имели неудач-

ные попытки лечения на предыдущих этапах специализированной медицинской помощи (СМП), ятрогенные осложнения. В центре ВМП последовательно проводятся следующие мероприятия:

- обследование;
- лечение;
- анализ причин, приведших к возникновению осложнений;
- разработка рекомендаций по устранению этих причин;
- реализация мероприятий на уровне СМП;
- контроль исполнения мероприятий, направленных на устранение причин осложнений.

Таким образом, на этапе оказания ВМП проводится индикация качества выполнения СМП в регионах – субъектах РФ.

В результате разработки и внедрения Программы создана и апробирована универсальная модель, которая может быть положена в основу организации медицинской помощи в других медицинских специальностях (гинекология, хирургия и пр.). Она была утверждена в Правительстве Воронежской области [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Понимание особенностей функционирования медицинской помощи в регионах, муниципальных, ведомственных учреждениях (наличие уровней оказания медицинской помощи, количества специалистов, оснащенности оборудованием) сделало необходимой адаптацию этих алгоритмов для каждого типа учреждений. При этом стоит отметить, что требования к оснащенности, технологиям диагностики и лечения как в ЦРБ, так и в крупных ведомственных учреждениях остались прежними, изменился только алгоритм оказания помощи, и это подчеркивает основную концепцию развития российского здравоохранения – доступность и равноправность получения медицинской помощи.

Одной из задач модели явилось стремление помочь урологам в организации современной медицинской помощи в регионах (оснащение, освоение методик диагностики и лечения), а не создание сети по доставке пациентов в «самую лучшую клинику». Программа подразумевает не голословное декларирование всем известных догм, а создание и внедрение реального механизма реализации

доступной медицинской помощи на местах, конкретные финансовые затраты из регионального бюджета на оснащение и обучение специалистов.

В 2009 году под руководством ФГУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России совместно с департаментом здравоохранения Воронежской области, Воронежской государственной медицинской академией имени Н.Н. Бурденко, при поддержке Правительства Воронежской области и лично губернатора Воронежской области Алексея Васильевича Гордеева разработанная модель стартовала в жизнь в виде «Пилотного проекта стандартизации оказания этапной урологической помощи в Воронежской области». Финансирование Программы осуществлялось из областного бюджета.

Воронежская область – типичный аграрный регион России. Медико-демографическая ситуация в области характеризуется высоким количеством урологических заболеваний при недостаточном их выявлении, низким процентом охвата населения диспансерным наблюдением, недостаточным уровнем применения высокотехнологичных методов лечения. Урологическая служба области была представлена двумя урологическими отделениями в Россошанском и Лискинском районах области и урологическими отделениями на 90 коек в структуре областной больницы. В 22 из 32 районах отсутствовали врачи-урологи. Количество малоинвазивных оперативных вмешательств, выполнявшихся по поводу ДГПЖ, составляло около 100 операций в год, общее количество больных с ДГПЖ, находившихся под диспансерным наблюдением, в 2009 году составляло 6 331 человек [18].

На начальном этапе реализации Программы в области были организованы и оснащены необходимым оборудованием шесть межрайонных урологических центров (МУЦ) – на базе Лискинской, Россошанской и Анненской ЦРБ, три – в г. Воронеже.

Одновременно с организацией МУЦ специалистами амбулаторного звена (фельдшеры, терапевты, урологи) проводилось обследование мужчин на предмет выявления у них заболеваний предстательной железы (ДГПЖ и РПЖ). С этой целью проводился опрос пациентов в возрасте старше 60 лет на предмет выявления у них расстройств мочеиспускания. Первым результатом стал широкий

охват населения анкетированием, который в некоторых районах составил более 92,2 %, или 275 589 человек, по всей Воронежской области. Пациенты, нуждающиеся в дальнейшем обследовании по результатам анкетирования (74 402 человека), были направлены на следующий этап, где их осматривал районный хирург (уролог). Далее мужчины, у которых была выявлена заболелания ПЖ (их число составило 8 523 человека), направлялись в МУЦ, где принималось решение о тактике дальнейшего лечения: из них 1 659 получили различные виды хирургического лечения, остальным назначена консервативная терапия или динамическое наблюдение. Пациенты с осложнениями направлялись в урологический стационар областной больницы. ВМП с заболеваниями ПЖ оказана 296 пациентам, им в НИИ урологии была выполнена ТУР предстательной железы при больших размерах опухоли, брахитерапия, радикальная простатэктомия, HIFU-терапия.

Совместно с кафедрой урологии ВГМА была разработана программа обучения для специалистов всех этапов – от фельдшеров и терапевтов до заведующих МУЦ.

Согласно этой программе сотрудниками кафедры урологии ВГМА были проведены курсы тематического усовершенствования (72 часа) среднего медперсонала, врачей-терапевтов, участковых врачей, врачей-урологов. Всего прошли обучение 539 человек. Из них урологов – 87, хирургов – 159, терапевтов – 123, врачей общей практики – 179. В настоящее время подготовлена и внедрена методологическая база для дистанционного образования [19].

В конце 2010 года в рамках долгосрочной областной целевой программы «Развитие здравоохранения Воронежской области на 2011 – 2015 годы» была утверждена подпрограмма «Урология», которая продолжила развитие и расширила границы охвата муниципального образования области до границ всего региона, включая город Воронеж [20].

В настоящее время в области функционируют шесть межрайонных урологических центров. Количество больных, находящихся на диспансерном учете с ДГПЖ, возросло в несколько раз и составляет 16 229 человек. Количество больных, доставленных в стационар в экстренном порядке, уменьшилось на 30 %

и составляет 365 человек в год. Количество малоинвазивных оперативных вмешательств по поводу ДГПЖ возросло в три раза, достигнув 398 операций в год.

Как следствие, экономически более выгодно стала работать урологическая койка: количество больных, пролеченных в стационаре, увеличилось на 30 % и составляет сегодня 2 952 человека, а количество дней, проведенных больными в стационаре, уменьшилось на 10 % и составляет 32 259 дней, средний койко-день снизился до 10,9.

Специалисты из НИИ урологии, регулярно (раз в два месяца) посещая Воронежскую область, принимали участие в амбулаторном приеме пациентов, операциях, консультациях урологов по сложным клиническим случаям. В свою очередь, девять урологов из Воронежа и Воронежской области прошли стажировку на базе НИИ урологии.

С целью оптимизации взаимодействия урологов Воронежской области и НИИ урологии в проекте были активно задействованы телекоммуникационные технологии: интернет, бесплатное программное обеспечение («Скайп»), персональные компьютеры (ПК), оснащенные веб-камерами и микрофонами [21]. При необходимости проводились консультации с ведущими зарубежными специалистами – международные консилиумы.

Для информационной работы с населением, повышения внимания к проблемам урологического здоровья, формирования здорового образа жизни были привлечены региональные и муниципальные СМИ. В результате была разработана стратегия информационного сопровождения Программы, найдены механизмы взаимодействия с радио- и телевизионными компаниями, газетами и интернет-ресурсами [21].

За время реализации программы с 2009 по 2011 годы были получены клинические, экономические и статистические результаты, которые позволили научно обосновать экономическую, медицинскую и социальную эффективность созданной модели.

В результате работы был разработан пакет документов, включающий в себя нормативно-правовые документы, порядки и стандарты по нескольким нозологическим единицам: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак пред-

стательной железы, простатит и недержание мочи у женщин [14, 15, 16].

Организаторами был проведен ряд межрегиональных конференций, в результате которых интерес к Программе высказали и другие субъекты РФ. В Карачаево-Черкессии, в Тамбовской, Липецкой, Пензенской областях Программа находится на разных этапах реализации.

В начале 2011 года Минздравсоцразвития России начал реализацию «Региональной программы модернизации здравоохранения на 2011 - 2012 годы», которая своей целью ставит улучшение качества и обеспечение доступности медицинской помощи населению субъекта Российской Федерации [22]. Программа описывает ряд действий, направленных на укрепление материально-технической базы ЛПУ, введение единого регистра медицинских работников, развитие телемедицины, введение электронной медицинской карты пациента. Большое внимание уделено источникам финансирования программы. Отдельным важным пунктом программы является внедрение стандартов оказания медицинской помощи по профилям.

31 мая 2011 Госдума приняла в первом чтении Законопроект «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», который гарантирует россиянам право на получение бесплатной медицинской помощи, определяет для пациентов механизм выбора вра-

ча и медицинской организации, закрепляет единые стандарты и порядок оказания медицинской помощи на всей территории России [23].

Эти основополагающие законы определяют направления развития медицины, расставляют вехи на этом пути, делают легитимной ту работу, которую мы проводим совместно с нашими коллегами из Воронежской области.

Выводы

Предложенная модель организации урологической помощи на основе комплексного подхода в практической реализации показала свою клиническую, экономическую и управленческую эффективность.

В предложенном подходе модернизации урологической службы впервые был использован системный подход, затрагивающий организацию всех звеньев оказания урологической помощи от первичного звена, обучения специалистов всех уровней до оказания высокотехнологичной медицинской помощи и привлечения средств массовой информации.

Нам удалось разработать и внедрить в практику механизм эффективного взаимодействия медицинских служб всех уровней (первичное звено, специалисты-урологи, организаторы здравоохранения, профессорско-преподавательский

состав) и административного управляющего аппарата уровня субъекта Российской Федерации на примере организации урологической службы.

В ходе реализации Программы разработаны и апробированы новые подходы к роли высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) как индикатора оказания специализированной медицинской помощи, базирующиеся на принципах организации системы обратной связи между региональными службами здравоохранения и центрами ВМП.

Важным представляется тот факт, что благодаря разработанной модели оказания медицинской помощи подобные программы могут быть созданы не только в урологии, но в других медицинских специальностях. Модель позволяет легко просчитывать кадровые, материальные и финансовые затраты на здравоохранение.

Ряд регионов России заинтересовались Программой и выразили желание принять в ней участие.

Мы считаем, что подобный подход позволит повысить качество и доступность урологической помощи, рационально расходовать выделенные финансовые ресурсы на здравоохранение, а полученный научно-практический опыт может быть использован в модернизации медицинской помощи в других специальностях. ■

Ключевые слова: модернизация здравоохранения, национальный проект "Здоровье", урологическая служба Воронежской области, программа "Урология", доброкачественная гиперплазия предстательной железы, эректильная дисфункция, недержание мочи у женщин.

Keywords: modernization of health care system, national project "Health", urological care of Voronezh region, "Urology" program, benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction, urinary incontinence in women.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 19 декабря 2006 года № 238-ФЗ «О федеральном бюджете на 2007 год».
2. Федеральный закон от 29 декабря 2006 года № 243-ФЗ «О бюджете Федерального фонда обязательного медицинского страхования на 2007 год».
3. Федеральный закон от 19 декабря 2006 года № 234-ФЗ «О бюджете Фонда социального страхования на 2007 год».
4. 12.05.2009: Национальный проект «Здоровье». [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://ria.ru/society/20090512/170852739.html>
5. 2007 - 2011: Национальный проект «Здоровье»: снижение смертности от основных причин. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.minzdravsoc.ru/health/prior/81>
6. Доклад Министра здравоохранения и социального развития РФ Т.А. Голиковой на заседании Межведомственной рабочей группы по приоритетному национальному проекту «Здоровье» и демографической политике при Совете при Президенте РФ, 20 ноября 2009 г. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.mcfr.ru/journals/34/31/16657/16659/>
7. Федеральная служба государственной статистики, 2012 г. Современная демографическая ситуация в Российской Федерации. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat/rosstatsite/main/population/demography/#>
8. Электронный научный журнал: Обухова О.В., Базарова И.Н., Гавриленко О.Ю., ЦНИИОИЗ Росздрава «Социальные аспекты здоровья населения», «Проблемы внедрения медико-экономических стандартов в учреждения, оказывающие стационарную медицинскую помощь».
9. Концепция развития здравоохранения РФ до 2020 года. 16.04.2008 [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.minzdravsoc.ru/blocks/projects/concept>
10. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://topmedicina.ru/health/konceptiya/>
11. Приказ № 966н от 8 декабря 2009 г. Регистрационный № 15796 от 22.12.2009 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с урологическими заболеваниями».
12. Аполихин О.И., Шадёркин И.А. Доступное здравоохранение – берем пример с урологии. //Урология сегодня – 2011. - № 3. – С. 4 - 5.
13. Конституция РФ, ст. 7 п. 2. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.constitution.ru/>
14. Департамент здравоохранения Воронежской области, ФГУ «НИИ урологии» Минздрава РФ, ВГМА им. Н.Н. Бурденко, БУЗ ВО «Воронежская ОКБ № 1, «Этапы оказания медицинской помощи пациентам с недержанием мочи». Методическое письмо. Воронеж, 2012.
15. Департамент здравоохранения Воронежской области, ФГУ «НИИ урологии» Минздрава РФ, ВГМА им. Н.Н. Бурденко, БУЗ ВО «Воронежская ОКБ № 1, «Этапы оказания медицинской помощи пациентам с раком предстательной железы». Методическое письмо. Воронеж, 2012.
16. Департамент здравоохранения Воронежской области, ФГУ «НИИ урологии» Минздрава РФ, ВГМА им. Н.Н. Бурденко, БУЗ ВО «Воронежская ОКБ № 1, «Этапы оказания медицинской помощи пациентам с ДГПЖ». Методическое письмо. Воронеж, 2012.
17. Приложение к Постановлению Правительства Воронежской области от 22 ноября 2010 г. № 1002.А)
18. Состояние урологической службы Воронежской области, сайт «Урология Воронежской области» [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://vnrurology.ru/voronezh/sostoyanie-urologicheskoy-sluzhby>
19. Образование в урологии. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://uroedu.ru>
20. Программа «Урология». [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://доступное-здравоохранение.рф/программа-урология>
21. Сайт «Урология в Воронежской области». [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://vnrurology.ru/>
22. Программы модернизации здравоохранения субъектов Российской Федерации [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/med-ins/5>
23. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан РФ» № 323 - ФЗ от 22.11.2011 года.

Ишемия мочевого пузыря как причина его дисфункции после острой задержки мочи

Ischemia of the bladder, as the cause of its dysfunction after acute urinary retention

V.I.Kirpatovskiy, E.Yu.Plotnikov, I.S.Mudraya, R.A.Khromov, S.V.Revenko, D.B.Zorov

Experiments were carried out on 30 female albino rats. 10 intact rats served as controls, in 20 rats acute urinary retention (AUR) by placing a microvascular clamp on proximal urethra for 4 hours was caused. In rats with AUR blood supply of the bladder was deteriorated, as in urinary retention, and a day after its recovery, which was established by spectral analysis of the impedance. Reduction of intramural blood flow was accompanied by activation of production of active oxygen radicals in the endothelium of the intramural vessels, the epithelium of the mucosa and detrusor smooth muscle cells, which was indicated by the enhance of the dichlorofluorescein probe fluorescence in laser confocal microscopy. These changes persisted and even intensified a day after the elimination of AUR by severe infiltration of the bladder wall cells, presumably leucocytes, producing reactive oxygen species. Severe degenerative changes in epithelial cells were revealed. Confocal microscopy with a tetramethylrhodamine mitochondrial probe showed a decrease in its fluorescence day after AUR in the mitochondria cells of the mucous membrane cells, and detrusor muscle cells, suggesting a decrease in their ATP-synthesizing capacity. The findings show impaired blood supply to the bladder caused by AUR, which induces oxidative damage to cell structures. The result is damage to the epithelial lining of the mucous membrane and the violation of its barrier features with development of interstitial cell infiltration, as well as mitochondrial damage and the development of energy-deficient state of the detrusor smooth muscle cells. Identified key role of ischemia and oxidative stress in the development of bladder dysfunction after AUR provides a basis for studying the feasibility of introducing pharmaceuticals with vascular trophic and antioxidant activity in the treatment regimen of patients with BPH and AUR.

В.И. Кирпатовский¹, Е.Ю. Плотников², И.С. Мудрая¹, Р.А. Хромов¹, С.В. Ревенко², Д.Б. Зоров³

¹ФГБУ "НИИ урологии" Минздравсоцразвития России,

²НПФ «Биола» (г. Москва),

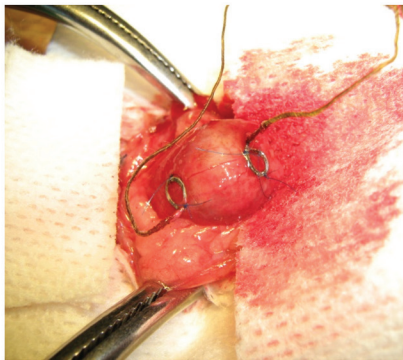
³НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерцева

В предыдущем исследовании [1-3] мы показали, что четырехчасовая острая задержка мочи (ОЗМ) у крыс приводит к выраженным функциональным нарушениям сократительного аппарата мочевого пузыря, проявляющимся повышением тонуса детрузора, усилением спонтанных его сокращений, не связанных с актом мочеиспускания, и снижением способности к максимальному сокращению. Функциональные нарушения сопровождались массивным выходом ферментов (цитоплазматических, митохондриальных и лизосомальных) из стенки мочевого пузыря в мочу, свидетельствуя о выраженном повреждении. При этом спектр ферментурии после ОЗМ был схожим с выходом ферментов после ишемии мочевого пузыря, вызванной пережатием сосудов, питающих этот орган. В связи с этим было высказано предположение о существенной роли ишемического фактора в генезе функциональных и биохимических изменений, вызываемых ОЗМ.

В литературе также имеются данные о негативном влиянии ОЗМ на кровоснабжение мочевого пузыря: даже при небольшой ее длительности (30-60 минут) у крыс с перерас-

тяжением мочевого пузыря выявляли ухудшение кровотока в его стенке, что сопровождалось развитием функциональных нарушений [4, 7 - 9]. В клиническом исследовании Kershen R.T. et al. [6] с помощью лазерной доплеровской флоуметрии установили, что при максимальном наполнении мочевого пузыря, когда внутрипузырное давление повышалось с 25,2 до 43,5 см водн. ст., кровоток в мочевом пузыре снижался на 36 % с уменьшением эластичности его стенки. Его опорожнение вызывало состояние реактивной гиперемии (кровоток возрастал в 1,6 раза) при нормализации показателя эластичности. Ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря сопровождалось снижением парциального давления кислорода в его стенке, то есть приводило к развитию тканевой гипоксии [7].

В связи с этим нами было проведено исследование, направленное на изучение состояния кровоснабжения мочевого пузыря во время и после ОЗМ и метаболических изменений, потенциально способных негативно влиять на функцию детрузора, а именно, на показатели функционального состояния митохондрий, отражающих адекватность энергопродукции для поддержания нормального метаболизма клеток и активность



А



Б

Рисунок 1. Регистрирующие электроды, наложенные на мочевой пузырь крысы (А) и комплекс аппаратуры (Б) для регистрации биоимпеданса органа и проведения спектрального анализа его малых колебаний.

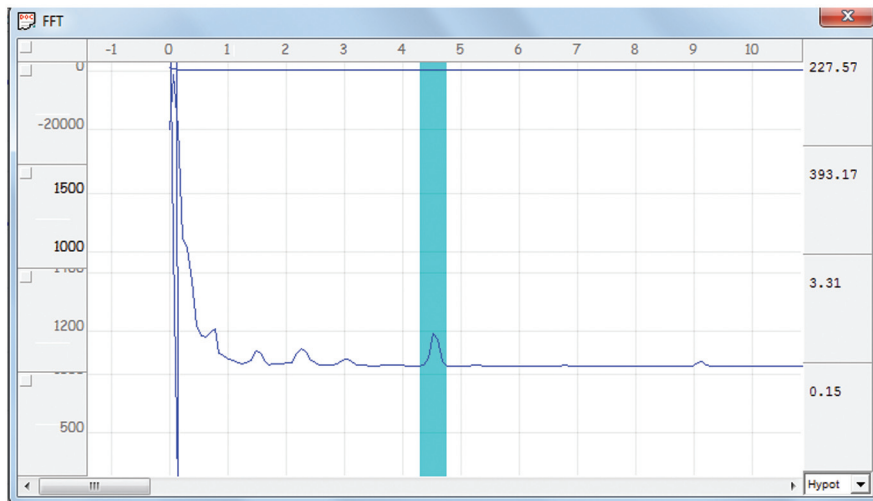


Рисунок 2. Типичная спектрограмма интактного мочевого пузыря. Выделен кардиальный пик, характеризующий состояние кровоснабжения органа.

генерации активных форм кислорода (АФК) как показатель выраженности деструктивных процессов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты были проведены на 30 белых беспородных крысах-самках массой 220 - 260 г (10 крыс служили контролем, 20 составляли опытную серию). В опытной серии ОЗМ моделировали путем пережатия предпузырного отдела уретры с предварительным наполнением мочевого пузыря физиологическим раствором. Для этого в стерильных условиях под эфирным наркозом вскрывали брюшную полость и выделяли пред-

пузырный отдел мочепускающего канала. По уретре проводили кубитальный катетер № 18G и наполнили мочевой пузырь, после чего катетер удаляли, а уретру пережимали мягким микрососудистым зажимом. Брюшную полость ушивали, оставляя зажим на уретре. Через четыре часа производили релапаротомию для снятия зажима. Животных обследовали на следующие сутки. В контрольной группе никаких вмешательств не производили.

Состояние кровоснабжения оценивали с помощью разработанной в НИИ урологии совместно с НПФ «Биола» методики высокочувствительной импедансометрии

мочевого пузыря со спектральным анализом малых колебаний биоимпеданса по методу Фурье (Фурье-импедансометрия) [5]. К стенке мочевого пузыря подшивали два электрода (ближе к верхушке и около шейки) (рис. 1А), с помощью которых регистрировали динамику биоимпеданса на разработанном аппаратном комплексе (рис. 1Б) с последующим спектральным анализом малых колебаний импеданса с помощью специально созданной компьютерной программы.

На полученной спектрограмме выделяли несколько основных пиков, один из которых, совпадающий по частоте с ритмом сердца и поэтому называемый кардиальным, характеризовал состояние кровообращения в стенке мочевого пузыря [5]. Уменьшение его расчетных параметров, в частности показателя мощности пика, близкого по значению к площади под кривой пика, свидетельствовало об уменьшении кровотока, что было доказано кратковременным пережатием тазового отдела аорты, сопровождающимся уменьшением этого параметра более чем на 90%. Типичная спектрограмма мочевого пузыря и выделенный кардиальный пик представлены на рис. 2.

Метаболические последствия ОЗМ, характеризующие функциональное состояние митохондрий и активность генерации АФК, выявляли с помощью лазерной конфокальной микроскопии стенки мочевого пузыря при его обработке специфическими флуоресцентными зондами. Для проведения этого исследования мочевой пузырь удаляли, рассекали вдоль - от шейки до верхушки, растягивали на специальной подставке и помещали в питательную среду с добавлением флуоресцентных зондов - этилового эфира тетраметилродамина (TMRE) и ацетатного эфира дихлорфлуоресцеина (DCF). Зонд TMRE избирательно накапливается в

функционально полноценных митохондриях с высоким трансмембранным потенциалом, и интенсивность его флуоресценции характеризует их АТФ-синтезирующую способность и энергообеспеченность клеток. Флуоресценция зонда DCF возникает при взаимодействии его молекул с АФК, и ее интенсивность характеризует активность свободнорадикальных процессов. Подробно методика описана в работах В.И. Кирпатовского и Е.Ю. Плотникова [2, 6]. Флуоресценцию зондов оценивали раздельно со стороны слизистой оболочки, что характеризовало состояние эпителиальной выстилки и подслизистого слоя мочевого пузыря, и со стороны наружной стенки - это отражало состояние детрузора.

Статистическую обработку цифрового материала осуществляли с помощью компьютерной программы «Statistica 6.0», используя непараметрические критерии достоверности различий для малых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Четырехчасовая ОЗМ на фоне высокого внутрипузырного давления приводила к достоверному ухудшению кровоснабжения мочевого пузыря, что проявлялось в снижении мощности кардиального пика на спектрограмме при Фурье-импедансометрии (табл. 1). После опорожнения и нормализации давления в мочевом пузыре гипоперфузия

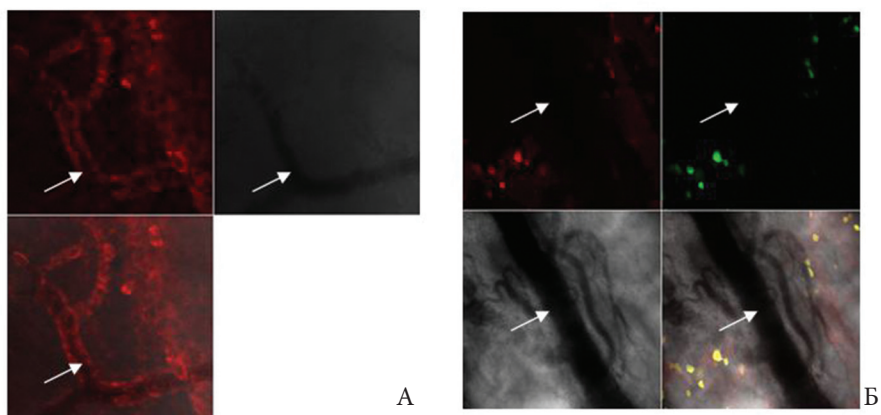


Рис. 3. Флуоресценция зоны TMRE (красное свечение) в клетках стенки кровеносных сосудов (указаны стрелками) интактного мочевого пузыря (А) и ее отсутствие в сосудах мочевого пузыря, перенесшего четырехчасовую ОЗМ (Б). Конфокальная микроскопия с окраской TMRE и DCF. Серые квадранты – фазово-контрастная микроскопия.

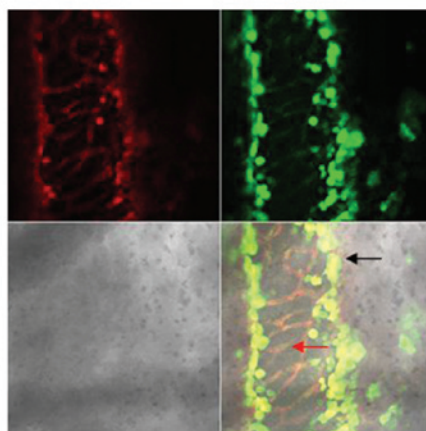


Рис. 4. Состояние интраорганных сосудов мочевого пузыря через сутки после четырехчасовой ОЗМ. Конфокальная микроскопия с окраской TMRE и DCF. Красная окраска – флуоресценция TMRE, зеленая – флуоресценция DCF. Нижние квадраты – фазово-контрастная микроскопия и наложение всех изображений друг на друга. Черная стрелка – эндотелиальная выстилка, красная стрелка – гладкомышечные клетки. Наложение изображений свидетельствует, что кислородные радикалы генерируется в основном в эндотелии (наложение зеленого цвета на красный дает желтую окраску) (на рисунке отмечено черной стрелкой), тогда как лейомиоциты их практически не образуют (по-прежнему окрашены в красный цвет) Это показано красной стрелкой.

стенки пузыря сохранялась. Более того, через одни сутки после ликвидации обструкции мочевых путей и восстановления мочеиспускания мощность кардиального пика, а следовательно, и кровоснабжение мочевого пузыря оставались на сниженных значениях, даже более низких,

чем сразу после снятия обструкции, несмотря на низкие цифры внутрипузырного давления.

Стойкое ухудшение кровоснабжения обструктивного мочевого пузыря сопровождалось метаболическими изменениями в стенке кровеносных сосудов, что выявилось

Таблица 1. Взаимосвязь внутрипузырного давления и мощности кардиального пика на Фурье-спектрограмме при ОЗМ и после ее ликвидации

Этапы исследования	Детрузорное давление (см вод. ст.)	Площадь кардиального пика (10^{-3} Ом ²)
Интактный мочевой пузырь	4,6 ± 1,4	0,60 ± 0,04
ОЗМ	50,3 ± 2,7***	0,24 ± 0,06***
После опорожнения	6,8 ± 1,8	0,44 ± 0,04*
Через одни сутки	5,7 ± 1,3	0,16 ± 0,05**

Примечание. Достоверность разницы результатов по сравнению с интактным мочевым пузырем: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

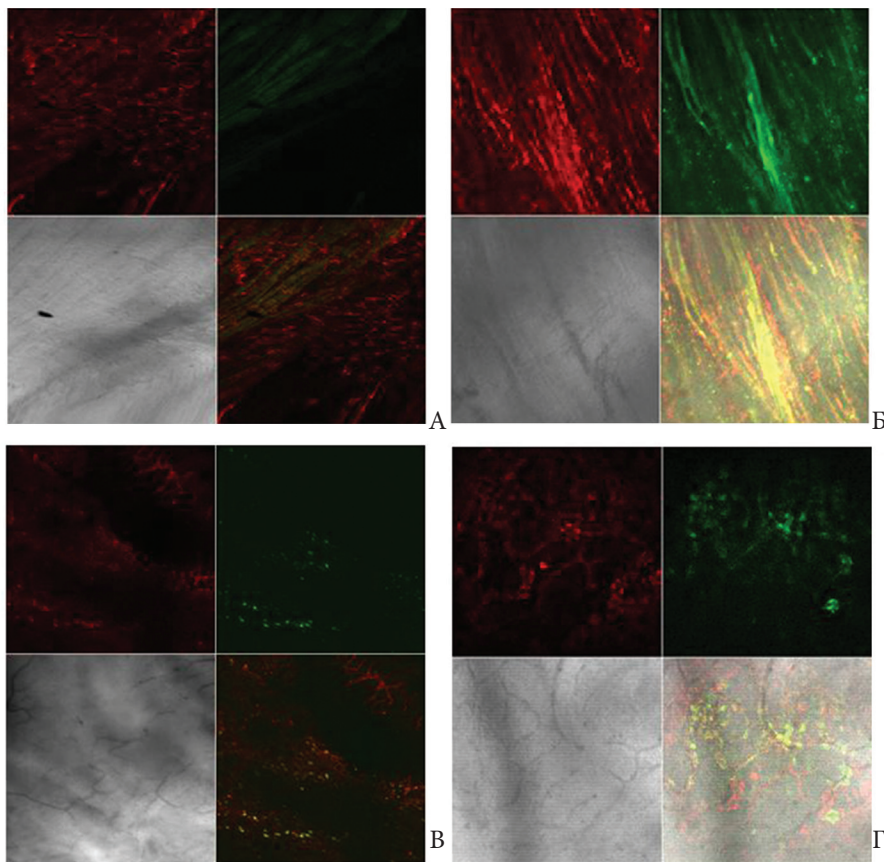


Рисунок 5. Влияние ОЗМ на интенсивность флуоресценции зондов TMRE (красное свечение) и DCF (зеленое свечение) в слизистой и мышечной оболочках мочевого пузыря. Серый квадрат - фазово-контрастная микроскопия, нижний правый квадрат — наложение всех изображений друг на друга. Конфокальная микроскопия с окраской TMRE и DCF.

А — слизистая intactного мочевого пузыря;
 Б — слизистая мочевого пузыря после ОЗМ;
 В — мышечная оболочка intactного мочевого пузыря;
 Г — мышечная оболочка мочевого пузыря после ОЗМ.

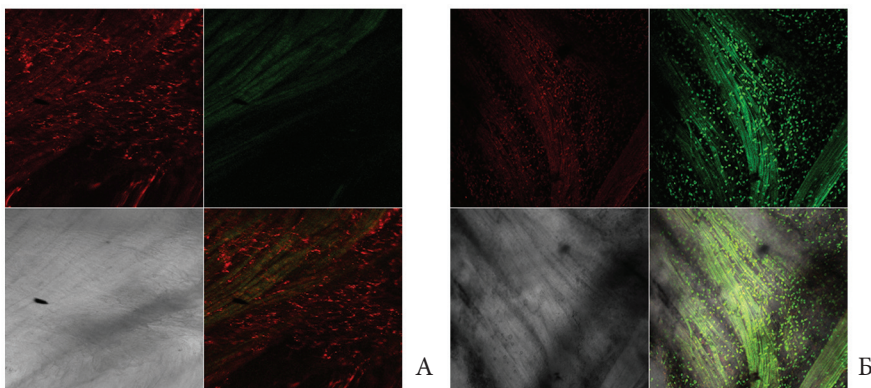


Рисунок 6. Инфильтрация мышечного слоя клетками, активно продуцирующими АФК, после ОЗМ. Конфокальная микроскопия с окраской TMRE и DCF.

А — intactный мочевой пузырь;
 Б — мочевой пузырь через сутки после четырехчасовой ОЗМ.
 Остальные обозначения, как на рис. 5.

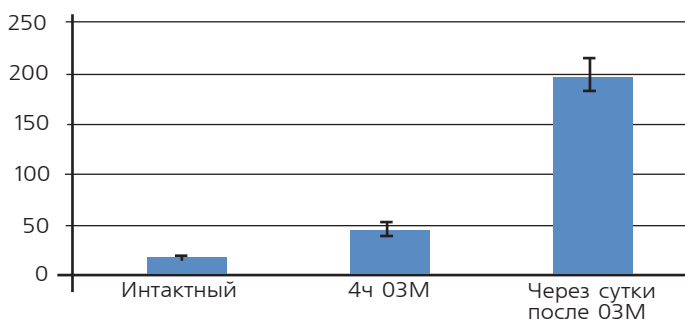


Рисунок 7. Количество клеток, инфильтрирующих мышечную оболочку мочевого пузыря после ОЗМ, в поле зрения микроскопа при одинаковом увеличении.

методом лазерной конфокальной микроскопии с флуоресцентным зондом TMRE. В кровеносных сосудах intactного мочевого пузыря определялась интенсивная флуоресценция этого зонда в эндотелиальных и гладкомышечных клетках (рис. 3А), что свидетельствовало о наличии функционально активных митохондрий, обеспечивающих адекватное энергоснабжение этих клеток. В стенке сосудов мочевого пузыря, перенесшего ОЗМ, флуоресценции TMRE практически не наблюдалась (рис. 3Б), указывая на утрату митохондриями способности поддерживать трансмембранный потенциал, необходимый для синтеза АТФ. Исходя из этих данных, можно предположить, что стойкое ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря, сохраняющееся даже после ликвидации ОЗМ и опорожнения мочевого пузыря, обусловлено сосудистым спазмом вследствие гипоксического повреждения эндотелия и гладкомышечных клеток артериол.

При исследовании сосудов мочевого пузыря через одни сутки после четырехчасовой ОЗМ было выявлено восстановление флуоресценции TMRE в эндотелиальной выстилке и гладкомышечных элементах сосудистой стенки, что свидетельствует о нормализации функционального состояния митохондрий в этих клетках. Однако при этом в них отмечалась выраженная флуоресценция зонда DCF, указывающая на активизацию продукции активных радикалов кислорода (рис. 4). Из данных литературы известно, что продукты перекисного окисления мембранных липидов, которые образуются вследствие атаки клеточных структур кислородными радикалами, обладают вазоконстриктивным действием [11]. Исходя из этого, можно предполагать, что стойкое снижение кровоснабжения мочевого пузыря после ликвидации острой задержки мочи может поддерживаться (или даже усугубляться) так называемым окси-

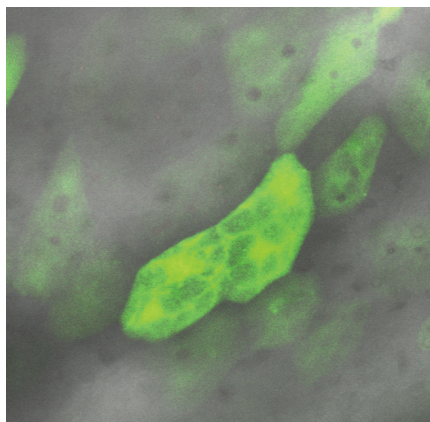


Рисунок 8. Выраженная вакуольная дистрофия эпителиоцитов слизистой мочевого пузыря через сутки после четырехчасовой ОЗМ. Конфокальная микроскопия с окраской DCF. Выраженная зеленая флуоресценция клеток свидетельствует об активной продукции АФК в их цитоплазме.

дантным стрессом, обусловленным активацией процессов свободнорадикального окисления мембранных структур, что затрагивает и интраорганные кровеносные сосуды, вызывая их стойкий спазм.

Длительное ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря после ОЗМ приводило к резкому усилению продукции АФК как в слизистой, так и в мышечной оболочках, индикатором чего служило увеличение интенсивности флуоресценции DCF в этих отделах стенки мочевого пузыря (рис. 5). С увеличением длительности ОЗМ от двух до четырех часов продукция АФК возрастала. Активация продукции радикалов кислорода

была стойкой, поскольку выявлялась не только сразу после ликвидации ОЗМ, но и на следующие сутки примерно с такой же интенсивностью (табл. 2).

Изменения интенсивности флуоресценции TMRE, характеризующей состояние митохондрий, носили фазный характер как в слизистой оболочке, так и в детрузоре (табл. 2). Во время ОЗМ интенсивность свечения зонда имела тенденцию к возрастанию с достижением максимальных значений через четыре часа ОЗМ, причем в детрузоре прирост флуоресценции оказался статистически достоверным. Однако через сутки отмечалось резкое уменьшение флуоресценции во всех слоях стенки мочевого пузыря, что может свидетельствовать о повреждении митохондрий лейомиоцитов, а также клеток слизистой оболочки и подслизистого слоя (эпителий, интерстициальные клетки).

Лазерная конфокальная микроскопия показала, что после ОЗМ в мышечной оболочке резко увеличивается количество округлых клеток, активно продуцирующих АФК, что проявлялось в их интенсивной флуоресценции при обработке зондом DCF (рис. 6). Предположительно это могут быть лейкоциты, инфильтрирующие интерстициальное пространство и мышечную оболочку мочевого пузыря, активно генери-

рующие АФК. Подсчет количества этих клеток в поле зрения микроскопа при одинаковом увеличении показал, что если сразу после ликвидации ОЗМ увеличение их количества было умеренным, то через сутки степень инфильтрации возрастала более чем в десять раз (рис. 7). По всей видимости, инфильтрация стенки обструктивного мочевого пузыря клетками, активно продуцирующими АФК, вносит существенный вклад в развитие окислительного стресса, вызванного ОЗМ.

Выраженная клеточная инфильтрация стенки мочевого пузыря может свидетельствовать о развитии в ней воспалительного процесса. Учитывая методику наших экспериментов, можно полагать, что она не связана с бактериальным фактором, а является асептическим воспалением, вызванным повреждением эпителиальной выстилки слизистой мочевого пузыря, утратой ее барьерных свойств и проникновением мочи в интерстиций. Подтверждением этого предположения являются полученные нами данные о развитии выраженной гидропической дистрофии эпителиоцитов в различных участках слизистой мочевого пузыря при сильной флуоресценции в них зонда DCF (рис. 8), что говорит о выраженном повреждении этих клеток.

Об этом же свидетельствуют

Таблица 2. Интенсивность флуоресценции DCF и TMRE в разных слоях стенки мочевого пузыря сразу и через сутки после ликвидации четырехчасовой ОЗМ

Этапы исследования	DCF		TMRE	
	Слизистая оболочка	Детрузор	Слизистая оболочка	Детрузор
Норма	0,5 ± 0,1	4,9 ± 0,4	27,6 ± 2,9	28,1 ± 5,6
Два часа ОЗМ	7,2 ± 0,8***	22,8 ± 2,9***	25,1 ± 3,1	38,8 ± 3,9
Четыре часа ОЗМ	17,8 ± 1,5***	34,7 ± 3,1***	35,3 ± 3,4	46,2 ± 3,1*
Через сутки после четырехчасовой ОЗМ	21,9 ± 2,3***	30,2 ± 2,6***	22,1 ± 1,8#	18,9 ± 1,7*,#

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с нормой, *** - $p < 0,001$, # - $p < 0,05$ по сравнению с ОЗМ.

результаты ранее проведенных экспериментов, свидетельствующие о массивном выходе внутриклеточных ферментов из стенки мочевого пузыря в мочу [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные убедительно доказывают, что ОЗМ сопровождается выраженным ухудшением кровоснабжения мочевого пузыря, причем механический фактор (сдавление интрамуральных сосудов в результате повышенного внутрипузырного давления) может иметь значение только на ранних этапах патологического процесса, поскольку ликвидация обструкции мочевых путей и нормализация внутрипузырного давления после ОЗМ не приводит к нормализации кровоснабжения органа. В сохранении гипоперфузии мо-

чевого пузыря, по-видимому, играет роль стойкий спазм сосудов, вызванный гипоксическими изменениями в стенке самих сосудов, а также активацией генерации АФК в клетках слизистой и мышечной оболочек, обладающих вазоконстриктивным и цитотоксическим действием. Стойкая ишемия мочевого пузыря и оксидантный стресс сопровождаются ухудшением функционального состояния митохондрий, свидетельством чего является уменьшение флуоресценции TMRE, способного накапливаться только в функционально полноценных митохондриях с высоким трансмембранным потенциалом. Это означает снижение АТФ-синтезирующей способности митохондрий и развитие энергодефицитного состояния, негативно влияющего на способность клеток

детрузора к сокращениям. Аналогичные процессы в эпителии слизистой оболочки ведут к повреждению эпителиоцитов и потере ее барьерных свойств, что может приводить к попаданию мочи в интерстициальное пространство и развитию асептического воспаления, отражением чего является его инфильтрация клетками, активно продуцирующими АФК. Это усугубляет развивающееся оксидантное повреждение клеточных структур и функциональные нарушения.

Полученные данные о важной роли ишемии мочевого пузыря и усилении генерации АФК в его клетках при длительном переполнении ставят вопрос о целесообразности изучения включения фармакологических препаратов с вазоактивным и антиоксидантным действием в схемы лечения больных ДГПЖ и ОЗМ. ■

Ключевые слова: ишемия мочевого пузыря, острая задержка мочеиспускания, дисфункция мочевого пузыря, оксидантный стресс, лазерная конфокальная микроскопия.

Keywords: bladder ischemia, acute urinary retention, bladder dysfunction, oxidative stress, laser confocal microscopy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биленко М.В. Ишемическое и реперфузионное повреждение органов. М.: «Медицина», 1989. 369 с.
2. Кирпатовский В.И., Плотников Е.Ю., Казаченко А.В., Голованов С.А., Сыромятникова Е.В., Высоких М.Ю., Зоров Д.Б. Роль генерации митохондриями активных форм кислорода и оксида азота в постишемических расстройствах функции почки. // Урология. - 2006. - № 4. - С. 19 - 23.
3. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Федяков Р.П., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Черников Д.Ю., Елисеев Д.Э., Надточий О.Н., Сыромятникова Е.В.. Ферментурия, как маркер повреждения мочевого пузыря при острой задержке мочи. // Экспериментальная и клиническая урология. - 2012. - № 1. - С. 20 - 23.
4. 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 Фурьеимпедансной цистометрии. // Экспериментальная и клиническая урология. - 2010. - № 3. - С. 21-26.
5. Нестеров А.В., Гаврилов И.Ю., Селектор Л.Я., Мудрая И.С., Ревенко С.В. Фурье-анализ вариаций биоимпеданса пальца человека. // Бюлл. экспер. биол. мед. 2010. Т. 150, № 7. С. 31 - 37.
6. Плотников Е.Ю., Высоких М.Ю., Цвиркун Д.В., Казаченко А.В., Кирпатовский В.И., Зоров, Д.Б. Митохондриальная регуляция продукции активных форм кислорода и азота в клетках почки крысы при ишемии / реперфузии. // Доклады академии наук, 2005. Т. 400. № 5. С. 80 - 83.
7. 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, N 1. P. 28 - 34.
8. 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, N 5. P. 713 - 717.
9. 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, N 1-3. P. 194-197.
10. Kershen RT, Azadzo KM, Siroku MB. Blood flow, pressure and compliance in the male human bladder. // J Urol, 2002. Vol. 168, N 1. P. 121 - 125.
11. Scheepe J.R, Amelink A, Wolffenbuttel K.P, De Jong B.W.D, Kok D.J. Changes in bladder wall perfusion in the overactive obstructed bladder. // Eur Urol Suppl, 2010. Vol. 9, N 2. P. 114.

Гипохлорит натрия и общий адаптационный синдром Селье

Sodium hypochlorite and Selye common adaptation syndrome.

V.V. Ivashchenko, V.I. Kirpatovskiy, I.V. Chernyshev, Y.V. Kudryavtsev, T.S. Perepanova, L.M. Nikonova, P.L. Pen'kov

The paper is dedicated to the mechanism of adaptogenic effect of sodium hypochlorite (SH). The studies were performed in three groups of 45 albino male rats. Group of intact animals were 5 rats. The rats in the control group (n = 20) were daily intraperitoneally (i / p) administered for 1.5 ml of saline for 4 days. The rats in the experimental group (n=20) were similarly injected with 1.5 ml 0.06% solution of SH. The results in the group of intact rats were considered the normal values. The animals were taken from the experiment at 1st, 4th and 7th days after injection of SH. The levels of adrenocorticotrophic hormone, thyroid-stimulating hormone, growth hormone, parathyroid hormone, cortisol, aldosterone, testosterone, adrenaline, noradrenaline, dopamine, serotonin, insulin, renin were measured. Complete blood count indicators were monitored. Stomach and adrenal glands were removed for histological examination.

1 hour after injection of saline and 0.06% solution of SH, on the 1st, 4th and 7th day of control no activation of the pituitary-adrenal system have been identified. In the experimental group showed a significant decrease in cortisol levels after 1 hour of observation and on the 7th day, ACTH was significantly lower than in controls at 1 hour and on the 1st day of observation. Catecholamine levels did not significantly change. In the study of adrenal no lipid reduction in the cortical layer and no increase adrenal cortex were found. Macroscopic examination of the gastric mucosa showed no signs of erosive and ulcerative process. Thus, the SH at doses that violate the constancy of the internal environment of the body, does not cause a H. Selye general adaptation syndrome.

В.В. Иващенко, В.И. Кирпатовский, И.В. Чернышев, Ю.В. Кудрявцев, Т.С. Перепанова, Л.М. Никонова, П.Л. Пеньков

ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России

В июле 1936 года в журнале «Nature» вышла статья Г. Селье «Синдром, вызываемый различными повреждающими агентами». С тех пор не утихают дискуссии о значении теории стресса для медицины, физиологии, патофизиологии и о возможных перспективах развития принципиально новой терапии, которая «разумно сотрудничает с естественными защитными силами организма» [1, 2]. По мнению Г. Селье, любой стимул, повреждающий агент или лекарственное вещество, действует на живой организм как специфической, так и неспецифической или стрессорной стороной. Это означает, что любой фармакологический агент в той или иной степени всегда вызывает общий адаптационный синдром, который характеризуется гиперпродукцией адренорегулирующего гормона, глюкокортикоидов и катехоламинов, гипертрофией коры надпочечников, дегградацией тимико-лимфатической системы и эозинопенией, развитием эрозивно-язвенных процессов в желудочно-кишечном тракте [2]. Ф.З. Меерсон, развивая учение Г. Селье, утверждал, что общий адаптационный синдром или стресс-реакция не только предшествует адаптации, но и играет важную роль в ее формировании. Он полагал, что любой фактор среды, нарушающий гомеостаз, активирует специфический и неспецифический компоненты адаптации. То есть при действии любого раздражителя всегда реализуется неспецифическая стандартная активация адренергической и гипофизарно-адреналовой стресс-реализующей

системы или общий адаптационный синдром [3, 4].

В этом аспекте представляет интерес изучение влияния на живой организм лекарственного препарата гипохлорита натрия (ГН), который является сильным окислителем и разрешен к использованию в качестве детоксицирующего средства при интоксикациях различного генеза [5]. Окисление компонентов крови является специфическим действием ГН, а изменение антиоксидантного и антирадикального статуса крови – нарушением постоянства внутренней среды, которое должно активировать общий адаптационный синдром. Более того, ГН способен окислять метионин цитохрома в митохондриях до метионина сульфоксида и, таким образом, нарушать функцию всей цепи переноса электронов в митохондриях, что может сопровождаться гипоксией, ишемией, энергодефицитом и активацией гликолиза [6, 7].

Целью настоящей работы является изучение неспецифической, стандартной активации стресс-реализующей системы в ответ на окисление крови 0,06%-м раствором ГН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены в трех группах на 45 белых беспородных крысах-самцах массой 272 - 440 грамм. Все эксперименты выполнялись в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятыми Международным советом научных обществ (СИОМС) в 1985 году, со статьей XI Хельсинской декларации

Всемирной медицинской ассоциации (1964 год) и правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.). Крысы содержались в условиях вивария, имели свободный доступ к пище и воде за исключением времени эксперимента.

Группу интактных животных составили пять крыс. Их не подвергали никаким воздействиям. Контрольная группа состояла из 20 крыс, им внутривенно (в/в) в течение четырех дней вводили 1,5 мл физиологического раствора один раз в день. Экспериментальную группу составили также 20 крыс, которым в/в в течение четырех дней вводили 1,5 мл 0,06 %-го раствора ГН (1,5 - 1,8 мг/кг) один раз в день. Результаты в группе интактных крыс приняли за нормальные величины. Животных выводили из эксперимента на 1-е, 4-е и 7-е сутки после прекращения парентерального введения ГН или физиологического раствора. Пяти крысам контрольной группы и пяти крысам экспериментальной группы сделали всего по одной в/в инъекции 1,5 мл физиологического раствора и 1,5 мл 0,06 %-го раствора ГН, при этом исследование провели через один час.

Под эфирным наркозом брали кровь пункционно из нижней полой вены. Клинический анализ крови делали на автоматическом гематологическом анализаторе. Во всех группах животных изучали уровень гормонов в крови: адренотропный гормон (АКТГ), тиреотропный гормон (ТТГ), соматотропный гормон (СТГ), паратиреоидный гормон (ПТГ), кортизол, альдостерон, тестостерон, адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин, инсулин, ренин (прямой тест). Через один час после в/в инъекций 1,5 мл физиологического раствора и 1,5 мл 0,06%-го раствора ГН, кроме прямого измерения активности ренина плазмы крови, определяли также активность ренина косвенно (по способности плазмы крысы вырабатывать ангиотензин-1) и уровень ангиотензина-1 [8].

У всех крыс удаляли органы: желудок - для диагностики эрозивно-язвенных изменений со стороны его слизистой оболочки, надпочечники - для гистологического исследования, выявления изменений со стороны гормонально активных зон коркового вещества (окраска гематоксилин-эозином) и изучения динамики

клеточных компонентов жировых включений (окраска Суданом III).

Статистическую обработку данных производили на персональном компьютере, используя программу «Статистика-6», с расчетом достоверности по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наибольший интерес вызвали результаты исследования гормонального статуса у крыс (таблица 1).

При анализе результатов эксперимента не удалось обнаружить достоверной активации гипофизарно-надпочечниковой системы в экспериментальной группе животных после четырехдневного в/в введения 0,06%-го раствора ГН. Наоборот, уровень кортизола в экспериментальной группе крыс на 7-е сутки и через один час после однократного внутривенного введения раствора ГН был достоверно ниже по сравнению с данными в группе интактных крыс и контрольной группы в те же сроки наблюдения. Большой разброс данных наблюдался при определении уровня альдостерона, однако на 4-е и 7-е сут-

Таблица 1. Результаты исследования уровня гормонов крови у крыс ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	1-е сутки		4-е сутки		7-е сутки		однократное введение	
		Контр. гр.	Эксп. гр.	Контр. гр.	Эксп. гр.	Контр. гр.	Эксп. гр.	Контр. гр.	Эксп. гр.
Кортизол, нмоль/л	40,7 ± 2,9,2	40,1 ± 9,7	101,9 ± 94	48,6 ± 33,8	33,9 ± 5,9	46,6 ± 4,8	27,4 ± 0,3*,1	44,0 ± 11,1	31,8 ± 3,7*,1
Альдостерон, пг/мл	84 ± 50	478 ± 414*	923 ± 738*	808 ± 534*	65 ± 531	326 ± 91*	96 ± 321	50 ± 26	37 ± 10
АКТГ, пг/мл	235 ± 95	328 ± 16*	204 ± 331	235 ± 36	160 ± 94	233 ± 161	336 ± 1521	253 ± 85	129 ± 211
ТТГ, мкМЕд/мл	0,22 ± 0,05	0,002 ± 0,001*	0,006 ± 0,006*	0,001 ± 0,0001*	0,001 ± 0,0001*	0,058 ± 0,09*	0,19 ± 0,3	0,01 ± 0,01*	0,012 ± 0,02*
Тестостерон свободный, пг/мл	9,9 ± 5,6	0,7 ± 0,9*	6,2 ± 7,9	3,7 ± 5,1	0,6 ± 0,4*	2,5 ± 2,2	14,4 ± 14,5	2,0 ± 0,7*	0,6 ± 0,3*,1
Инсулин, мкМЕд/мл	1,7 ± 1,01	1,1 ± 0,3	1,4 ± 0,5	1,1 ± 0,3	1,4 ± 0,5	1,1 ± 0,3	1,4 ± 0,5	1,1 ± 0,3	1,4 ± 0,5
Ренин прямой тест, мкМЕд/мл	0,6 ± 0,1	5,6 ± 8,5	1,3 ± 1,5	0,5 ± 0,01	0,5 ± 0,01	0,5 ± 0,01	0,5 ± 0,01	0,9 ± 0,4	0,8 ± 0,2
Ренин, нг/мл час	-	-	-	-	-	26,6 ± 7,9	19,1 ± 2,5	6,2 ± 2,32	5,4 ± 3,8
Ангиотензин-1, нг/мл	-	-	-	-	-	7,0 ± 1,6	5,1 ± 1,3	4,4 ± 2,3	2,4 ± 1,02
Адреналин, пг/мл	89,3 ± 19,1	92,7 ± 39,8	113,3 ± 64,0	107,7 ± 13,5	95,6 ± 33,0	118,7 ± 20,1	108,0 ± 15,1	143,3 ± 59,1	84,0 ± 45,3
Норадреналин, пг/мл	521,7 ± 78,8	517,7 ± 110,2	500,0 ± 257,0	572 ± 39,1	527,0 ± 34,4	575,0 ± 28,9	554,7 ± 43,7	566,0 ± 60,3	486,3 ± 77,7
Дофамин	52,0 ± 31,4	57,0 ± 28,6	67,0 ± 23,5	60,3 ± 8,4	51,0 ± 28,0	47,0 ± 26,2	38,7 ± 18,5	37,0 ± 18,2	24,0 ± 5,3
Серотонин, нг/мл	0,57 ± 0,06	0,47 ± 0,12	0,52 ± 0,15	0,61 ± 0,08	0,44 ± 0,08	0,44 ± 0,15	0,46 ± 0,07	0,57 ± 0,02	0,5 ± 0,07
СТГ, нг/мл	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ПТГ, пг/мл	2,57 ± 0,06	2,6 ± 0,15	2,5 ± 0,3	2,6 ± 0,15	3,2 ± 1,1	404,9 ± 578,5*	31,0 ± 47,7	2,5 ± 0,1	4,6 ± 3,3

* - различие достоверно по сравнению с нормой ($p < 0,05$)

1 - различие достоверно по сравнению с контрольной группой в те же сроки ($p < 0,05$)

2 - различие достоверно по сравнению с данными на 7 сутки той же группы ($p < 0,05$)

ки контроля результаты в экспериментальной группе были достоверно ниже, чем в контрольной группе, и сравнимы с нормой.

Через один час после в/б инъекции ГН и на 1-е сутки контроля уровень АКТГ у животных исследуемой группы был достоверно ниже, чем в контрольной группе в те же сроки наблюдения и недостоверно ниже, чем в группе интактных крыс. Уровень ТТГ в контрольной и экспериментальной группах крыс был достоверно ниже по сравнению с данными в группе интактных крыс во все сроки наблюдения, кроме седьмых суток, когда уровень ТТГ в экспериментальной группе животных приблизился к норме в отличие от группы контроля. Уровень тестостерона был также ниже нормы во все сроки наблюдения в контрольной и экспериментальной группах за исключением данных на 7-е сутки контроля. Через один час после в/б инъекций обнаружили достоверное снижение уровня тестостерона в экспериментальной и контрольной группах животных по сравнению с нормой, при этом в экспериментальной группе данные были достоверно ниже, чем в контрольной группе крыс.

На 7-е сутки контроля в экспериментальной группе отметили увеличение концентрации тестостерона в крови, однако из-за большого разброса полученных данных повышение этого гормона было недостоверным. Уровень инсулина как в контрольной, так и в экспериментальной группах, был недостоверно ниже, чем в группе интактных крыс, при этом в экспериментальной группе животных данные были близки к норме. При изучении динамики ренина (прямая реакция) достоверных изменений уровня этого

гормона выявлено не было. Лишь на 1-е сутки контроля фиксировали повышение средней величины этого показателя и большой разброс данных в экспериментальной и контрольной группах. Уровень ренина, связанного с ангиотензином, и ангиотензина-1 контролировали на 7-е сутки и через один час после однократной в/б инъекции физиологического раствора и 0,06%-го раствора ГН. В оба срока наблюдения уровень ренина и ангиотензина-1 был выше в контрольной группе животных по сравнению с аналогичными данными в исследуемой группе. При анализе величин катехоламинов - адреналина, норадреналина, дофамина и серотонина - существенных различий между группами животных выявлено не было. СТГ также не изменялся во все сроки контроля и всегда был ниже 0,05 нг/мл. На 7-е сутки наблюдения в контрольной группе животных выявили достоверное повышение по сравнению с нормой уровня паратиреоидного гормона при больших различиях результатов внутри группы.

В целом в результате анализа полученных данных через один час после в/б введения физиологического раствора и 0,06%-го раствора ГН, на 1-е, 4-е и 7-е сутки контроля активации со стороны гипофизарно-надпочечниковой системы выявлено не было. Наоборот, в экспериментальной группе выявили достоверное снижение уровня кортизола через один час наблюдения по сравнению с контрольной группой и нормой и на 7-е сутки контроля по сравнению с контрольной группой. АКТГ в экспериментальной группе был достоверно ниже, чем в контроле, через один час и на 1-е сутки наблюдения.

Уровень катехоламинов существенно не изменялся в ходе эксперимента. Значения анаболических гормонов - тестостерона, СТГ, инсулина - как в контрольной, так и в экспериментальной группах животных во все сроки наблюдения были ниже, чем в группе интактных крыс. Однако в экспериментальной группе на 7-е сутки наблюдения у большинства крыс обнаружили увеличение уровня тестостерона, превышающее норму. Значительное увеличение уровня ПТГ в контрольной группе в ответ на в/б введение физиологического раствора обнаружили на 7-е сутки контроля, при этом данная группа характеризовалась выраженной разнородностью результатов.

В клиническом анализе крови ожидали увидеть признаки общего адаптационного синдрома в экспериментальной группе животных как результат активации гипофизарно-надпочечниковой системы в ответ на в/б введение высоких доз 0,06%-го раствора ГН: лейкоцитоз, лимфопению, эозинопению. Динамика результатов клинического анализа крови в ходе эксперимента представлена в таблице 2.

Через один час после в/б введения 1,5 мл физиологического раствора и 0,06%-го раствора ГН никаких существенных изменений в формуле крови по сравнению с группой интактных крыс не обнаружили. На 1-е сутки контроля в экспериментальной группе крыс достоверно снижались показатели абсолютного числа сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов по сравнению с нормой. В контрольной группе аналогичные показатели были сравнимы с данными интактных животных. На 4-е

Таблица 2. Результаты клинического анализа крови у крыс (M ± σ)

Показатель	Норма	1-е сутки		4-е сутки		7-е сутки		однократное введение	
		Контр. гр.	Эксп. Гр.	Контр. гр.	Эксп. Гр.	Контр. гр.	Эксп. Гр.	Контр. гр.	Эксп. Гр.
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	12,1±4,5	12,3±7,1	7,4±1,2	9,6±2,4	8,8±5,5	11,4±5,2	9,8±0,9	8,6±2,7	11,4±2,9
Лейкоциты п/я, x10 ⁹ /л	0,17±0,05	0,095±0,1	0,16±0,07	0,1±0,1	0,08±0,07	0,14±0,04	0,2±0,1	0,07±0,06*	0,25±0,2
Лейкоциты с/я, x10 ⁹ /л	1,85±0,4	1,39±0,6	0,8±0,5*	2,0±0,7	1,89±0,5	2,8±1,0	2,4±0,98	2,2±0,3	2,4±1,9
Эозинофилы, x10 ⁹ /л	0,19±0,09	0,12±0,07	0,14±0,09	0,46±0,49	0,24±0,18	0,3±0,07	0,16±0,05 ¹	0,11±0,05	0,13±0,14
Лимфоциты, x10 ⁹ /л	10,7±2,4	10,0±7,0	5,2±0,8*	6,3±1,8*	4,0±3,2*	7,8±4,3	6,8±1,3	5,7±2,7	8,0±0,6
Моноциты, x10 ⁹ /л	0,6±0,3	0,7±0,1	0,5±0,2	0,7±0,2	0,4±0,2	0,6±0,1	0,17±0,07 ^{1*}	0,4±0,1	0,6±0,4
Эритроциты, x10 ¹²	7,7±0,7	8,3±0,6	7,0±0,3	6,8±0,8	7,0±0,1	7,2±0,4	7,3±0,4 ^{1*}	6,8±0,4	7,2±0,4
Гемоглобин, г/л	127±4,7	145±1,2*	123±4,6 ¹	120±14,4	130±5,9	135±3,5*	132±1,0*	126±3,2	126±9,9
Гематокрит, %	35,8±1,0	40,0±0,9*	39,9±3,4*	33,2±3,7	36,3±1,9	37,5±1,0	37,1±0,6*	34,8±1,6	34,7±2,4
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	771±27	698±39*	681±45*	587±29*	731±160	681±24*	714±41	729±139	761±41

* - различие достоверно по сравнению с нормой (p<0.05)

1 - различие достоверно по сравнению с контрольной группой в те же сроки (p<0.05)

сутки контроля лимфопения наблюдалась как в экспериментальной, так и в контрольной группах. Моноцитоз обнаружили на 7-е сутки в экспериментальной группе крыс. На 4-е и 7-е сутки наблюдения в контрольной группе отметили небольшую эозинофилию, при этом абсолютное количество эозинофилов в экспериментальной группе животных достоверно не отличалось от нормы. Изменения гемоглобина и эритроцитов крови были незначительными, так же как и динамика гематокрита. Незначительной расценили и динамику тромбоцитов в изучаемых группах.

В клиническом анализе крови у крыс экспериментальной группы не обнаружили эозинопении, которая бы указывала на гиперкортицизм, а лимфопения сопровождалась лейкопенией со стороны сегментоядерных нейтрофилов.

При гистологическом исследовании надпочечников с окраской Судан III не удалось выявить различий в количестве внутриклеточных жировых включений в изучаемых группах в различные сроки наблюдения. Снижения липоидов в клетках коркового слоя надпочечников, характерного для развития общего адаптационного синдрома, ни в контрольной, ни в экспериментальной группах не обнаружили. При окраске надпочечников гематоксилин-эозином в исследуемых группах не выявили увеличения ни одной из зон коры надпочечников (клубочковая, пучковая, сетчатая).

Макроскопическое изучение слизистой оболочки желудка не выявило признаков эрозивно-язвенного процесса в исследуемых группах в различные сроки наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что ни однократное, ни четырехдневное в/б введение 0,06%-го раствора ГН не вызывает при-

знаков общего адаптационного синдрома. Нам не удалось обнаружить повышения уровня АКТГ, кортизола, глюкокортикоидной эозинопении, эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка, увеличения размеров коры надпочечников и снижения липоидов в клетках клубочковой, пучковой и сетчатой зон. Невозможно согласиться с предположением, что парентеральное введение ГН в дозе 1,5 - 1,8 мг/кг является безразличным для организма крысы, хотя бы потому, что в/б инъекции 0,06%-го раствора ГН в дозе 1 мг/кг в течение четырех дней сопровождались достоверным снижением уровня аденозинтрифосфорной кислоты и существенным повышением уровня лактата в гомогенате почки по сравнению с группой интактных крыс [7]. Уже одни эти данные свидетельствуют о развитии тканевого энергодефицита и нарушении клеточного гомеостаза. С точки зрения теории общего адаптационного синдрома Г. Селье в этом случае неотвратимо должна развиваться неспецифическая гипоталамико-надпочечниковая активация с эозинопенией и всеми другими характерными для нее признаками. А с точки зрения Ф.З. Меерсона подобная активация должна сопровождаться еще и активацией адренергической системы в рамках неспецифического компонента срочной адаптации [1, 3].

В настоящем исследовании на животных мы не обнаружили сколько-нибудь существенного повышения уровня катехоламинов в крови при действии физиологического раствора и 0,06%-го раствора ГН. Это означает, что адаптация к действию ГН и связанных с его действием нарушениям гомеостаза происходят без участия механизмов так называемой срочной адаптации и без развития общего адаптационного синдрома Г. Селье.

По-видимому, механизмы адап-

тации в живом организме должны рассматриваться с других теоретических позиций, учитывающих результаты, полученные Г. Селье и Ф.З. Меерсоном.

Из особенностей действия ГН на животных следует отметить цитостатический эффект как на лимфоциты, так и на сегментоядерные нейтрофилы, возникающий после четырехдневного парентерального введения. Цитостатический эффект распространялся и на железы внутренней секреции, характеризуясь снижением в крови уровня АКТГ, кортизола, альдостерона, ангиотензина и связанного с ним ренина. Возможно, именно этот эффект тормозил дегрануляцию клеток коры надпочечников. Однако, учитывая имеющиеся особенности влияния ГН на живой организм, невозможно отрицать развитие адекватной ответной реакции со стороны функциональных систем, ответственных за адаптацию и сохранение постоянства внутренней среды организма, на его специфическое окислительное действие. Можно также предположить, что действие ГН не повреждает живой организм настолько, чтобы нести в себе угрозу жизни, и не является стрессом. К тому же процессы перекисного окисления липидов постоянно протекают в живом организме и имеют важное физиологическое значение.

ВЫВОДЫ

ГН в дозах, нарушающих постоянство внутренней среды организма, не вызывает развитие общего адаптационного синдрома Г. Селье. Процесс адаптации к действию ГН не сопровождается неспецифическим компонентом срочной адаптации с активацией адренергической и гипоталамико-надпочечниковой стресс-реализующих систем. Механизм адаптационного действия ГН нельзя объяснить теорией адаптации Г. Селье и Ф.З. Меерсона. ■

Ключевые слова: гипохлорит натрия, адаптация, общий адаптационный синдром.

Keywords: sodium hypochlorite, adaptation, general adaptation syndrome.

ЛИТЕРАТУРА

1. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. - М.: «МЕДГИЗ». 1960. 254 с.
2. Hans Selye. Syndrome produced by Divers Nociuous Agents. // Nature. 1936. Vol. 138, № 3479. P. 32.
3. Меерсон Ф.З. Патогенез стрессовых повреждений сердечной мышцы. В кн.: Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: «Медицина». 1984. С. 11-81.
4. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Механизм адаптации к физическим нагрузкам. В кн.: Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: «Медицина». 1988. С. 19-35.
5. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств. 14 вып. / гл. ред. Г.Л.Вышковский. М.: РЛС 2006. С. 553-554.
6. Chen YR, Chen CL, Liu X, Li H, Zweier JL, Mason RP. Involvement of protein radical, protein aggregation, and effects on NO metabolism in the hypochlorite-mediated oxidation of mitochondrial cytochrome c. // Free Radic Biol Med. 2004. Vol. 37, № 10. P. 1591-1603.
7. Кирпатовский В.И., Данилков А.П., Иващенко В.В., Салманов С.А., Кудрявцев Ю.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Михеева Л.А., Бойко Т.А., Сыромятникова Е.В./ Изменение показателей метаболизма и функции почек у интактных крыс после парентерального введения гипохлорита натрия // Урология. 2003. № 2. С. 28-32.
8. Клиническая оценка лабораторных тестов. Пер. с англ. /Под ред. Н.У.Тица. М.: Медицина. 1986. С. 312-314.

Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни

Modern trends in epidemiology, diagnostic and treatment of urolithiasis

E.K. Yanenko, D.S. Merinov, O.V. Konstantinova, V.A. Epishev, D.N. Kalinichenko

The social significance of urolithiasis in recent years, finds a new urgency to the global changes in the health of the world population. Tendency of progressive increase in the prevalence of the urolithiasis is obvious, which requires the development of highly efficient methods of prevention and minimally invasive methods of treatment. In recent years there has been a multi-disciplinary approach to the study of the urolithiasis due to principles of evidence based medicine. Possibility of imaging the spatial arrangement of stones, their true size, density, features of the architectonics of the renal pelvis system in recent years have expanded with the introduction of multislice computed tomography, which has a function of a three-dimensional image reconstruction. The substantial progress made in the surgical treatment of urolithiasis in recent years, based on a broad introduction into clinical practice of innovative technologies for access to concrements through natural ways and their efficient disintegration. The most notable achievements in recent years in the active treatment of urolithiasis are certainly related to the rapid development of retrograde intrarenal surgery (RIRS). There was a significant decline in the share of "open" surgery. Summarizing the analysis of developments in recent years in the treatment of kidney stones should be noted that innovation and widespread adoption of minimally invasive technologies in clinical practice will significantly increase the effectiveness of treatment for these patients with lower risk of complications and improve of quality of life in the postoperative period.

*Э.К. Яненко, Д.С. Меринов, О.В. Константинова,
В.А. Епишев, Д.Н. Калиниченко*
ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России

Высокая распространенность мочекаменной болезни (МКБ) в популяции, достигающая показателей не менее 5 % населения индустриально развитых стран, в течение многих десятилетий стимулирует поиск эффективных механизмов метафилактики, совершенствование диагностических методов, развитие новых технологий оперативного лечения [1].

Социальная значимость уrolитиаза в последние годы обретает новую актуальность в связи с глобальными изменениями состояния здоровья населения планеты. Так, быстро набирающее обороты смещение возрастной пирамиды общества стран "золотого миллиарда" в сторону нарастания пожилых и старческих групп населения, безусловно, приводит к увеличению частоты мочекаменной болезни и составляет 8,8 % - у мужчин и 5,6 % - у женщин в группе 65 - 69 лет по сравнению с 3,7% и 2,8 % соответственно в группе 30 - 34 лет [2]. По данным исследования эпидемиологии МКБ, проведенного Romero в 2010 году, частота уrolитиаза в таких странах, как США, Италия, Германия, Испания, Япония, за последние 20 лет удвоилась, при этом именно в последние годы наблюдается наиболее драматический рост этого показателя [3].

Таким образом, мы сталкиваемся со ставшей очевидной в последние

годы тенденцией к росту МКБ в наиболее социально-активных группах населения. Не остается в стороне от этих изменений в эпидемиологии МКБ и наша страна. По данным О.И. Аполихина с соавт., абсолютное число зарегистрированных больных мочекаменной болезнью в РФ в период с 2002 по 2009 гг. увеличилось на 17,3 %. Рост этого показателя в 2009 году по сравнению с 2008 годом составил 3,5 % (с 502,5 до 520,2 на 100 000 человек населения) [4]. Фундаментальными причинами такой динамики являются: изменение образа жизни и питания людей, находящие свое выражение в эпидемии метаболического синдрома [5, 6], и глобальные климатические изменения [7]. По прогнозам специалистов в связи с глобальным потеплением ожидается увеличение доли населения, живущего в зонах повышенного риска камнеобразования, с 40 % на начало текущего столетия до 70 % к его завершению. Таким образом, становится очевидной тенденция прогрессивного роста распространенности МКБ, которая с учетом социально-экономической значимости проблемы требует развития высокоэффективных способов ее профилактики и малоинвазивных методов лечения.

Фундаментальным аспектам мочекаменной болезни в нашей стране пристальное внимание уделяется более 50 лет. Необходимо отметить

историческую роль отечественных ученых, работавших на кафедре урологии II Московского медицинского института и НИИ урологии, внесших существенный вклад в обстоятельное изучение этих вопросов.

В последние годы исследование проблемы уролитиаза вышло на качественно новую ступень развития. Это связано не только с мультидисциплинарным подходом к ее изучению, но и с использованием принципов доказательной медицины. Широта воззрений на этиологию и патогенез заболевания, разработка и применение высокотехнологичных методов диагностики и лечения позволили решить многие задачи, поставить новые вопросы и открыть перспективы дальнейших научных и практических изысканий [8].

Наряду с традиционными лабораторными методами диагностики уролитиаза получили распространение физические и физико-химические методы для определения фазового состава мочевых камней и химических характеристик мочи [9, 10], что позволило уточнить и расширить представления о метаболическом состоянии пациентов с МКБ.

Уролитиаз, как известно, является полиэтиологичным заболеванием с каузальным и формальным генезом. Каузальный генез пополнился новым фактором. В продуктах питания может содержаться меланин - азотистое вещество небелкового происхождения. Доказано, что это вещество, обнаруженное в некоторых детских молочных смесях, вызывает у детей образование мочекислых камней, имеющих быстрый рост и приводящих к почечной недостаточности [11].

Не уменьшился интерес к исследованию возможных эндогенных причин уролитиаза, в частности метаболического синдрома. Предложен новый подход к изучению мочекаменной болезни как к его компоненту [12]. Проведены исследования патогенеза нефролитиаза с позиций его связи с другими заболеваниями и нарушениями. Установлено, что у женщин с кальциевым нефролитиазом избыточная масса тела и ожире-

ние линейно связаны с повышением частоты гиперкальциурии [13]. Независимо от пола ожирение ведет к гиперэкскреции мочевой кислоты и неорганических фосфатов [14]. Интересны клинические наблюдения, показавшие, что частота встречаемости мочекаменной болезни у пациентов с сиалолитиазом составляет 43 %, что дало основание считать эти заболевания не отдельными нозологическими формами, а единым сложным процессом патогенного минералообразования в организме человека [15].

По-прежнему трудной и дискуссионной остается проблема процесса литогенеза. Активно обсуждаются вопросы, касающиеся роли ингибиторов и промоторов камнеобразования. Ряд исследований, проведенных в последние годы, указывает на ведущую роль бляшек Рэндалла в патогенезе кальциевого уролитиаза, возможность их различного состава и разных механизмов патогенеза. Обнаружение меди в паре с кальцием в папиллярных бляшках расширяет диапазон возможных патофизиологических механизмов [16, 17]. Выявлено, что моча больных мочекаменной болезнью отличается от мочи здоровых людей более высоким содержанием лизина, снижением содержания белка Tamm-Horsfall и аполипопротеина D. Показано, что смещение белкового распределения в моче пациентов с уролитиазом способствует агрегации кристаллов и камнеобразованию [18]. Установлены особенности действия некоторых ингибиторов кристаллизации: доказано, что фитат играет важную роль на первых этапах кальцификации, что позволяет предупредить появление значительного количества кристаллов гидроксиапатита. Остеопонтин на начальных стадиях кальцификации не оказывает действия, а регулирует активность макрофагов и остеокластов, способствуя фагоцитозу и деструкции гидроксиапатита [19]. Получены интересные данные в эксперименте на мышах о влиянии андрогенов на литогенез: последние являются промоторами синтеза щавелевой кислоты в печени и почеч-

ной экскреции оксалатов [20].

Определенное значение в патогенезе и прогрессировании нефролитиаза отводится фиброзным изменениям в ткани почки. Есть мнение, что выраженность фиброза в тубулоинтерстиции может зависеть от величины поражения почки мочевым камнем [21].

Продолжаются исследования системных проявлений мочекаменной болезни: вторичных нарушений костного метаболизма у больных уролитиазом. Установлено, что остеодистрофия может иметь место более чем у 80 % пациентов с рецидивирующей фосфатной формой заболевания [22].

На основании большого мирового опыта, накопленного в изучении этиологии и патогенеза уролитиаза, ранее были выработаны и постоянно совершенствовались принципы и тактика его консервативного лечения, которые остаются основными и в настоящее время. Однако научные данные, полученные в последние годы, дали право на разработку новых направлений и медикаментозных методов в лечении мочекаменной болезни. Показана возможность и эффективность использования препаратов, применяемых с целью снижения гиперлипидемии и предупреждения атеросклероза, для метафилактики кальциевых камней [23]. Представляется целесообразным использование препарата ALGU-237 (оксалат-декарбоксилазы) для снижения гипероксалурии и предупреждения кальций-оксалатного нефрокальциноза и уролитиаза [24]. Предложено включить профилактическую психологическую гигиену в комплекс метафилактических мероприятий, проводимых при кальций-оксалатном уролитиазе, поскольку установлено, что литогенные параметры мочи у пациентов с кальций-оксалатными камнями изменяются в стрессовых ситуациях, повышая риск камнеобразования [25].

Возможности методов визуализации пространственного расположения конкрементов, их истинных размеров, плотности, особенностей архитектоники чашечно-лоханочной

системы в последние годы существенно расширились в связи с нарастающим распространением мультиспиральной компьютерной томографии, обладающей функцией трехмерной реконструкции изображения. Внедрение ее в повседневную практику урологов позволило повысить достоверность установки диагноза и облегчить планирование оперативного вмешательства. Так, выполнение компьютерной томографии перед перкутанной нефролитотрипсией вошло в стандарт обследования пациентов, давая возможность хирургу избежать повреждения толстой кишки и других соседних органов, учесть наличие анатомических особенностей и аномалий строения почек, осуществить наиболее оптимальный доступ в плане эффективности удаления конкремента и минимизации рисков возможных осложнений.

Применение доплер УЗИ высокого разрешения становится важным инструментом оценки особенностей кровоснабжения почечной паренхимы. Интраоперационное его использование при создании перкутанного доступа в чашечно-лоханочную систему представляет определенные перспективы в плане профилактики повреждения крупных сосудов в ходе выполнения операции.

Создание ударно-волновых литотриптеров значительно изменило лечебную тактику в терапии МКБ. Распространение дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДЛТ) позволило проводить лечение существенной доли пациентов с МКБ в амбулаторных условиях. Огромный опыт, накопленный в этой области, предоставляет возможность избавления больных от конкрементов путем минимально-инвазивной процедуры ДЛТ и комплексом мер, ускоряющих отхождение фрагментов камней (применение спазмолитиков, фитопрепаратов на основе комбинации золототысячника, любистока, розмарина и т. д.), с хорошей эффективностью и невысоким риском развития осложнений. Помимо этого, указанные фитопрепараты обладают противовоспалительной и антисептической активностью, что благоприятно

сказывается на состоянии пациентов в послеоперационном периоде. Совершенствование технологии ДЛТ уже на сегодняшний день создает условия для максимально точного позиционирования конкремента в фокусе ударной волны и достижения в этой области требуемых физических параметров. В то же время результаты этой процедуры становятся в большей зависимости от режимов, выбранных оператором. Изменение частоты и силы импульсов в различные фазы процедуры приобретает ключевое значение для достижения наибольшей эффективности при минимальном риске нежелательных последствий.

Существенный прогресс, достигнутый в оперативном лечении уролитаза за последние годы, базируется на широком внедрении в клиническую практику инновационных технологий обеспечения доступа к конкрементам через естественные пути и их эффективной дезинтеграции. Прежде всего необходимо отметить значительное совершенствование уретероскопической техники за счет уменьшения диаметра инструментов и создания изображения высокой четкости при сохранении эффективного рабочего канала и обеспечения адекватного потока ирригационного раствора. Удалось обеспечить тот же спектр технических возможностей для выполнения литотрипсии и экстракции конкрементов, как и при использовании инструментов предыдущего поколения большего диаметра. Миниатюризация уретероскопов, атравматичный дизайн, улучшенная визуализация способствуют существенному снижению инвазивности всей процедуры в целом. Внедрение эффективных гибких уретеропиелоскопов, обладающих возможностью многоточечной флексии, сделало достижимыми для лечения камни чашечно-лоханочной системы практически любой локализации.

Мощным фактором развития уретероскопической техники дезинтеграции конкрементов стало активное внедрение гольмиевых лазеров. Физические свойства, характерные для их длины волны, создают уни-

кальные преимущества перед лазерными источниками других типов при выполнении литотрипсии. С его помощью, помимо контактной литотрипсии, возможно выполнить рассечение стриктур любой локализации, удаление поверхностных опухолей мочевых путей, энуклеацию аденоматозных узлов. Физические свойства световодов делают лазер незаменимым инструментом при использовании совместно с гибкими фиброскопами.

Другим немаловажным аспектом является минимизация степени смещения камня при его дроблении по сравнению с наиболее распространенной в долазерную эру пневматической литотрипсией.

Широкое внедрение гольмиевых лазеров в урологическую практику последних лет позволило существенно повысить как клиническую, так и экономическую эффективность применения малоинвазивных методов в лечении не только МКБ, но и широкого спектра других урологических заболеваний.

Преимущества миниатюрной и гибкой эндоскопической техники в сочетании с мощным и эффективным средством контактной литотрипсии в виде гольмиевого лазера привели к значительному расширению показаний к использованию трансуретральных малоинвазивных методов лечения МКБ. Эта динамика находит отражение в росте количества уретероскопий по поводу конкрементов практически любой локализации в качестве процедуры первой линии по сравнению с лидировавшей еще недавно дистанционной литотрипсией. Так, недавно проведенный Turney (2011) анализ динамики количества и видов оперативных вмешательств по поводу МКБ в статистической базе данных госпиталей Великобритании показал прирост выполнения уретероскопии в 127 % за последние десять лет, причем на период с 2008 по 2011 годы приходилось около половины этого показателя [26]. В то же самое время увеличение количества сеансов дистанционной литотрипсии составило только 55 %. Необходимо отметить, что этот прирост на

69% был обусловлен дистанционной литотрипсией камней почек. Показательным также является снижение количества открытых оперативных вмешательств при МКБ на 83 % за последнее десятилетие.

В другом аналитическом исследовании, обобщающем опыт лечения уролитиаза в ведущих клиниках Германии, вообще ставится вопрос о закате эры дистанционной литотрипсии ввиду нарастающей роли и расширяющихся возможностях применения трансуретральных эндоскопических методов удаления конкрементов различной локализации [27].

Выполнение уретероскопии с помощью современных полужестких и гибких инструментов не приводит в большинстве случаев к значимой травматизации стенки мочеточника и может завершаться без внутреннего дренирования. Несколько проспективных рандомизированных исследований показывают отсутствие различий в частоте возникновения обструктивных и инфекционно-воспалительных осложнений у стентированной и бездренажной групп после выполнения уретероскопии, прошедшей без интраоперационных осложнений. В то же время возможность избежать внутреннего дренирования избавляет 78% пациентов от ирритативной симптоматики и 80% - от болей, связанных с наличием стента [28].

Надо сказать, что частой причиной неудач трансуретральных эндоскопических вмешательств является ретроградная миграция проксимально расположенных камней мочеточника, либо их крупных фрагментов [29]. Появление эффективных антиретропульсивных устройств, таких как Stone cone, NTrap, Accordion, позволяет обеспечить условия для манипуляции с конкрементом в просвете мочеточника на необходимом оператору уровне без риска его смещения в чашечно-лоханочную систему. Применение этих устройств при выполнении контактной уретеролитотрипсии, кроме основной своей антиретропульсивной функции несет в себе еще ряд преимуществ:

повышается эффективность дезинтеграции конкремента и снижается внутрилоханочное давление, тем самым сокращается время операции и снижается риск возникновения осложнений [30].

Наиболее современным средством профилактики ретроградной миграции стал термополимерный гель Backstop. При заполнении просвета мочеточника выше места стояния камня он образует плотный ступок, который через несколько часов после операции растворяется. Продемонстрирована его высокая клиническая эффективность. Частота ретроградной миграции конкрементов снизилась с 52,9 % в контрольной группе до 8,8 % в группе пациентов, оперированных с применением этого геля [31].

Прогресс в инструментальном обеспечении позволил существенно расширить применение уретероскопии в педиатрической практике. Применение ее у детей рассматривается как метод первоочередного выбора наряду с дистанционной литотрипсией [32]. Относительными противопоказаниями для выполнения уретероскопии по поводу МКБ у детей остаются анатомические аномалии, препятствующие ретроградному доступу к камню, и неудачные предшествующие попытки трансуретральных эндоскопических вмешательств [33].

Важным достижением развития уретероскопической техники в лечении камней мочеточника следует считать безусловное снижение уровня интра- и послеоперационных осложнений. Так, если на момент создания совместных рекомендаций Европейской и Американской урологических ассоциаций по лечению мочекаменной болезни (2007) стриктуры мочеточника возникали в 1-2 %, его повреждения - в 3-6 %, то недавние серии наблюдений отмечают, что при использовании инструментов небольшого диаметра отрыв мочеточника возникает в 0,06 % случаев, перфорации - менее чем в 2 % случаев, стриктуры - 0,2 % [34, 35]. При этом осложнения, обусловленные применением гольмие-

вого лазера, регистрируются менее чем в 1 % наблюдений [36]. Таким образом, трансуретральные эндоскопические вмешательства стали, безусловно, более эффективными и безопасными средствами лечения больных с камнями мочеточника любой локализации. Они обладают большим потенциалом развития в направлении минимизации инвазивности и расширения показаний к применению в амбулаторной практике.

Наиболее заметные достижения последних лет в активном лечении МКБ безусловно связаны с бурным развитием ретроградной интратанальной хирургии (РИРХ). Эта технология лежит в контексте четко сформировавшегося тренда к использованию естественных путей для создания доступа к области вмешательства. Безусловный прогресс в этом направлении стал возможен благодаря развитию фиброуретеропиелоскопов, гольмиевых лазерных источников, появлению гибких гидрофильных мочеточниковых кожухов и эффективных нитиновых экстракторов малого диаметра для прецизионных манипуляций [37, 39].

Результаты исследований подтверждают, что РИРХ является эффективной минимально-инвазивной альтернативой перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛ) в лечении пациентов с камнями почек более 2 см [40, 41]. Полное избавление от конкрементов достигается в 73,5 - 75 % случаев после первой процедуры РИРХ и 88,2 % после повторного вмешательства. Количество осложнений в послеоперационном периоде не отличается статистической значимостью. В пользу РИРХ также свидетельствуют такие показатели, как среднее время операции, среднее время пребывания в стационаре и степень выраженности боли в послеоперационном периоде, которые оказались значительно меньше по сравнению с ПНЛ.

Наш опыт применения ретроградной интратанальной хирургии при крупных и коралловидных камнях почки показывает сравнимую с традиционной перкутанной нефролитотомией клиническую эффективность в плане клиренса

конкрементов. При этом трансуретральные вмешательства у этой группы пациентов обладают существенными преимуществами. Прежде всего практически отсутствует риск возникновения клинически значимого кровотечения и повреждения соседних органов. Минимально-инвазивная природа этой технологии подчеркивается хорошей общей переносимостью пациентами. Так, при отсутствии данных за обострение воспалительного процесса в почке пациенты уже на следующий день могут покинуть стационар.

Нами доказан и заметный положительный эффект установки мочеочечников в плане пассивной дилатации мочеточника. Степень ее выраженности у большинства пациентов позволяет рассчитывать на отхождение достаточно крупных фрагментов в послеоперационном периоде. В ряде случаев отмечен клиренс конкрементов диаметром около 1 см [42, 43].

Признанным стандартом оперативного лечения крупных (более 2 см) и коралловидных камней почек в течение уже более 35 лет является перкутанная нефролитотрипсия. Достижения последних лет в этой области связаны: с широким внедрением компьютерной томографии, с изменением положения пациента на операционном столе (на спине), открывающем новые возможности для комбинированного ретроградного доступа в чашечно-лоханочную систему, с модификацией различных этапов выполнения вмешательства, направленных на сокращение их продолжительности, повышение точности, снижение риска развития интраоперационных осложнений, с использованием новых источников энергии для дезинтеграции конкрементов, с внедрением бездренажных (без нефростомического дренажа) подходов к ведению пациентов в послеоперационном периоде [44].

Наиболее существенной модификацией ПНЛ, получившей широкое распространение в последние годы, стало ее выполнение в позиции пациента лежа на спине. Это положение, помимо очевидных преимуществ,

связанных с вентиляционно-перфузионными показателями при проведении эндотрахеального наркоза, особенно у пациентов с избыточной массой тела, представляет возможность комбинирования перкутанного доступа в почку с трансуретральным [45]. Таким образом, два хирурга могут работать одновременно, сокращая время вмешательства. Мета-анализ двух рандомизированных контролируемых исследований, проведенный Liu L. и соавт. в 2011 году и включающий 389 пациентов, выявил среднее сокращение операционного времени на 25 минут (28%) при выполнении операции по сравнению с классической позицией [46]. Другим важным преимуществом такого положения больного является снижение риска повреждения соседних органов за счет их благоприятного смещения. При этом клиническая эффективность ПНЛ в положении пациентов на спине полностью сопоставима с ее классическим вариантом [47, 48].

Совершенствование техники выполнения ПНЛ позволяет уже сегодня отказаться от установки нефростомического дренажа на завершающем этапе операции в случае отсутствия осложнений в ходе ее выполнения. Дополнительные возможности для профилактики кровотечения в послеоперационном периоде открывает введение гемостатического матрикса по свищевому ходу с целью тампонады паренхиматозного участка нефростомического тракта. Бездренажный подход к выполнению ПНЛ позволяет снизить время пребывания в стационаре после операции в два раза, а также уменьшается потребность в использовании обезболивающих препаратов. При этом эффективность вмешательства в целом не снижается по сравнению с классическим вариантом. Отмечается такой же уровень основных осложнений.

Внедрение инновационных подходов и модифицирование ПНЛ позволяют в настоящее время рассматривать ее суммарную клиническую эффективность как достаточно высокую с полным избавлением пациентов от конкрементов, по данным

различных исследований в 76 – 78 % случаев. При лечении коралловидного нефролитиаза эффективность одного вмешательства все еще остается ниже 50 %. В 25 % случаев требуется выполнение повторных ПНЛ [49, 50].

Важным итогом поступательного развития малоинвазивных технологий лечения МКБ стало резкое снижение доли открытых оперативных вмешательств, достигающее, по данным некоторых исследований, 83 % [26]. В тех немногочисленных случаях, когда возможности эндоурологических вмешательств оказываются недостаточными для эффективного избавления пациентов от камней, предпринимаются попытки внедрения лапароскопических доступов к верхним мочевым путям. Являясь по сути малоинвазивной альтернативой открытым операциям, лапароскопическая и экстраперитонеоскопическая эндовидеохирургия находят свое место преимущественно в лечении камней мочеточников [51]. В настоящее время имеются следующие показания для ее применения:

- длительно стоящие, «вколоченные» камни мочеточников размером более 15 мм;
- очень высокая плотность конкрементов, создающая препятствия для их эффективной фрагментации при ДЛТ либо контактной уретеролитотрипсии;
- наличие социальных либо экономических причин, обуславливающих необходимость удаления конкрементов за одно вмешательство.

Также свою эффективность лапароскопическая уретеролитотомия может показать при неудачных предшествующих попытках выполнения трансуретральных вмешательств, необходимости симультантного выполнения другой лапароскопической операции, отсутствии в клинике эндоскопического оборудования и инструментов для трансуретральной или перкутанной хирургии камней мочеточника [52].

Подводя итоги анализа достижений последних лет в лечении моче-

каменной болезни необходимо отметить, что инновационные подходы и широкое внедрение малоинвазивных технологий в клиническую практику позволили существенным образом повысить эффективность лечения этой категории пациентов при снижении рисков развития осложнений и улучшении качества жизни в послеоперационном периоде. Сформировалась устойчивая тенденция использования естественных путей

для обеспечения доступа к конкретному. Высокоэффективные средства фрагментации позволяют в совокупности с миниатюризацией инструмента обеспечить снижение инвазивности всей процедуры в целом. По всей видимости, развитие технологий хирургического лечения МКБ будет сохраняться в направлении совершенствования этих подходов и в дальнейшем, а применение современных средств фармакотерапии, в

том числе фитопрепаратов с доказанной эффективностью, позволит максимально облегчить течение послеоперационного периода. Учитывая высокую частоту рецидивирования, распространенность и социальную значимость проблемы МКБ в целом, приоритетным является продолжение активных фундаментальных исследований в области понимания патогенетических механизмов и путей профилактики камнеобразования. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, эпидемиология, диагностика, лечение, малоинвазивные технологии, эндоурологические операции.

Keywords: urolithiasis, epidemiology, diagnostic, treatment, minimally-invasive technologies, endourologic surgery.

ЛИТЕРАТУРА

- Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis // Eur Urol Suppl. 2010. Vol. 9. P. 802 – 806.
- Indridason O.S., Birgisson S., Edvardsson V.O., Sigvaldason H., Sigfusson N., Palsson R. Epidemiology of kidney stones in Iceland: a population-based study. // Scand. J. Urol. Nephrol. 2009. Vol. 40, N 3. P. 215 – 220.
- Romero V., Akpınar H., Assimos D.G. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors. // Rev Urol. 2010. Vol. 12, N 2 – 3. P. 86 – 96.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уро-нефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. - 2010. - № 1. - С. 4 – 11.
- Taylor E.N., Stampfer M.J., Curhan G.C. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. // JAMA. 2008. Vol. 293, N 4. P. 455 – 462.
- Chang I.H., Kim K.D., Moon Y.T., Kim T.H., Myung S.C., Kim Y.S., Lee J.Y. Possible Relationship between Metabolic Syndrome Traits and Nephrolithiasis: Incidence for 15 Years According to Gender. // Korean J Urol. 2011. Vol. 52, N 8. P. 548 – 553.
- Brikowski T.H., Lotan Y., Pearle M.S. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. // Proc Natl Acad Sci USA. 2008. Vol. 105, N 28. P. 9841 – 9846.
- Глыбочко П.В., Лопаткин Н.А., Аляев Ю.Г., Ахведиани Н.Д. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7. - № 2. - С. 9 – 12.
- Аляев Ю.Г., Кузьмичева Г.М., Колесникова М.О., Руденко В.И., Мельников Д.В., Черновиков М.Г. Клиническое значение физико-химического исследования состава мочевых камней и мочи. // Урология. - 2009. - № 1. - С. 8 – 12.
- Назаров Т.Н., Новиков А.И. Патогенетическая медикаментозная терапия уrolithiasis в зависимости от физико-химических параметров мочи и минерального состава почечных камней. // Материалы пленума РОУ, Нижний Новгород, 2009. - С. 119 – 120.
- Zhang X., Bai J., Ma P., Ma J., Wan J., Jiang B. Melamine-induced infant urinary calculi: a report on 24 cases and a 1-year follow-up. // Urol Res. 2010. Vol. 38, N 5. P. 391 – 395.
- Аполихин О.И., Калинин С.Ю., Камалов А.А., Гусакова Д.А., Ефремов Е.А. Мочекаменная болезнь как новый компонент метаболического синдрома. // Саратовский научно-медицинский журнал. Т. 7. - 2011. - № 2. - С. 117.
- Nouvenne A., Meschi T., Guerra A., Allegri F., Prati B. Role of BMI on lithogenic risk in women with idiopathic calcium nephrolithiasis and controls. // Urol Res. 2008. Vol. 36, N 3 – 4. P. 223.
- Константинова О.В., Яненко Э.К. Связь пуринового обмена и окружающей талии у больных кальциевым уrolithiasis. // Тезисы конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии», 2012. - С. 60 – 61.
- Ченина И.Н., Неймарк А.И., Неймарк Б.А. Патогенное минералообразование в почках и слюнных железах. // Эксп. и клин. урология. - 2010. - № 4. - С. 30 – 31.
- Daudon M., Carpentier X., Traxer O., Jungers P., Bazin D. Randall's plaque: an increasingly frequent and complex process in calcium stone formation. // Urol Res. 2008. Vol. 36, N 3 – 4. P. 162.
- Validation of Randall's plaque theory by using the unenhanced abdominal CT / Ciudin A., Luque, M.P., Salvador R. // 27th Annual EAU Congress, 2012. Paris. Abstracts N 943.
- Viswanathan P., Beshensky A.M., Lutz M. J. G. Kleinman J.A. Wesson. Proteomic analysis of stone former urine. // Urol Res. 2008. Vol. 36, N 3 – 4. P. 190-191.
- Grases F., Prieto R.M., Sanchis P., Costa-Bauza A. Immune system, crystallization inhibitors and tissue calcification. // Urol Res. 2008. Vol. 36, N 3-4. P. 204 – 205.
- Androgen receptor knock-out mice suppress excretion of oxalate in urine and oxalate synthesis. / Takahashi S., Aruga S., Matsumoto T., Homma Y., Shigeaki S. // 27th Annual EAU Congress, 2012. Paris. Abstracts N 854.
- Росоловский А.Н., Попков В.М., Понукалин А.Н., Блюмберг Б.И. Оценка тубулоинтерстициальных изменений у больных МКБ с помощью неинвазивных маркеров фиброза. // Материалы пленума Российского общества урологов. Краснодар, 2010. С. 202 – 203.
- Яровой С.К., Сивков А.В. Почечная остеодистрофия на фоне рецидивирующего фосфатного нефролитиаза: выбор лекарственной терапии. // Эксп. и клин. урология. - 2011. - № 1. - С. 65 – 68.
- Yasui T., Suzuki S., Itoh Y., Tozawa K., Tokudome S., Kohri K. Eicosapentaenoic acid has a preventive effect on the recurrence of nephrolithiasis. // Urol Int. 2008. Vol. 81, N 2. P. 135 – 138.
- Grujic D., Salido E.C., McGrath M., et al. Hyperoxaluria regardless of cause reduced and nephrocalcinosis prevented with crystalline oxalate degrading enzyme in animal models. // Urol Res. 2008. Vol. 36, N 3 – 4. P. 193 – 194.
- Berg W., Gayde S., Haas C.D., Huschke T., Bar K. Psycho-vegetative stressors: metabolic and clinical study on the risk of calcium oxalate (CaOx) urinary stone formation. // Urol Res. 2008. Vol. 36, N 3 – 4. P. 215.
- Turney B.W., Reynard J.M., Noble J.G., Keoghane S.R. Trends in urological stone disease. // BJU Int. 2011. Vol. 109, N 7. P. 1082 – 1087.
- Miernik A., Wilhelm K., Ardel P., Bulla S., Schoenthaler M. Modern stone therapy: Is the era of extracorporeal shock wave lithotripsy at an end? // Urologe A. 2012. Vol. 51, N 3. P. 372 – 378.
- Shao Y., Zhuo J., Sun X.W., Wen W., Liu H.T., Xia S.J. Nonstented versus routine stented ureteroscopic holmium laser lithotripsy: a prospective randomized trial. // Urol Res. 2008. Vol. 36, N 5. P. 259 – 263.
- Eisner B.H., Pengune W., Stoller M.L. Use of an antiretroulsion device to prevent stone retroulsion significantly increases the efficiency of pneumatic lithotripsy: an in vitro study. // BJU Int. 2009. Vol. 104, N 6. P. 858 – 861.
- Eisner B.H., Dretler S.P. Use of the Stone Cone for prevention of calculus retroulsion during holmium:YAG laser lithotripsy: case series and review of the literature. // Urol Int. 2009. Vol. 82, N 3. P. 356 – 360.
- Rane A., Bradoo A., Rao P., Shivde S., Elhilali M., Anidjar M., Pace K., D'A Honey J.R. The use of a novel reverse thermosensitive polymer to prevent ureteral stone retroulsion during intracorporeal lithotripsy: a randomized, controlled trial. // J Urol. 2010. Vol. 183, N 4. P. 1417 – 1421.
- Turunc T., Kuzgunbay B., Gul U., Kayis A.A., Bilgiliyos U.T., Aygun C., Ozkardes H. Factors affecting the success of ureteroscopy in management of ureteral stone diseases in children. // Endourol. 2010. Vol. 24, N 8. P. 1273 – 1277.
- Smallone M.C., Corcoran A.T., Docimo S.G., Ost M.C. Endourological management of pediatric stone disease: present status. // J Urol. 2009. Vol. 181, N 1. P. 17 – 28.
- Leijte J.A., Odds J.R., Lock T.M. Holmium laser lithotripsy for ureteral calculi: predictive factors for complications and success. // J Endourol. 2008. Vol. 22, N 2. P. 257 – 260.
- Bader M.J., Eisner B., Porpiglia F., Preminger G.M., Tiselius H.G. Contemporary Management of Ureteral Stones // Eur Urol. 2012. Vol. 61, N 4. P. 764 – 772.
- Gerber G.S., Acharya S.S. Management of ureteral calculi. // J Endourol. 2010. Vol. 24, N 6. P. 953 – 954.
- Kourambas J., Byrne R.R., Preminger G.M. Does a ureteral access sheath facilitate ureteroscopy? // J Urol. 2010. Vol. 165, N 3. P. 789 – 793.
- Vanlangendonck R., Landman J. Ureteral access strategies: pro-access sheath. // Urol Clin North Am. 2004. Vol. 31, N 1. P. 71 – 81.
- Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников. М., 2011. - 88 с.
- Akman T., Binbay M., Ozgor F., Ugurlu M., Tekinarslan E., Kezer C., Arslan R., Muslumanoglu A.Y. Comparison of percutaneous nephrolithotomy and retrograde flexible nephrolithotripsy for the management of 2 – 4 cm stones: a matched-pair analysis. // BJU Int. 2011 Oct 28. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10691.x.
- Bryniarski P., Paradyz A., Zyczkowski M., Kupilas A., Nowakowski K., Bogacki R. A Randomized controlled study to analyze the safety and efficacy of percutaneous nephrolithotripsy and retrograde intrarenal surgery in the management of renal stones more than 2 cm in diameter. // J Endourol. 2011. Vol. 26, N 1. P. 52 – 57.
- Меринов Д.С., Фатихов Р.Р. Эффективность трансуретральной лазерной литотрипсии коралловидных камней почек. // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. Т. 7. - № 52. - С. 189 – 190.
- Меринов Д.С., Фатихов Р.Р. Трансуретральная эндоскопическая хирургия в лечении пациентов с крупными камнями почек. // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. Т. 7. - № 52. - С. 188 – 189.
- Cracco C.M., Scoffone C.M., Scarpa R.M. New developments in percutaneous techniques for simple and complex branched renal stones. // Curr Opin Urol. 2011. Vol. 21, N 2. P. 154 – 160.
- Hoznek A., Rode J., Ouzaid I., Faraj B., Kimuli M., de la Taille A., Salomon L., Abbou C.C. Modified supine percutaneous nephrolithotomy for large kidney and ureteral stones: technique and results. // Eur Urol. 2012. Vol. 61, N 1. P. 164 – 170.
- Liu L., Zheng S., Xu Y., Wei Q. Systematic review and meta-analysis of percutaneous nephrolithotomy for patients in the supine versus prone position. // J Endourol. 2010. Vol. 24, N 12. P. 1941 – 1946.
- Hruza M., Schulze M., Teber D., Gozen AS, Rassweiler JJ. Laparoscopic techniques for removal of renal and ureteral calculi. // J Endourol. 2009. Vol. 23, N 10. P. 1713 – 1718.
- Skolarikos A., Papatouris A.G., Albanis S., Assimos D. Laparoscopic urinary stone surgery: an updated evidence-based review. // Urol Res. 2010. Vol. 38, N 5. P. 337 – 344.

Канефрон® Н



МЗ РФ П № 014244/01 от 29.12.2011, П № 014244/02 от 29.12.2011

Растительный лекарственный препарат для лечения и профилактики воспалительных заболеваний почек и мочевых путей

ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С 1 ГОДА

- Оказывает оптимальное комплексное действие:
 - **противовоспалительное**
 - **диуретическое**
 - **антимикробное**
 - **спазмолитическое**
 - **улучшает кровоснабжение почек**
 - **нефропротективное**
 - **антиоксидантное**
- Повышает эффективность антибактериальной терапии
- Уменьшает количество повторных обострений цистита и пиелонефрита при профилактическом приеме препарата
- Применяется в комплексной метафилактике МКБ, а также до и после ДУВЛ, способствует отхождению конкрементов
- Хорошо переносится



Оценка осложнений эндоскопической хирургии нефролитиаза с позиций классификации Clavien-Dindo

Evaluation of complications of nephrolithiasis endoscopic surgery from positions of Clavien-Dindo classification

F.A. Akilov, Sh.I. Giyasov,
Sh.T. Mukhtarov, F.R. NasYROV,
D.H. Mirkhamidov

Objective. Systematization of complications of endoscopic surgery for nephrolithiasis due to improved Clavien-Dindo classification.

Materials and methods. Retrospectively reviewed the records of 1027 patients with upper urinary tract stones. Endoscopic procedures were performed by the standard technique, percutaneous intervention with the patient on his abdomen in 948 cases. In 79 patients stones were removed transurethrally. Pneumatic lithotripsy was performed.

Results. In the postoperative period, 180 (17.5%) patients had 235 complications. To eliminate them 59 additional interventions were performed, 26 of them –with general anesthesia. Clinically significant residual stones after interventions for simple stones in 15 patients were evaluated as a complication. On the classification of Clavien-Dindo postoperative complications were evaluated by five degrees: I degree - 64 (6.2%) patients; II degree - 111 (10.8%), grade IIIa - 33 (3.2%), IIIb degree - 39 (3.8%), IVa degree - 2 (0.2%), IVb degree - 1 (0.1%); V degree - 0.

Conclusions. Clavien-Dindo classification of complications can be considered as a versatile and adaptable for an objective assessment of the severity of post-operative complications of nephrolithiasis endoscopic treatment. The complication rate is not a measure for severity of complications. Due to the classification of Clavien-Dindo 70,0% considered mild complications (I or II), and 30,0% - more severe (III and IV), and to eliminate them additional invasive procedures were required.

Ф.А. Акилов, Ш. И. Гиясов, Ш. Т. Мухтаров, Ф.Р. Насыров,
Д.Х. Мирхамидов

Республиканский специализированный центр урологии (РСЦУ), Ташкент,
Узбекистан.

В настоящее время большинство урологов пишут о преимуществах эндоскопического лечения мочекаменной болезни (МКБ) перед открытыми операциями. Ведется активная разработка новых способов, модификаций оперативных вмешательств, направленных на дальнейшее снижение инвазивности, путем осуществления манипуляций через естественные мочевые пути, следствием чего является снижение частоты осложнений. Примером этому служат эндоскопическая трансуретральная пиелокаликотрипсия и литоэкстракция, не требующие доступа через паренхиму почки [1 - 4]. Следует отметить, что при выполнении эндоскопических вмешательств по поводу нефролитиаза нередко наблюдаются осложнения, представляющие опасность для жизни пациента. Поэтому наступило время, когда в целях их предупреждения необходимо перейти от количественной оценки к качественной, т. е. осложнения необходимо систематизировать и оценивать по степени тяжести с учетом вида и объема лечебных мероприятий, направленных на их устранение.

Анализ мировой литературы, посвященной хирургическим осложнениям, проведенный Martin RC. et al. (2002), показал отсутствие какой-либо последовательности и ясности изложения проблемы. Для объективной оценки осложнений авторы считают необходимым руководствоваться критериями, выделенными на основании анализа клинического материала многочисленных ретроспективных и проспективных рандомизированных ис-

следований, выполненных в 1975 – 2001 г. [5]. По нашему мнению, одним из наиболее важных критериев является, оценка степени тяжести осложнений.

Учитывая то, что после различных видов оперативных вмешательств наблюдаются осложнения как общего характера, так и присущие только данному виду вмешательства, их систематизация была невозможна. Разработанная Clavien P.A. et al. в 1992 году классификация хирургических осложнений в 2004 году была усовершенствована и успешно апробирована в 10 хирургических центрах разных стран [6, 7]. На основании полученных результатов сделано заключение, что данная классификация является важным инструментом для качественной оценки осложнений в хирургических центрах.

Указанная классификация впервые была применена в урологии при оценке осложнений, возникших после лапароскопической радикальной простатэктомии, лапароскопической нефрэктомии или ретроперитонеоскопической [8 – 11].

Целью нашего исследования явилось использование усовершенствованной классификации Clavien-Dindo для систематизации осложнений эндоскопической хирургии нефролитиаза.

Были определены следующие задачи исследования:

- ретроспективно изучить частоту и характер интра- и послеоперационных осложнений эндоскопической хирургии нефролитиаза;

- определить критерии послеоперационных осложнений эндоскопической хирургии нефролитиаза на основе клас-

сификации Clavien-Dindo;

- апробировать классификацию Clavien-Dindo при оценке послеоперационных осложнений эндоскопической хирургии нефролитиаза;

- оценить степень объективности классификации Clavien-Dindo в определении тяжести послеоперационных осложнений эндоскопической хирургии нефролитиаза и качества оперативных вмешательств.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно изучены истории болезни 1 027 пациентов (597 мужчин - 58,1 % и 430 женщин - 41,9 %) в возрасте от 4 до 84 (38,9 ± 15,6) лет.

С целью повышения объективности анализа осложнений все пациенты были распределены на две группы: 446 (43,4 %) больных с простыми камнями (одиночные, локализованные в чашечке, лоханке, мочеточнике); 581 (56,6 %) - со сложными камнями (два и более камней, независимо от их размеров и локализации, коралловидные и коралловидные в сочетании с одиночными или множественными камнями).

Камни были расположены только в чашечно-лоханочной системе (ЧЛС) - у 765 больных (74,5 %), в ЧЛС и мочеточнике - у 262 (25,5 %), из них только в мочеточнике - у 202.

Средний размер камней у 1 027 пациентов составил 30,3 ± 0,6 (от 3 до 150) мм, при этом размер камней, локализованных только в мочеточнике, был 14,4 ± 0,5 (от 3 до 55) мм. Операции были выполнены перкутанно у 948 пациентов, из них через два доступа - у 77, через три - у 14, четыре доступа потребовались только двум больным. У остальных 79 пациентов - камни удалены трансуретральным доступом. Проводилась пневматическая литотрипсия.

Анестезиологический риск вмешательств определяли по классификации оценки объективного статуса больного, принятой Американским обществом анестезиологов (ASA) [12].

Послеоперационные осложнения оценивались по пяти степеням в соответствии с усовершенствованной классификацией Clavien-Dindo [7]:

I степень - любые отклонения от нормы в послеоперационном периоде, которые не требуют хирургического, эндоскопического и радиологического вмешательства. Проводилась только консервативная терапия - противорвотные средства, жаропонижающие,

анальгетирующие и мочегонные средства, введение электролитов, физиотерапия, а также лечение раневой инфекции, развившейся в стационаре.

II степень включала в себя осложнения, требующие расширения объема медикаментозной терапии, помимо средств, указанных при осложнениях I степени, а также переливания крови и парентерального питания.

III степень - осложнения, требующие оперативного, эндоскопического или радиологического вмешательства. Они подразделяются на:

- IIIa - вмешательства, выполняемые без общей анестезии;
- IIIb - вмешательства, выполняемые под общей анестезией;

IV степень - опасные для жизни осложнения, требующие пребывания пациента в отделении интенсивной терапии. Они также подразделяются на:

- IVa - недостаточность функции одного органа, включая диализ;
- IVb - полиорганная недостаточность.

V степень - летальный исход.

Необходимо отметить, что данная классификация осложнений была разработана Clavien-Dindo для оценки только послеоперационных осложнений. Включение в данную систему интраоперационных осложнений, попытка модификации и изменений могут привести к неправильной оценке результатов [13, 14].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании у 14 из 1 027 пациентов (1,4 %) были выявлены 22 интраоперационных осложнения (2,1 %). При этом у 8-ми больных они были парными: наряду с повреждением внутривенных структур отмечалась значимая кровопотеря в объеме от 500 до 1 130 мл, 6-ти из них (0,6%) потребовалось переливание эритроцитарной массы и еще у 6-ти пациентов (0,6 %) наблюдалась перфорация стенки мочеточника в области ложа удаленных камней.

В послеоперационном периоде у 148 пациентов (14,4%) выявлены резидуальные камни, в том числе один случай (0,5 %) при камне, исходно расположенном в мочеточнике (табл. 1).

В последующем 40 пациентам (3,9 %) была выполнена экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ЭУВЛ), 42-м (4,1%) - произведена перкутанная нефролитотомия (ПКНЛТ) или урете-

роскопия. В остальных 66 наблюдениях (6,4 %) резидуальные камни были расценены как клинически незначимые.

В послеоперационном периоде у 180 пациентов (17,5%) имели место 235 осложнений: у 140 больных - по одному, у 27 - по два, у 11 - по три, и у двух - по четыре. Для их устранения были выполнены 59 дополнительных вмешательств, которые в 33 случаях проводились без анестезии, в 26 - под общей анестезией.

Для систематизации данных в зависимости от продолжительности гипертермии 135 пациентов (13,1%) с температурой тела выше 38° С были распределены на две группы. В первую группу вошли 19 пациентов (1,8%) с гипертермией продолжительностью до 24 часов, во вторую - 116 больных (11,3%) с лихорадкой, продолжавшейся больше суток. У 115 из них (11,2%) был констатирован острый пиелонефрит, а у одного - острый простатит.

Гематурию наблюдали у 49 пациентов, из них только семи пациентам (0,7%) потребовалось переливание эритроцитарной массы и проведение дополнительных вмешательств, из них у пяти (2,5%) был коралловидный нефролитиаз (n = 197).

У отдельных пациентов в послеоперационном периоде наблюдалось выпадение нефростомического дренажа или неадекватное его функционирование, протекание мочи по свищевому ходу вокруг дренажей, развитие уриномы, отек слизистой мочеточника.

Для устранения возникших осложнений потребовалось выполнение дополнительных вмешательств, включающих:

- ликвидацию тампонады мочевого пузыря сгустками крови;
- замену нефростомического дренажа;
- уретероскопию;
- установку мочеточникового стента;
- ренесфростомию;
- лечебно-диагностическую тонкоигольную аспирационную биопсию почки (ТИАБ);
- конверсию к открытой операции (одна - экстренная, три - плановые);
- проведение сеанса гемодиализа из-за обострения ХПН;
- интенсивную терапию для ликвидации уросепсиса;

Мы распределили послеоперационные осложнения согласно класси-

фикации по Clavien-Dindo следующим образом.

Осложнения I степени наблюдались в 64 случаях (6,2%) и включали:

- 42 случая гематурии по нефростоме или при мочеиспускании, потребовавшие дополнительной инфузии и/или назначения диуретиков;

- 19 случаев однодневной лихорадки, потребовавшей назначения жаропонижающих препаратов;

- три случая выпадения дренажа без выполнения дополнительного вмешательства, но потребовавшие наблюдения.

Осложнения II степени развились в 111 наблюдениях (10,8%):

- 96 случаев обострения инфекционно-воспалительного процесса в мочевых путях (95 - острый пиелонефрит, 1 - острый простатит), потребовавшие дополнительной антибиотикотерапии и инфузионно-детоксикационных мероприятий, приведшие к удлинению сроков пребывания пациентов в стационаре;

- три случая неадекватного дренирования полостей почки в сочетании с субфебрилитетом более двух суток, которые были устранены без дополнительного вмешательства с назначением дополнительных препаратов;

- один случай протекания мочи из свища мимо дренажа более двух суток, что потребовало дополнительного периода наблюдения без дополнительного вмешательства;

- 11 случаев нарушения проходимости мочеточника, из-за которого удлинялось время нахождения нефростомического дренажа в почке, что привело к необходимости дополнительного назначения препаратов.

IIIa степень осложнений диагностирована у 33 пациентов (3,2%):

- один случай кровотечения из почки с развитием тампонады мочевого пузыря, потребовавший отмывания сгустков крови из мочевого пузыря с установкой уретрального катетера;

- 8 случаев острого пиелонефрита, при этом у семи больных регресс процесса наступил только после достижения адекватного дренирования полостей почки путем замены нефростомического дренажа, одному больному выполнена лечебно-диагностическая ТИАБ почки [15];

- в 19 случаях произведена замена нефростомического дренажа: в связи с неадекватностью дренирования полостей почки (у 10 больных), частичного выпадения дренажа (у 4 больных) и протекания мочи из свища мимо дренажа и развития уриномы (у 5 больных);

- 5 случаев установки стента из-за нарушения проходимости мочеточника.

IIIb степень выявлена в 24 случаях (2,3%):

- три случая открытого вмешательства (у одного больного - резекция послеоперационной стриктуры зоны ЛМС, у двух - люмботомия с ушиванием кровоточащего свища);

- одному больному выполнена уретероскопия;

- 20 нефростомий по поводу выпадения дренажа (у 10 больных), кровотечения (у 7 больных) и развития уриномы (у трёх больных).

IVa степень осложнений выявлена в двух случаях (0,2%):

- один случай нефруретерэктомии

по поводу сморщенной почки и протяженной стриктуры мочеточника;

- один случай проведения сеанса гемодиализа из-за почечной недостаточности.

IVb степень выявлена в одном случае (0,1%) - тяжелый сепсис.

V степень: летальный исход не наблюдался.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный нами анализ показал, что частота интраоперационных осложнений составила 2,1%. По данным литературы, необходимость возмещения крови наблюдается в 0 – 23% случаев [16, 17]. Причиной этого может быть перфорация ЧЛС, множественные доступы, исходная анемия и недостаточная опытность хирурга [17]. В наших наблюдениях у двух пациентов выполнен неудачный доступ, у остальных - при сложных камнях имело место нарушение целостности внутрипочечных структур, конфигурация камней и длительность вмешательства. Необходимость возмещения крови при коралловидном нефролитиазе составляла 21,2% в 1997 г. и снизилась до 2,5% к 2010 г. [18].

У 6 из 1 027 пациентов (0,6%) или 2,3% из 262 больных, у которых камни локализовались в мочеточнике, произошла его перфорация. Это осложнение имело место в начале освоения метода. Повреждения соседних (внутри- и внебрюшинных) органов не наблюдались.

235 послеоперационных осложнений, развившихся у 180 (17,5%) пациентов, имели различный характер. Самыми частыми из них были инфекционно-воспалительные - у 116 и гематурия - у 49 пациентов (11,3%)

Таблица 1. Частота резидуальных камней после эндоскопического лечения

№	Вид камней	Кол-во больных (n)	Кол-во резид. камней	Частота резид. камней (% ± m)
1	Простые камни	446	26	5,8 ± 1,10
2	Сложные камни	581	122	20,9 ± 1,68
	из них:			
а	два и более камней	384	63	16,4 ± 1,89
б	коралловидные в сочетании с одиночными или множественными камнями	197	59	29,9 ± 3,26
Всего:		1 027	148	14,4 ± 1,09

P<0.01 между всеми группами

и 4,8 % соответственно), семь из них (0,7 %) нуждались в переливании эритроцитарной массы. Для устранения осложнений было выполнено 59 вмешательств. Тяжесть осложнений зависела как от своевременного их распознавания, так и от адекватности и своевременности устранения. Грамотность среднего медицинского персонала, оказывающего помощь врачу в выхаживании больного, в этом случае не оценивается.

На примере послеоперационного пиелонефрита можно наглядно убедиться в преимуществах классификации Clavien-Dindo: за анализируемый период в 115 случаях (11,2 %) был установлен пиелонефрит в послеоперационном периоде. В соответствии с классификацией эти пациенты распределены следующим образом: осложнения II степени – 95 случаев, IIIa – 8 случаев, IIIb – 10 случаев, IVa – 1 случай, IVb – 1 случай. Классификация наглядно показала не только частоту осложнений, но и, что важно, их тяжесть, а также обозначила дополнительные процедуры и вмешательства, которые были необходимы для ликвидации данного осложнения.

Вопрос, касающийся резидуальных камней после ПКНЛТ, в литературе остается открытым. Как решить эту проблему? Куда отнести повторные сеансы ПКНЛТ и ЭУВЛ: к осложнениям, которые нужно классифицировать как IIIa или IIIb степени (в зависи-

мости от способа анестезии) или это этапы, часть лечения нефролитиаза? Tefekli A. et. al. в число осложнений включили только резидуальные камни мочеочника и мочевого пузыря, которые мигрировали в ходе выполненного вмешательства и потребовали дополнительных манипуляций в послеоперационном периоде [19]. На наш взгляд, в настоящее время необходимо поднять «планку» качества лечения пациентов МКБ. При сложных камнях, особенно коралловидных, вмешательства часто оказываются многоэтапными, и дополнительные операции следует рассматривать как один из этапов лечения, но не осложнения. Однако все клинически значимые резидуальные камни, возникшие после операции по поводу простых камней, необходимо считать осложнением и систематизировать их исходя из методов ликвидации. Подобные осложнения у нас наблюдались в 26 случаях (5,6% или 2,5% от общего числа) (табл. 1). У 15 пациентов наблюдались клинически значимые камни и вмешательства выполнялись под общей анестезией: 2 - ПКНЛТ, 13 - ЭУВЛ. Эти наблюдения отнесены к IIIb степени. Остальные расценены как клинически незначимые резидуальные камни.

Таким образом, общая картина систематизации осложнений выглядит следующим образом: всего 250 осложнений, из них I степени - 64 случая (6,2 %), II - 111 случаев (10,8 %), IIIa

- 33 случая (3,2 %), IIIb - 39 случаев (3,8 %), IVa - 2 случая (0,2 %), IVb - 1 случай (0,1 %), V - 0.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным нашего исследования, частота интраоперационных осложнений эндоскопического лечения нефролитиаза составляет 2,1 %, послеоперационных - 17,5 %. Предложенная классификация хирургических осложнений по Clavien-Dindo не должна применяться при оценке степени тяжести интраоперационных осложнений.

Классификация хирургических осложнений по Clavien-Dindo оказалась универсальной, удобной и адаптируемой. Внедрение ее в клиническую практику позволяет объективно оценивать степень тяжести послеоперационных осложнений эндоскопической хирургии нефролитиаза.

Клинически значимые резидуальные камни после эндоскопических операций по поводу простых камней следует включать в число осложнений, требующих выполнения дополнительного лечения под общим обезболиванием.

Применение классификации Clavien-Dindo в систематизации послеоперационных осложнений эндоскопических вмешательств показало, что при данном способе лечения нефролитиаза частота осложнений I и II степени составляет 70,0 %, III и IV степени 30,0 %. ■

Ключевые слова: нефролитиаз, эндоскопия, осложнения, классификация по Clavien-Dindo.

Key words: nephrolithiasis, endoscopic treatment, complication, Clavien-Dindo classification.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткин Н.А., Мазо Е.Б., Чепуров А.К. Дондуков Ц.В., Сафаров Р.М., Древаев А.А. и др. Эндоскопическая уретеролитотрипсия с помощью гольмиевого лазера. // Урология и нефрология, 1997. - № 3. - С. 25 - 29.
2. Schuster TG, Hollenbeck BK, Faerber GJ, Wolf JS Jr. Ureteroscopic treatment of lower pole calculi: comparison of lithotripsy in situ and after displacement. // J Urol., 2002. Vol. 168, N 1. P. 43 - 45.
3. Geavlete P, Seyed Aghamiri SA, Multescu R. Retrograde flexible ureteroscopic approach for pyelocaliceal calculi. // Urol J, 2006. Vol. 3, N 1. P. 15 - 19.
4. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Москаленко С.А., Лисенок А.А., Степанов В.С., Фатихов Р.Р. Трансуретральная пиелокаликотрипсия и литоэкстракция – новый метод лечения камней почек. // Урология, 2009. - № 1. - С. 16 - 24.
5. Martin RC, Brennan ME, Jaques DP. Quality of Complication Reporting in the Surgical Literature // Ann. Surg., 2002. Vol. 235, N 6. P. 803 - 813.
6. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg S.M. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. // Surgery, 1992. Vol. 111, N 5. P. 518 - 526.
7. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. // Ann Surg., 2004. Vol. 240, N 2. P. 205 - 213.
8. Gonzalgo ML, Pavlovich CP, Trock BJ, Link RE, Sullivan W, Su LM. Classification and trends of postoperative morbidities following laparoscopic radical prostatectomy. // J Urol, 2005. Vol. 174, N 1. P. 135 - 139.
9. Kocak B, Koffron AJ, Baker TB, Salvalaggio PR, Kaufman DB, Fryer JP, Abecassis MM, Stuart FP, Leventhal JR. Proposed classification of complications after live donor nephrectomy. // Urology, 2006. Vol. 67, N 5. P. 927 - 931.
10. Teber D, Tefekli A, Eskicorapci S, Gözem A, Bujosevic S, Sugiono M, Stock C, Rassweiler JJ. Retroperitoneoscopy: a versatile access for many urologic indications. // Eur Urol Suppl., 2006. Vol. 5, N 19 P. 975 - 982.
11. Rassweiler JJ, Renner C, Eisenberger F. The management of complex stones. // BJU Int., 2000. Vol. 86, N 8. P. 919-928.
12. Дж. Эдвард Морган-мл., Мэгид С. Михаил. Майкл Дж. Марри. Клиническая анестезиология. Книга первая. СПб.: «Бином», 1999. - С. 16 - 17.
13. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. // Ann Surg., 2009. Vol. 250, N 2. P. 187 - 196.
14. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Raupret M, Truss M. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU Guidelines Panel Assessment and Recommendations. // Eur Urol., 2012. Vol. 61, N 2. P. 341 - 349.
15. Акилов Ф.А. Комплексная диагностика и тактика лечения неспецифических воспалительных заболеваний почек: Автореф. дис. докт. мед. наук. Ташкент, 1994. 35 с.
16. Michel MS, Trojan L, Rassweiler JJ. Complications in percutaneous nephrolithotomy. // Eur Urol., 2007. Vol. 51, N 4. P. 899 - 906.
17. Rastinehad AR, Andonian S, Smith AD, Siegel DN. Management of hemorrhagic complications associated with percutaneous nephrolithotomy. // J Endourol., 2009. Vol. 23, N 10. P. 1763-1767.
18. Гиясов Ш.И. Сравнительная оценка открытой и чрескожной хирургии коралловидного нефролитиаза: Дисс. канд. мед. наук. Ташкент, 1997.
19. Tefekli A, Ali Karadag M, Tepeler K, Sari E, Berberoglu Y, Baykal M, Sarilar O, Muslumanoglu AY. Classification of Percutaneous Nephrolithotomy Complications Using the Modified Clavien Grading System: Looking for a Standard. // Eur urol., 2008. Vol. 53, N 1. P. 184 - 190.

Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей и взрослых с использованием препарата «Вантрис»

Correction of vesicoureteral reflux in kids and adults with «Vantris» bulking agent

N.V. Polyakov, S.A. Maslov

Introduction. The presentation of endoscopic correction of vesicoureteral reflux (VUR) opened new options in management strategy.

The objective of research was to evaluate the modified endoscopic VUR correction method with «Vantris» bulking agent.

Materials and methods. 22 children (16 girls and 6 boys) and 7 adults (5 females and 5 males) with III-IV VUR grade underwent endoscopic procedure with use of «Vantris» bulking agent by Promedon company. 22 patients had unilateral and 7 had bilateral VUR. Totally 36 injections were performed. Presurgical examination included standard laboratory and instrumental methods. Control assessments were performed on 3rd, 6th and 7th months after surgery.

Results: Was used a modified correction technique - injection of bulking agent into posterior wall of refluxing ureter intramural part.

Ultrasound visualization after surgery showed elongation of intramural part of ureter. Control cystography proved full liquidation of VUR in 33 cases (92%). In left 3 cases repeat injections of «Vantris» bulking agent were performed that led to total VUR elimination proved by control cystography.

Conclusion: endoscopic correction is efficient method of VUR management. The use of modified technique of bulking agent injection increases general efficacy to 92%. Less invasiveness of method is an advantage of endoscopic approach. Positive results were achieved in pediatric either in adults groups, that characterizes «Vantris» bulking agent as efficient, safe and reliable bulking agent.

Н.В. Поляков, С.А. Маслов
ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) - одно из наиболее распространенных заболеваний детского возраста и, одновременно, клинический термин, отражающий патогенетический механизм заболевания, в основе которого лежит противоестественный обратный заброс мочи из мочевого пузыря в верхние мочевые пути. ПМР является вариантом обструктивной уропатии и сопровождается нефродеструктивным воздействием. При выраженном двустороннем ПМР быстро наступает хроническая почечная недостаточность.

Показания к выбору метода лечения этого заболевания остаются противоречивыми. До 80-х годов прошлого столетия все рекомендации по лечению ПМР сводились к антибактериальной профилактике или открытым операциям. Появление эндоскопической коррекции ПМР открыло дополнительные возможности лечебной стратегии.

В современной литературе встречаются различные термины, употребляемые авторами для определения эндоскопической коррекции: эндоскопическая инъекция, коллагенизация, эндоколлагенопластика, эндоимплантация, subureteric Teflon injection - STING, endoscopic

subureteral injection, injection of DiNA и др.

Эндоскопическое лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса - малоинвазивное вмешательство, заключающееся в трансуретральной цистоскопической инъекции объемобразующей субстанции в зону устья рефлюксирующего мочеточника с целью устранения регургитации мочи. Механизм коррекции ПМР при эндоскопическом лечении многокомпонентен, направлен на устранение основных причин развития противоестественного заброса мочи и заключается в фиксации устья мочеточника в зоне мочепузырного треугольника, удлинении короткого внутрипузырного отдела мочеточника и уменьшении диаметра устья мочеточника.

Первое медицинское применение тефлоновой пасты принадлежит отоларингологу Arnold G., использовавшему ее с целью коррекции голосовой связки [1,2]. Внедрение в урологическую практику тефлона произошло в 1974 г., когда Politano VA. выполнил парауретральную инъекцию этого препарата по поводу недержания мочи [3]. Впервые о положительном результате инсуффляции тефлоновой пасты в область устья рефлюксирующего мочеточника ребенку 8 лет сообщил Matouschek E. в 1981 г. [4].

Впоследствии O'Donnell B. совместно с Puri P. описали методику эндоскопического лечения ПМР [5].

За последние 30 лет опробовано большое количество уроимплантов, начиная с тefлона и заканчивая культурами аутогенных клеток [6-8]. Начальный опыт применения антирефлюксных имплантов настораживал специалистов случаями развития побочных эффектов: возникновением в месте инъекции некроза, риском малигнизации, миграцией материала с формированием гранул в регионарных лимфатических узлах и (или) паренхиматозных органах [9,10]. Последними экспериментальными и клиническими работами доказана инертность, гипоаллергенность и безопасность современных уроимплантов [11-13]. Положительные результаты эндоскопического лечения ПМР, по данным зарубежных исследований достигают 70-90% [14-19].

Целью исследования стала оценка эффективности модифицированного метода эндоскопической коррекции ПМР с использованием объемобразующего вещества «Вантрис».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наше исследование вошло 22 ребенка (16 девочек и 6 мальчиков) и 7 взрослых пациентов (5 женщин и 2 мужчин), которым в период с января 2010 г. по июнь 2012 г. было проведено эндоскопическое лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса препаратом «Вантрис» (Vantris) компании Promedon. Степень ПМР у этих пациентов варьировала от II до IV. У 17 детей ПМР был односторонний, у 5 - двусторонний. У 5 взрослых пациентов ПМР был односторонний, у 2-х - двусторонний. Всего было произведено 36 инъекций препарата «Вантрис».

Комплекс обязательного предоперационного обследования включал сбор анамнеза болезни, анализы крови и мочи, посев мочи, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, урофлоуметрию, экскреторную урографию, цистографию, динамическую нефросцинтиграфию.

К дополнительным методам относились: комплексное уродинамическое исследование, уретрография (восходящая и микционная), газовая цистография, дооперационная цистоскопия, консультация невролога. Для определения степени ПМР использовали рентгенографическую классификацию Heikkil PE. и Parkkulainen KV. [20]. Цистоскопическая картина расположения и формы устьев мочеточников, используемая в работе, предложена Lyon R. [21].

До 2010 года эндоскопическая коррекция ПМР выполнялась по стандартной методике. Проводилась цистоскопия, в ходе которой определялась клиничко-анатомическая картина мочевого пузыря: состояние мочепузырного треугольника, форма и расположение устьев мочеточника, наличие парауретеральных дивертикулов и уретероцеле, воспалительных изменений. Через рабочий канал тубуса цистоскопа проводили длинный инъектор (диаметр 5 Ch), присоединенный к шприцу с «Вантрисом», который представлен субстанцией в виде гидрогеля стандартного объема 1мл. Вкол иглы инъектора (длина 6 мм) осуществлялся под устье мочеточника на всю глубину. При давлении на поршень шприца с уроимплантом в зоне вкола иглы постепенно образовывался валик. В зависимости от степени зияния устья и длины подслизистого отдела мочеточника вводилось от 1 до 2 мл субстанции. Устье мочеточника приобретало точечную или щелевидную форму, после чего инструмент удалялся. Мочевой пузырь дренировался двухходовым уретральным катетером Фолея 8-14 Ch, баллон которого заполнялся 5 мл физиологического раствора.

Первое контрольное обследование производилось через 3-4 месяца после введения препарата. В случае отсутствия рефлюкса, последующее контрольное обследование осуществляли в сроки от 8 до 12 месяцев.

С целью повышения эффективности манипуляции с 2010 года мы используем видоизмененную технику инъекции уроимпланта, которая заключается в следующем: при ви-



Рис. 1. Цистограмма больного М., 2 года 11 мес. Определяется активный двухсторонний ПМР III степени. Справа четко виден Ureter Fissus в средней трети.



Рис. 2. Микционная цистограмма того же больного спустя 6 месяцев после операции. ПМР не определяется.

зуализации устья рефлюксирующего мочеточника в последний устанавливается струна-проводник на 10 см. Цистоскоп заводится по ходу струны в интрамуральный отдел зияющего мочеточника. На фоне продолжающейся ирригации жидкости игла вкалывается в заднюю стенку интрамурального отдела мочеточника, цистоскоп отводится назад из устья, после чего производится инсуффляция геля «Вантрис». Визуально в этот момент наблюдается приподнима-

ние задней стенки интрамурального отдела мочеточника до полного смыкания устья. Операция заканчивается экстракцией струны-проводника. При наличии у пациента билатерального ПМР аналогичная манипуляция выполняется на противоположной стороне.

Данные УЗ-сканирования мочевого пузыря в послеоперационном периоде демонстрируют удлинение интрамурального отдела мочеточника на стороне коррекции, при этом фракция мочеточникового выброса остается сохранной.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке эффективности данной техники эндоскопической коррекции ПМР получены следующие результаты. По данным контрольного обследования (цистография через 3 мес.) полная ликвидация ПМР после 1-ой инъекции наступила в 33 наблюдениях, что составило 92%. В трёх остальных наблюдениях

отмечено уменьшение степени ПМР (IV→II, IV→III, III→I). В случае выявления ПМР I степени нами было продолжено консервативное лечение, и при контрольном обследовании через 1 год после операции ПМР не выявляли. Объяснение этому факту мы находим в теории «матурации». В двух других наблюдениях потребовалось повторное введение «Вантриса», в результате которого ПМР был ликвидирован, что нашло подтверждение при выполнении контрольной цистографии.

Для иллюстрации изложенного материала, приводим следующий клинический пример.

Пациент М., 2г.11 мес. с диагнозом: Аномалия развития мочевой системы. Удвоение правой почки (ureter fissus в средней трети). Билатеральный ПМР III степени. При цистоскопии выявлено два зияющих устья мочеточников. Выполнена инъекция уроимпланта «Вантрис» с двух сторон по модифицированной

технике. По данным контрольного УЗ-сканирования выявлено удлинение интрамурального отдела обоих мочеточников, формирование валиков. При контрольных обследованиях через 3, 6 и 12 месяцев ПМР не определялся.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение эндоскопической коррекции является эффективным способом устранения ПМР. Применение модифицированной техники инъекции уроимпланта повышает общую эффективность манипуляции до 92%. Малая инвазивность метода и отсутствие осложнений являются достоинствами эндоскопической коррекции. Положительные результаты получены как у детей, так и у взрослых, что характеризует уроимплант «Вантрис» как эффективное, безопасное и надежное объемобразующее средство. ■

Ключевые слова: дети, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, эндоскопическая коррекция, объемобразующие вещества, Вантрис.

Keywords: children, vesicoureteral reflux, endoscopic correction, bulking agents, Vantris.

ЛИТЕРАТУРА

- Arnold GE. Alleviation of aphonia or dysphonia through intrachordal injection of Teflon paste. // Ann Otol Rhinol Laryngol. 1963. Vol. 72. P. 384-395.
- Golf WF. Teflon injection for vocal cords paralysis. // Arch Otolaryngol. 1969. Vol. 90, N 1. P. 98-102.
- Politano VA, Small MP, Harper JM, Lynne CM. Periurethral Teflon injection for urinary incontinence. // J Urol. 1974. Vol. 111, N 2. P. 180-183.
- Matouschek E. Treatment of vesicoureteral reflux by transurethral teflon injection. // Urologe A. 1981. Vol. 20, N 5. P. 263-265.
- Puri P, O'Donnell B. Correction of experimentally produced vesicoureteric reflux in the piglet by intravesical injection of Teflon. // Br Med J. 1984. Vol. 289, N 6436. P. 5-7.
- Неменова А.А., Чепуров А.Г. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса инъекцией тefлоновой пасты. // Урол нефрол. 1993. N 2. С. 7-10.
- Kitchens D, Minevich E, DeFoor W, Reddy P, Wacksman J, Sheldon C, Koyle M. Endoscopic injection of Dextranomer/hyaluronic acid copolymer to correct vesicoureteral reflux following failed ureteroneocystostomy. // J Urol. 2006. Vol. 176, N 4, Pt. 2. P. 1861-1863.
- Paradysz A, Fryczkowski M, Krauze-Balwinska Z, Gajewski D. Comparison of effectiveness of endoscopic injection of autologous blood and conservative therapy in the treatment of bilateral primary vesicoureteral reflux. // Wiad. Lek. 2002. Vol. 55, N 7-8. P. 404-410.
- Mittleman RE, Marraccini JV. Pulmonary Teflon granulomas following periurethral Teflon injection for urinary incontinence. // Arch Pathol Lab Med. 1983. Vol. 107, N 11. P. 611-612.
- Aaronson IA, Rames RA, Greene WB, Walsh LG, Hasal UA, Garen PD. Endoscopic treatment of reflux: Migration of Teflon to the lungs and brain. // Eur Urol. 1993. Vol. 23, N 3. P. 394-399.
- McPherson JM, Wallace DG, Sawamura SJ, Conti A, Condell RA, Wade S, Piez KA. Collagen fibrillogenesis in vitro: a characterization of fibril quality as a function of assembly conditions. // Coll Relat Res. 1985 Vol.5, №2, P.119-35
- Stenberg A, Larsson E, Lindholm A, Ronneus B, Stenberg A, Läckgren G. Injectable Dextranomer-based Implant: Histopathology, Volume changes and DNA-analysis. // Scand J Urol Nephrol. 1999. Vol.33, N 6. P. 355-361.
- Alkan M, Talim B, Ciftci AO, Senocak ME, Caglar M, Büyükpamukcu N. Histological response to injected glutaraldehyde cross-linked bovine collagen based implant in a rat model. // BMC Urology. 2006. Vol. 6. P. 3
- Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. М.: Медицина, 1990. 203 с.
- Яцык П.К., Звара В. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей. М.: Медицина, 1990. 182 с.
- Carozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappo S, Patricolo M, Caione P. Treatment of vesico-ureteric reflux: a new algorithm based on parental preference. // BJU Int. 2003. Vol. 92, N 3. P. 285-288
- Puri P, Chertin B, Velayudham M, Dass L, Colhoun E. Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: Preliminary results. // J Urol. 2003. Vol. 170, N 4, Pt.2. P. 1541-1544.
- Puri P, Picker M, Mohanan N, Dawrant M, Dass L, Colhoun E. Subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as first line treatment in the management of high grade vesicoureteral reflux. // J Urol. 2006. Vol. 176, N 4, Pt.2. P. 1856-1860.
- Smellie J, Jodal U, Lax H, Mobius TT, Hirche H, Olbing H. Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children. // J Pediatr. 2001. Vol. 139, N 5. P. 656-663.
- Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. // Pediatr Radiol. 1985. Vol. 15, N 2. P. 105-109
- Lyon RP, Marshall SK, Tanagho EA. The ureteral orifice: its configuration and competency. // J Urol. 1969. Vol. 102, N 4. P. 504-509.

**ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА**

vontris
VUR treatment



- Безопасность и эффективность лечения
- Минимальная инвазивность процедуры
- Альтернатива хирургическому вмешательству
- Возможность амбулаторного проведения лечения
- Немедленное получение результата
- Более эффективно по сравнению с профилактикой антибиотиками

Promedon
People + Innovation

**медицинские
партнеры**
медицинская техника - красивые решения

ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ДИСТРИБЬЮТОР

тел.: (495)921-30-88
www.mpamed.ru

Лечебная тактика при комбинированном стенозе лоханочно-мочеточникового сегмента и протяженной гипоплазии мочеточника у детей

The treatment policy in children with combined stenosis of ureteropelvic junction and extended ureter hypoplasia

U. Fridrikh, R. Fetter, E. Konrad

Treatment of ureteropelvic junction (UPJ) combined anomalies and segmental hypoplasia of extended portion of ureter is a major problem in pediatric urology. There is a large quantity of complications after surgical correction of anomalies and high rate of nephrectomies mentioned in publications. Since 1994 to 1998 we observed 146 children with UPJ obstruction, 130 of them underwent surgery due to Anderson-Hynes technique. 57 (38%) patients, along with the combined UPJ stricture and ureteral hypoplasia had other abnormalities of the urinary tract, with 7 children (4.3%) in the age from 3 weeks to 13 years, which had segmental hypoplasia of ureter on a large extension with normal or partially preserved function of the kidneys.

In all patients percutaneous nephrostomy with urine flow restoration from kidneys was performed prior to surgery. All children underwent pyeloplasty with a long-term insertion of JJ-stents for 6 to 24 months. Two patients underwent pyeloplasty using a free fascial flap. In one kid primary ureteral plastic with an ileum segment was performed. In 5 cases we observed gradual recovery of UPJ function after surgery.

All treated children had recovery of renal excretory function. In one child after 2 years of stenting and partial improvement of renal function, the ureter was completely replaced by a segment of ileum.

Our results of treatment of this complex combined anomaly proved the positive effect of antireflux ureteral stenting for the long term. According to our view, the replacement of the ureter with a segment of ileum should only be conducted due to the dynamics of the disease.

У. Фридрих¹, Р. Феттер¹, Е. Конрад²

¹Клиника детской хирургии (директор: профессор, доктор медицинских наук. Е. Готтшальк)

²Клиника ядерной медицины (директор: профессор, доктор медицинских наук Г. Ендерт), Клиника Эрфурт ГмБХ

Лечение сочетанного стеноза лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) и протяженной гипоплазии мочеточника не является повседневной задачей детского уролога, но имеет большое значение и чрезвычайно востребовано в детской урологии. Немногочисленные литературные публикации, в частности Allen TD. с соавт. [1,2] подтверждают большое количество осложнений и необходимость выполнения нефрэктомий при неадекватном лечении этого сочетанного порока развития мочевыделительной системы.

Аномалии ЛМС развиваются в результате эмбриопатогенетических нарушений в эпителиальной мембране и в процессе реканализации мочеточника. Также к причинам их возникновения относят фиброз фетальной уретральной складки, ишемию мочеточника, нейромышечную дисплазию мочеточника, обструктивные эмбриональные уретральные пороки [3].

Пороки мочеполовой системы, возникающие на ранних стадиях развития эмбриона, приводят к выраженной почечной дисплазии и полному гломерулосклерозу, что изначально ограничивает все возможности лечения. Обструктивные уротатии, воз-

никшие в более поздние сроки, преимущественно приводят к развитию гидронефротической трансформации с сегментарным нарушением функции почечных клубочков. В этом случае существуют определенные возможности оперативной коррекции порока.

Большое значение для выбора метода лечения указанной аномалии ЛМС имеют результаты гистологического исследования, в особенности, с точки зрения потенциальной способности созревания гипоплазированных сегментов мочеточника. При гистологическом исследовании пораженного мочеточника отмечается узость его просвета с частичной тонкостенностью, дефекты эпителия, уменьшенное межклеточное пространство с коллагеновой диссоциацией мышечных клеток, а также выраженное уменьшение количества внутриклеточных энергоносителей, в особенности в пиноцитарных пузырьках и гликогеновых гранулах. Как известно из ранее проведенных исследований относительно повторной резекции мочеточника после уретерокутеонестомии, функциональное восстановление мочеточника обусловлено способностью к стабилизации имеющегося синтиция. Подобные компенсаторные механизмы

могут обеспечить успешность оперативной реконструкции гипоплазированного мочеточника без необходимости его замены [4-6].

РОЛЬ СТЕНТА С DD-ЗАМКОМ У ПАЦИЕНТОВ С КОМБИНИРОВАННЫМИ АНОМАЛИЯМИ ЛМС

Одним из методов лечения комбинированных аномалий ЛМС, в ряде случаев приводящих к улучшению функционального состояния мочеточника, является его продолжительное стентирование, обеспечивающее разгрузку почки на длительное время. На сегодняшний день доказано, что применение традиционных (внешних) стентов [2] сопровождается большим количеством осложнений инфекционного характера, низкой эффективностью в отношении восстановления функции мочеточника, высоким риском инкрустации стента, а также возможностью развития пузырно-мочеточникового рефлюкса. Вышеуказанных осложнений можно избежать при применении JJ-стента с DD-замком (рис.1) [7-9]. Этот полиуретановый мочеточниковый катетер – стент имеет на пузырьном конце мембранный клапан из мягкого полиуретана, который автоматически закрывается при повышении давления в пузыре. После установки он предотвращает обратный заброс мочи из мочеточника в почечную лоханку. Дополнительный широкий клапан предотвращает миграцию пузырьного конца стента и обеспечивает надежность местоположения катетера в мочеточнике. Благодаря простоте применения этого стента он уже использовался в клинической практике для решения проблем, связанных с суправезикальным нарушением оттока мочи. Экспе-

риментальные и клинические результаты показали, что антирефлюксный мочеточниковый JJ-стент с DD-замком позволяет обеспечить адекватный отток мочи из почечной лоханки. Клапан не нарушает тока мочи, поскольку отток обеспечивается не только через отверстия стента, но и паралюминально [5, 10]. В работах Hanna MK с соавт. [6] и Mortensen J. [11], а также в собственных исследованиях [2, 5, 9, 12, 13] было показано, что длительное стентирование мочеточника усиливает его перистальтическую активность при снижении давления в лоханке.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

С 1994 по 1998 гг. наблюдалось 146 детей с обструкцией ЛМС, 130 из которых были прооперированы по методу Хайнс-Андерсона. У 57 (38%) пациентов наряду с комбинированной стриктурой ЛМС и гипоплазией мочеточника выявлены другие аномалии мочевыводящих путей, при этом у 7 детей (4,3%) в возрасте от 3 недель до 13 лет, имела место сегментарная гипоплазия мочеточника большой протяженности с нормальной или частично сохраненной функцией почки (табл. 1). Всем больным до операции первым этапом была выполнена нефростомия для восстановления оттока мочи.

После этого проводилось полное обследование, включающее антероградную и ретроградную пиелоуретрографию, микционную цистграфию, радиоизотопную ренографию и эндоскопическое исследование.

Ниже приведены клинические

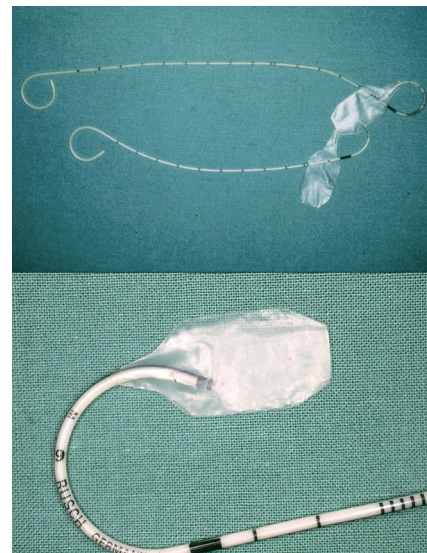


Рис. 1. JJ-стент с DD-замком.

случаи применения JJ-стента с DD-замком.

Клинический случай 1

Девочка трех месяцев с двусторонней обструкцией ЛМС и установленными перкутанными нефростомами с обеих сторон поступила для выполнения оперативного лечения в объеме пластики ЛМС по Хайнс-Андерсену с двух сторон. Интраоперационно справа выявлена гипоплазия дистального отдела мочеточника и рубцовое изменение почечной лоханки, в связи с чем наложение пиелоуретерального анастомоза оказалось невозможным (рис. 2). Установлен мочеточниковый стент справа. Слева выполнен пиело-уретеральный анастомоз. Через 10 дней выполнено повторное оперативное вмешательство справа - резекция измененного дистального отдела мочеточника с установкой стента 4Ch с DD-замком. Через 6 месяцев стент удален. По данным статической нефросцинтиграфии функция справа через 6 месяцев составила 63%, слева 37%. В течение 3 лет состояние ребенка без отрицательной динамики.

Клинический случай 2

Девочка 13 лет поступила с жалобами на боли в поясничной области слева. При обследовании выявлен нарушение оттока мочи из левой почки, в связи с чем была выполнена нефростомия и назначена антибактериальная терапия. При антеградной пиелоуретрографии

Таблица 1. Сочетанные пороки развития мочевыводящих путей у детей с обструкцией ЛМС

Вид порока	Число больных
Уретральный клапан YOUNG 1	15
Стеноз устья мочеточника	13
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	7 (1 двусторонний)
Сегментарная гипоплазия мочеточника большой протяженности	7
Подковообразная почка	5
Аномалии взаиморасположения почек	3
Уретроцеле	2
Единственная почка	1
Почечная дисплазия	1
Всего:	57

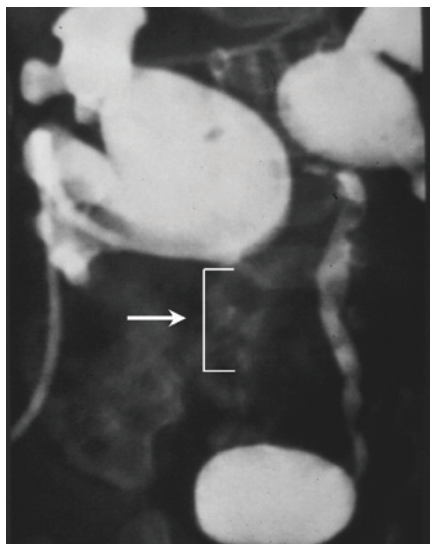


Рис. 2. Антеградная пиелоуретрография с двух сторон: стрелкой указан участок гипоплазированного мочеточника справа (клинический случай 1).

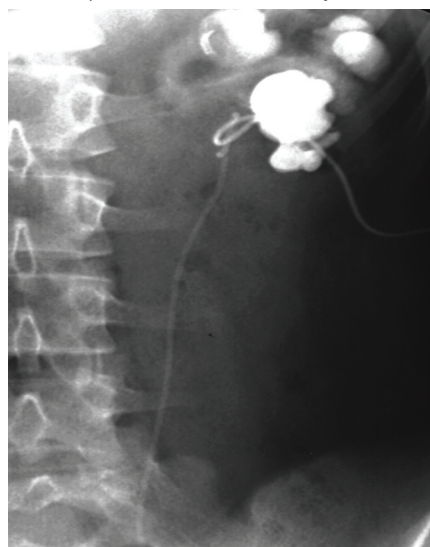


Рис. 3. Антеградная пиелоуретрография слева: обструкция ЛМС, мочеточниковый стент с DD-замком (клинический случай 2).

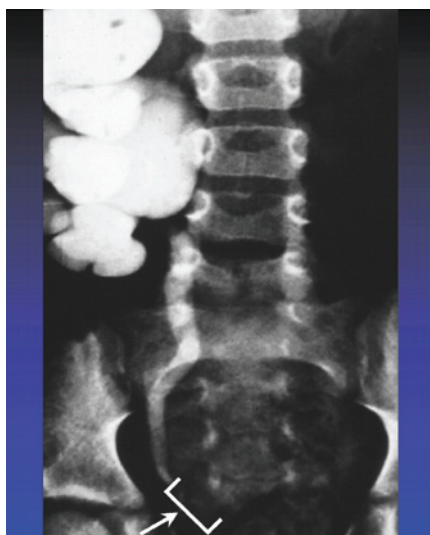


Рис. 4. Ретроградная уретеропиелография справа – стриктура ЛМС справа, сужение нижней трети правого мочеточника (клинический случай 3).

выявлена обструкция ЛМС, стеноз устья мочеточника и сегментарная гипоплазия дистального отдела мочеточника на большом протяжении (рис.3). Выполнена пластика ЛМС по Хайнс-Андерсену с установкой мочеточникового стента 3Ch с DD-замком. Затем при стабильных уродинамических показателях произведена замена стента на больший по диаметру (4,8 Ch). После 8-недельного стационарного лечения нефростома удалена, стент заменен на 6Ch, который еще через 3 месяца заменили на 7Ch. При установке стента выполнена его фиксация в мочевом пузыре для предотвращения миграции. Стент был оставлен на 12 месяцев. По данным реносцинтиграфии функция слева составляла 47%, справа 53%. После удаления стента ребенок находится под постоянным наблюдением, жалоб нет.

Клинический случай 3

Девочка 7 лет после падения с горки была госпитализирована для стационарного лечения с ушибом поясничного отдела позвоночника. Во время проведения УЗИ брюшной полости был выявлена гидронефротическая трансформация справа. По данным ретроградной уретеропиелографии справа выявлена стриктура ЛМС справа и сужение н/3 правого мочеточника (рис. 3). Исходно функция правой почки составляла 27% от суммарной функции обеих почек. Пациентке выполнена пластика ЛМС по Хайнс-Андерсену. Учитывая выраженное сужение дистального отдела мочеточника произведена установка мочеточникового стента 3Ch с DD-замком, который через 5 месяцев был заменен на стент 4Ch. Через 6 месяцев функция почки справа составляла 43% без нарушения оттока мочи. Через 5 лет после операции, состояние ребенка удовлетворительное, жалоб нет.

Клинический случай 4

Мальчик 11 лет поступил с диагнозом: подковообразная почка, гидронефротическая трансформация слева. При УЗ-исследовании органов брюшной полости выявлен пиеловазальный конфликт слева. Данных

за инфекцию мочевых путей не выявлено. Пациенту была выполнена пластика ЛМС с установкой нефростома. Интраоперационно выявлена гипоплазия дистального отдела мочеточника на протяжении 10 см. Выполнено длительное стентирование с помощью мочеточникового стента 3Ch с DD-замком в течение 21 месяца. Функция почки через 21 месяц составляет 21%. В отдаленном периоде пациент жалоб не предъявляет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сочетание обструкции ЛМС и сегментарной гипоплазии мочеточника представляет собой наиболее сложную проблему как в отношении лечения, так и в отношении отдаленных результатов [14-16]. Очень часто больным данной категории выполняется нефрэктомия [1, 2]. У всех детей с данной сочетанной аномалией развития мочевыводящих путей отмечается выраженное нарушение оттока мочи из почки, что требует выполнения нефростомии. В план обследования должна включаться не только антеградная пиелоуретрография, но и ретроградная уретерография для исключения гипоплазии дистального отдела мочеточника. Наряду с пластикой ЛМС по Хайнс-Андерсену [17] данной группе пациентов показано выполнение антирефлюкскового стентирования мочеточника на длительный срок с помощью мочеточниковых стентов разных типов. В настоящее время неудачи лечения данной аномалии развития связаны с отсутствием у ряда стентов антирефлюксной защиты. Использование стента с DD-замком, предотвращающего возникновение ПМР, позволяет понизить давление в почечной лоханке, постепенно восстановить пейсмейкерную функцию пиелотрального сегмента и дренировать мочевые пути сроком до двух лет. Для пациентов младенческого возраста можно применять стенты 3- или 4-Ch, до 6-ти лет – 4,8-Ch стент и после 6-лет – 6-Ch и 7-Ch стенты. Первым этапом пациентам выполняется нефростомия для нормали-



RÜSCH УРОЛОГИЯ

TELEFLEX – МИР ГОТОВЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ЗАО «Сэйдж» является эксклюзивным импортёром компании Teleflex (RÜSCH®) – одного из ведущих мировых брендов на рынке расходных материалов для урологии



121069, г. Москва,
ул. Малая Никитская, д. 20/9, стр. 2
тел.: +7(495) 234 39 45/46, факс: +7(495) 234 39 47
e-mail: info@sagedmed.ru, сайт: www.sagedmed.ru

зации давления в почечной лоханке. В последующем оценивается функция почек и состояние мочеточника.

Сроки удаления стента определяются восстановлением функции почек и мочеточника [18, 19]. В сложных случаях необходимо выполнение эндоскопических контрольных исследований. Для предотвращения инкрустации стента и возникнове-

ния инфекционно-воспалительных осложнений необходимо адекватное санирование верхних мочевых путей, профилактика повторных инфекции и прием большого количества жидкости. Если не наблюдается улучшения функции почки и мочеточника у пациентов данной группы, необходимо выполнить аутотрансплантацию почки [20-23] не позднее чем через 2

года от момента диагностирования заболевания.

В целом, представленные результаты лечения этого тяжелого комбинированного порока развития мочеполовой системы позволяют говорить о высокой эффективности применения антирефлюксного стентирования мочеточника в течение длительного срока.

Ключевые слова: *стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента, сегментарная гипоплазия мочеточника, пластика лоханочно-мочеточникового сегмента, антирефлюксное пиелoureтеральное стентирование, JJ-стент с DD-замком.*

Keywords: *ureteropelvic junction obstruction, segmental ureteral hypoplasia, plastic ureteropelvic junction, antireflux ureteropelvic stenting, JJ-stent with DD-lock.*

ЛИТЕРАТУРА

- Allen TD. Congenital ureteral stricture. // J Urol. 1970. Vol. 104, N 1. P. 196-204
- Allen TD, Husmann DA. Ureteropelvic junction obstruction associated with ureteral hypoplasia. // J Urol. 1989. Vol. 142, N 2, Pt. 1. P. 353-355
- Alcaraz A, Vinaixa F, Tejedo-Mateau A, Forés MM, Gotzens V, Mestres CA, Oliveira J, Carretero P. Obstruction and recanalization of the ureter during embryonic development. // J Urol. 1991. Vol. 145, N 2. P. 410-416
- Friedrich U, Schreiber D, Gottschalk E, Dietz W. Ultrastruktur des distalen ureters bei kongenitalen Malformationen im Kindesalter. // Z Kinderchir. 1987. Vol. 42, N 2. P. 94-102
- Friedrich U, Vetter R, Jorgensen TM, Muhr M. Experimental and clinical experience with new pyeloureteral stents in pediatric urology. // J Endourol. 1997. Vol. 11, N 6. P. 431-439
- Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, Barkin M. Ureteral structure and ultrastructure. Part II. Congenital ureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter. // J Urol. 1976. Vol. 116, N 6. P. 725-730
- Ahmadzadeh M. Flap valve ureteral sent with an antireflux function: a review of 46 cases. // Urol Int. 1992. Vol. 48, N 4. P. 466-468
- Finney RP. Double-J and diversion stents. // Urol Clin North Am. 1982. Vol. 9, N 1. P. 89-94
- Friedrich U, Vetter R. Der antirefluxive Ventil-DD-Ureterstent im Kindesalter. // Sonderheft Rüschi-Direkt. 1999. P. 1-15
- Yamaguchi O, Yoshimura Y, Irisawa C, Shiraiwa Y. Prototype of a reflux-preventing ureteral sent and its clinical use. // Urology. 1992. Vol. 40, N 4. P. 326-329
- Mortensen J. Hydrodynamics of the pyeloureter of the pig. // Neurourol Urodyn. 1986. Vol. 5. P. 87-117
- Friedrich U, Vetter R. Use of pyeloureteral DD stents in children. / In: Yachia D (Ed). Stenting the urinary system. Isis Medical Media Ltd, Oxford 1998; 141-149
- Ransley PG, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Dillon MB, Baratt TM. The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. // J Urol. 1990. Vol. 144, N 2, Pt. 2. P. 584-587
- Djurhuus JC, Nerstrom B, Hansen RI, Gyrd-Hansen N, Rask-Andersen H. Dynamics of the upper urinary tract. I. An electrophysiologic in vivo study of renal pelvis in pigs: method and normal pattern. // Invest Urol. 1977. Vol. 14, N 6. P. 465-468, 475-477
- Gosling JA, Dixon JS. Funcional obstruction of the ureter and renal pelvis. // Brit J Urol. 1978. Vol. 50, N 3. P. 145-152
- Gosling JA, Dixon JS. The structure of the normal and hydronephrotic upper urinary tract. / In: O'Reilly PH, Gosling JA (Eds). Idiopathic Hydronephrosis. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1982; 1-15
- Anderson JC, Hynes W. Retrocaval ureter. // Brit J Urol. 1949. Vol. 21, N 3. P. 209-214
- Friedrich U, Reiß-Zimmermann GU, Endert G, Ritter EP. Die Urokinetographie in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung obstuktiver Uropathien im Kindesalter. // Z Kinderchir. 1990. Vol. 45, N 2. P. 100-108
- Woolfson RG, Hilson AJW, Lewis CA, Hill PD, Shah PJ, Neild GH. Scintigraphie evidence of abnormal ureteric peristalsis following urological surgery. // Brit J Urol. 1994. Vol. 73, N 3. P. 142-146
- Hendren WH, McLorie GA. Late stricture of intestinal ureter. // J Urol. 1983. Vol. 129, N 3. P. 584-590
- Hendren WH. Tapered bowel segment for ureteral replacement. // Urol Clin North Am. 1978. Vol. 5, N 3. P. 607-616
- Juma S, Nickel JC. Apendix interposition of the ureter. // J Urol. 1990. Vol. 144, N 2. P. 130-131
- Melchior H, Spehr C. Ureterersatz-Operationen. // Urologe A. 1987. Vol. 26, N 4. P. 181-188

Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы

The correlation of metabolic syndrome components and hormonal disorders in prostate diseases pathogenesis

I.A. Tyuzikov, A.G. Martov, E.A. Grekov

In the literary review modern data of pathophysiological role of one of the most actual modern medicine problems - Metabolic Syndrome - and associated Hormonal and Metabolic disorders at men in Prostate Diseases Pathogenesis are stated.

Such Pathophysiological mechanisms as Obesity, Lipotoxicity, Insulin Resistance, Systemic Oxidative Stress, Androgen Deficiency, which insufficiently often are covered in special Urological literature, in detail considered. Besides, there are new literature data about the role of Prolactin and Growth Hormone in Prostate Diseases Pathogenesis are described for Urologists. The authors in the debatable form state the own point of view on some already known aspects of multifactorial Pathogenesis of Benign Prostatic Hyperplasia and Inflammatory Prostate Diseases, proving necessity to consider them as original urological markers of system Hormonal and Metabolic disbalance at men. The authors confirm the concept by the appropriate data of last epidemiological, clinical and experimental researches accessible in the modern literature. The necessity of study of Prostate Diseases Pathogenesis Mechanisms from the point of interdisciplinary approach was shown on the large bibliographic material. It will allow to move a theoretical basis for development and introduction of Pathogenetic Diagnostics and Treatment methods of this wide spread Urological Pathology

I.A. Tyuzikov¹, A.G. Martov², E.A. Grekov³

¹ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики - Плюс», Ярославль;

²ГКУБ № 47 Департамента здравоохранения Москвы;

³ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Определение размеров и структуры предстательной железы является одним из кардинальных моментов урологического обследования любого пациента. Как на заре развития урологии, так и до сих пор, в клинической практике это происходит посредством пальцевого ректального исследования данного органа, которое не потеряло своей актуальности и диагностической значимости и в настоящее время прежде всего как метод первичной диагностики (скрининга) заболеваний предстательной железы. После открытия X-лучей в клинической урологии начала-середины XX века были внедрены современные по тем меркам методы рентгенологической диагностики заболеваний простаты. Многие из них, например контрастная простатография, в силу своей инвазивности уже давно имеют исключительно исторический интерес. Причина тому - появление в диагностическом арсенале урологов безопасных и неинвазивных лучевых методов, прежде всего ультразвуковой диагностики, которая в истории урологии совершила вторую

по значимости (после рентгенологических методов) диагностическую революцию. Современные методы радиологической диагностики (УЗИ, трансректальное УЗИ, доплерографическая сонография, КТ, МСКТ, МРТ и целый ряд других) позволяют решать практически все тактико-стратегические вопросы точной и объективной оценки морфометрических характеристик предстательной железы, что позволило достичь существенного прогресса как в выявлении ранних (доклинических) стадий заболеваний предстательной железы, так и объективной оценке стадии уже имеющейся патологии, это помогает осуществлять объективный мониторинг заболевания и оценивать эффективность его лечения. Таким образом, мы сегодня очень быстро и достаточно объективно можем ответить на вопрос, увеличена ли предстательная железа у пациента или нет. На второй закономерный вопрос, почему предстательная железа увеличена, ответить еще несколько лет назад тоже можно было достаточно быстро и просто: она увеличена вследствие аденомы (рака) предстательной железы. Действительно, в нашем сознании

ее увеличение традиционно ассоциируется в первую очередь с ее опухольными заболеваниями (аденомой или раком). Ни для кого не секрет, что предстательная железа является андроген-зависимым органом, а общепризнанная точка зрения трактует ДГПЖ как возраст-ассоциированное прогрессирующее заболевание [1-3]. Однако с возрастом у мужчин увеличивается распространенность не только ДГПЖ, рака предстательной железы или простатита, но и целого ряда возраст-ассоциированных гормонально-метаболических нарушений, таких как ожирение, метаболический синдром (МС), сахарный диабет 2-го типа (СД-2), возрастной андрогенный дефицит, между которыми сегодня установлены достоверные патогенетические связи [4 - 10]. Показана существенная обратная корреляция между уровнем тестостерона и детрузорным давлением, а также детрузорным давлением и максимальной объемной скоростью мочеиспускания Q_{max} [7]. Уровень сывороточного С-реактивного белка как маркера МС (предиктор артериальной гипертензии) ассоциирован с интрапростатическим воспалением и, по мнению ряда авторов, может служить предиктором ожидаемого увеличения объема предстательной железы [11 - 13]. Частота выявления симптоматического или бессимптомного увеличения предстательной железы у мужчин старше 50 лет превышает 50 %. Этот показатель увеличивается с возрастом и мало отличается в разных индустриализованных странах [6, 14], как, впрочем, и частота андрогенного дефицита, что является уже, пожалуй, аксиомой медицины [15 - 18]. Эти факты позволяют предположить, что патофизиологические механизмы, лежащие в основе формирования разных типов нарушения гормонально-метаболического гомеостаза у мужчин, могут играть существенную роль в процессах индукции роста предстательной железы и прогрес-

сирования нарушений всех ее функций, а коррекция гормональных нарушений может рассматриваться как перспективная патогенетическая терапия ДГПЖ [19].

Подобное заключение приводит к мысли о том, что группа пациентов с выявленными пальпаторными и/или лучевыми методами увеличенной или болезненной предстательной железой, имеющими определенный известный набор клинических симптомов какого-либо ее заболевания (или без них), становится патогенетически неоднородной, а именно: различные системные факторы способны привести к практически одинаковому клиническому и морфометрическому результату – к симптоматическому или бессимптомному увеличению всего объема или определенных зон предстательной железы, изменению ее чувствительности и т. д.

Очевидно, что только междисциплинарное понимание мультифакторного патогенеза увеличения предстательной железы (речь идет не только о ДГПЖ, но и о любом другом ее заболевании, при котором увеличивается ее объем) позволит в будущем разработать патогенетические методы ее профилактики и консервативного лечения многих ее заболеваний. Именно поэтому мы считаем важным познакомить урологов с системными гормонально-метаболическими механизмами, ведущими к увеличению предстательной железы, которые изучены относительно недавно.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНАТОМИИ, ЭНДОКРИНОЛОГИИ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Простата состоит из двух основных структурных компонентов – эпителиального (гландулярного, или железистого) и стромального (фибромускулярного). В норме соотношение этих компонентов выглядит как 1:1 [3]. Короткоживущие

эпителиальные клетки непрерывно обновляются за счет деления плюрипотентных базальных, в то время как клетки диффузной нейроэндокринной системы (APUD-системы) образуют псевдослойный (многорядный) эпителий. В противоположность ему строма состоит из долгоживущих гладкомышечных клеток и фибробластов, окружающих секреторный эпителий. В ней находятся основные сосудисто-нервные структуры простаты [3]. Согласно концепции зонального строения простаты, предложенной в классических работах Gil-Vernet S. (1953) и McNeal J.E. (1968), в простате различают три зоны: центральную, переходную (транзиторную) и периферическую [20]. Центральная зона простаты по величине составляет около 25 % от общего объема органа и непосредственно прилегает к уретре. Эта зона содержит рецепторы к андрогенам и в большей степени к эстрогенам, за счет изменения баланса которых с течением возраста в ней начинаются процессы железистой и стромальной гиперплазии, ведущие впоследствии к ДГП [3]. Переходная (транзиторная) зона простаты достаточно мала по объему (не более 5 % от общего объема железы), отличается от центральной зоны по своему строению и гормональной регуляции (двойной контроль: андрогены и эстрогены). Небольшой процент раков простаты формируется в этой зоне, однако наиболее актуальной с онкологической точки зрения является периферическая зона простаты (до 70 % объема железы), которая содержит преимущественно андрогеновые рецепторы [3]. В ней развивается большинство карцином [3]. Простата почти не увеличивается в размере у мальчиков до периода полового созревания. После, под действием тестостерона происходит быстрое увеличение железы, а в дальнейшем она удваивается каждые три года и достигает взрослых размеров (около 20 см³) примерно к 20 годам [21]. После этого отмечает-

ся ее постоянное, но незначительное увеличение. Факторами риска дальнейшего роста простаты являются возраст и ассоциированный с ним гормональный дисбаланс между половыми гормонами. При этом риск прогрессирования заболевания выше у мужчин в возрасте до 50 лет, с размерами простаты более 40 см³ и уровнем ПСА крови > 1,5 нг/мл [2, 3].

Ткань предстательной железы имеет мощную иннервацию. Адренергические рецепторы ($\alpha 1A$ - B - D -, и β -1/2) имеют наибольшую плотность в строме, сосудах, мышцах и меньше в эпителии предстательной железы. Преимущественно в эпителии и мышечных элементах железы расположены β -адренорецепторы, плотность которых находится под андрогенным контролем [22]. Железистый эпителий простаты человека - первая описанная ткань (после мозга), где преобладают М-1-холинорецепторы. Столько же их и в семявыносящем протоке кролика [23]. Функция М-холинорецепторов простаты в целом не уточнена (секреция / рост простаты?) [23]. В ткани предстательной железы описаны также нейрокининовые рецепторы к субстанции тахикинина Р к нейрокинину А, а также к нейропептидам (ВИП, нейропептид Y, ген-связанный кальцитонин, соматостатин, энкефалины), роль которых в настоящее время уточняется (нейромодуляция, трофические эффекты, релаксация, синаптическая трансмиссия, регуляция тонуса мышц простаты и т. д.) [24].

Наиболее важным практическим моментом эндокринологии предстательной железы является наличие в ее ткани эндотелиновых рецепторов и рецепторов к оксиду азота (NO), которые экспрессируются геном NO-синтаз – основных ферментов синтеза оксида азота (NO) [25, 26]. Эндотелин-1 (ЕТ-1) – самый мощный вазоконстриктор, продуцируемый эндотелием простаты (он состоит из 21 аминокислоты), который яв-

ляется физиологическим антагонистом оксида азота NO. В настоящее время идентифицировано три гена: ЕТ-1, ЕТ-2, ЕТ-3 [26]. Экспрессия этих генов описана в клетках стромы и эпителии предстательной железы и в периферической и центральной ее зонах (транзиторная зона не исследована) [26, 27]. Оксид азота NO, который находится в физиологическом антагонизме с эндотелином-1, продуцируется эндотелием простаты, а также в ее интраорганных нейрональных окончаниях [27]. Оксид азота NO участвует в обеспечении гладкомышечного тонуса простаты и регуляции ее кровообращения, поскольку является мощным вазодилататором [25-27].

Как известно, синтез оксида азота у мужчин является андрогенозависимым процессом, поэтому любой дефицит тестостерона сопровождается системной вазоконстрикцией, в том числе в органах малого таза, приводя к хронической ишемии предстательной железы, склерозированию и нарушению ее структуры и функции [28 - 30]. Очевидно, что именно этот механизм лежит в основе современного патогенетического объяснения феномена простатотестикулярного взаимоотношения, известного в урологии с 1913 года под названием «феномен Белова» [15]. Таким образом, предстательная железа в присутствии достаточного уровня тестостерона обладает физиологическими механизмами регуляции органного кровотока и обеспечения определенного уровня функционального состояния своего нервно-мышечного аппарата, что является важным теоретическим базисом для нового понимания сущности, в частности урологического синдрома хронической тазовой боли и хронического простатита, при стандартной диагностике и лечении которых состояние гормонально-метаболического статуса больного вообще не учитывается. Это, по нашему мнению, является одной из

причин неудовлетворительных результатов их терапии, носящей сегодня в большинстве случаев симптоматический характер.

Половые гормоны и предстательная железа

Предстательная железа является ярким примером андрогензависимого органа, поэтому большинство современных теорий патогенеза простатической гиперплазии прямо или косвенно являются гормональными:

- теория стволовой клетки;
- дигидротестостероновая теория;
- теория андрогенно эстрогенного дисбаланса;
- теория стромально эпителиальных взаимоотношений;
- теория ингибирования клеточного апоптоза (программированной смерти клетки) [2, 3].

Предрасположенность к увеличению предстательной железы может быть связана с генетическими особенностями андрогеновых рецепторов. У мужчин с меньшим числом триплетов САG в гене андрогенного рецептора вероятность развития аденомы предстательной железы выше, чем у тех, ген которых содержит большее число этих триплетов [31, 32]. Известно, что 5- α -дигидротестостерон (5- α -ДГТ) - основной регулятор роста и индуктор гиперплазии простаты за счет прямой и косвенной модуляции пролиферации, клеточной дифференцировки и апоптоза (железистая гиперплазия), в отличие от действия эстрогенов, стимулирующих стромальную гиперплазию простаты [3, 33, 34]. Как полагают, в большинстве случаев повышение активности 5- α -редуктазы - компенсаторная реакция простаты поддержать нормальный уровень 5- α -ДГТ при снижении в притекающей крови к простате уровня основного субстрата – тестостерона [33]. При нормальном уровне тестостерона в крови

в пределах 5 - 10 нг/мл стимуляции роста простаты, очевидно, не происходит [33]. Ввиду того, что активность ферментов зависит от уровня тестостерона (исходного субстрата), который остается низким, образование 5- α -ДГТ и эстрадиола из него оказывается значительно превосходящим норму [33]. Это способствует развитию железистой и стромальной гиперплазии железы [3, 33].

Очевидно, что низкий уровень плазменного тестостерона является для простаты существенным триггером, запускающим механизмы 5- α -редуктазной активности и эпителиальной (меньше стромальной) пролиферации. В связи с избыточным расходом основного субстрата - тестостерона - по механизму 5- α -редуктазной трансформации уменьшается образование других побочных продуктов метаболизма тестостерона в простате (в частности, образование андростендиола) [34]. Возникающий дефицит андростендиола в предстательной железе сопровождается активацией α -адренорецепторов шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры, так как андростендиол является природным блокатором этого типа α -рецепторов [34]. Это клинически манифестирует различными симптомами нижних мочевых путей (СНМП) даже в отсутствие какого-либо заболевания предстательной железы [34, 35]. При восполнении уровня тестостерона крови (например, при лечении андрогенного дефицита) до нормальных физиологических показателей происходит нормализация активности 5- α -редуктазы и ароматазы предстательной железы [36, 37]. Показано, что при увеличении предстательной железы на фоне ДГПЖ или простатостаза могут наблюдаться различные гормональные диссоциации - как более низкий уровень андрогенов, так и повышение его у эстрогенов у мужчин [38, 39]. Анализируя 260 мужчин старше 60 лет в ходе исследования NHANES

III, Rohrmann et al. (2005) отметили, что высокий уровень эстрогенов, высокое соотношение «эстрадиол/тестостерон» и низкий уровень андростендиола глюкоронида (метаболит 5- α -ДГТ) связаны с большим риском СНМП на фоне увеличения простаты [12]. Экзогенное введение эстрадиола ведет к угнетению 5- α -редуктазной активности и резкому угнетению секреции в эпителии простаты, однако в нем сохраняется синтез андростендиона [38, 39]. Согласно проведенным на данный момент исследованиям, роль эстрогенов в патогенезе гиперплазии простаты двоякая: они выступают как активаторы синтеза 5- α -ДГТ в эпителии (за счет повышения чувствительности к андрогенам), что ведет к железистой гиперплазии, а также являются самостоятельными факторами регуляции клеточной пролиферации / апоптоза, приводящими к стромальной гиперплазии простаты [38, 39].

Предстательная железа является андрогено-зависимым органом, а критическую роль для ее метаболизма играет сывороточный уровень тестостерона, дефицит которого является доказанным патогенетическим фактором развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции (в том числе в тазовых и простатических сосудах), проявляющейся в урогенитальном тракте в виде тазового и / или простатического атеросклероза [40]. В его основе лежит недостаток оксида азота NO, для синтеза которого нужен тестостерон и L-аргинин [40, 41]. Считается, что дефицит оксида азота является предиктором нарушения простатической гемодинамики, гипоксии органа с активацией системы фибробластов, что может приводить к усилению склеротических процессов в паренхиме предстательной железы [28]. Поэтому андрогенный дефицит - плохой прогностический маркер течения заболеваний данного органа, так как его роль в инициации системы 5- α -редуктазы - основного

изученного механизма железистой пролиферации, ведущей к прогрессирующему увеличению размеров железы, считается доказанной [33 - 39].

Метаболический синдром и предстательная железа

Метаболический синдром (МС) - актуальная междисциплинарная проблема современной медицины, привлекающая все большее число специалистов - не только эндокринологов, терапевтов, кардиологов и врачей общей практики, но также гинекологов, неврологов и урологов. МС - это сочетание абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушений системы гемостаза и хронического субклинического воспаления (IDF, 2005) [4]. Эта классификация наиболее широко используется в России. Известный в прошлом как синдром X, «смертельный квартет», и синдром инсулинорезистентности (ИР), МС вообще рассматривается как совокупность находящихся во взаимосвязи факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, состоящих из ожирения, инсулинорезистентности / гиперинсулинемии, атерогенной дислипидемии, эндотелиальной дисфункции и системного хронического воспаления [4, 16].

В настоящее время МС привлекает все большее внимание урологов в виду выявленных патогенетических связей его компонентов с урологическими заболеваниями. Так, Hammarsten et al. (1998) установили, что мужчины с СД-2, леченной артериальной гипертензией и дислипидемией имели более высокую медиану роста предстательной железы [40]. Авторы отметили, что ежегодная шкала роста аденомы была непосредственно связана с диастолическим артериальным давлением и ожирением и обратно пропорционально связана с уровнем ЛПВП [40]. Мультивариационный анализ показал, что уро-

вень инсулина сыворотки крови непосредственно коррелирует с общим объемом предстательной железы [40]. По данным Ozden et al. (2007), у мужчин с МС общий объем предстательной железы оказался достоверно больше, чем у мужчин без МС [41]. Кроме того, наличие МС у пациента ассоциировалось с достоверно более высокой медианой ежегодного прироста объема переходной зоны предстательной железы [41]. При этом больные с МС имели достоверно более высокий уровень ПСА в сыворотке крови, который авторы предлагают использовать в качестве индекса простатического объема и степени выраженности СНМП [41].

Используя данные из Boston Area Community Health Survey, Kupelian et al. (2009) продемонстрировали, что присутствие МС было достоверно связано с более выраженными СНМП, оцененными по шкале Symptom Index Score, используемой Американским обществом урологов (AUA) [42]. Demir et al. (2009) в обобщенном моновариационном анализе показали, что МС и его компоненты (особенно артериальная гипертензия и леченная артериальная гипертензия, повышенный уровень сахара крови или медикаментозно компенсированный СД 2-го типа, а также увеличение окружности талии) были ассоциированы с большим объемом предстательной железы [43].

Инсулинорезистентность и предстательная железа

Одним из ведущих механизмов патогенетического единства МС и индуцированного роста предстательной железы является инсулинорезистентность / гиперинсулинемия как ключевой компонент МС [44-46]. Инсулинорезистентность как ключевой патогенетический фактор развития МС есть комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, развивающихся на фоне ожирения и / или андрогенного дефицита [18]. При

снижении уровня андрогенов, в том числе на фоне ожирения, помимо всего, резко снижается, в частности, экспрессия гена рецептора инсулина, что ведет к уменьшению плотности рецепторов на поверхности клеток и возникновению резистентности к инсулину. Как следствие развивается гиперинсулинемия, которая обеспечивает поддержание эффективности углеводного обмена и адекватную митогенную активность в условиях недостатка эндокринного активатора деления клеток (тестостерона) [44, 45]. При этом отмечается нарушение дифференцировки андрогензависимых клеток, морфологически проявляющееся их атрофией и компенсаторным повышением образования клеточных ростовых факторов. Как известно, инсулин имеет выраженный промитогенный и антиапоптотический эффекты, и его повышенный уровень связан с усилением роста в клетках линии рака простаты [47]. Инсулинорезистентность ведет к увеличению симпатической активности через нарушение метаболизма глюкозы в вентромедиальных гипоталамических нейронах, что приводит к повышенной системной активности α -адренорецепторов (автономной симпатической гиперактивности или нейропатии), в том числе гладких мышц простатической капсулы и шейки мочевого пузыря, а также индукции роста предстательной железы [44, 45]. Эта концепция получила свое подтверждение как у животных, так и у человека [41]. Так, у лабораторной модели крысы повышенная автономная активность вела к стимулированному росту предстательной железы, что заканчивалось формированием аденомы (очевидно, посредством активизации инсулиноподобных факторов роста 1 и 3, обнаруженных в ткани предстательной железы) [40, 41].

McVary et al. (2006) обследовали мужчин на фоне индуцированной повышенной автономной симпатической активности после «tilt-table

testing» («тест наклоняемого стола») и показали, что маркеры автономной гиперактивности (повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также повышение в сыворотке крови или моче уровня катехоламинов) положительно коррелировали с субъективными маркерами СНМП (суммарным баллом по шкале AUA и качеством жизни) [45].

Дополнительный мультивариационный анализ выявил достоверную положительную корреляцию между плазменным уровнем норэпинефрина (маркер симпатической гиперактивности) и объемом транзитной зоны предстательной железы [41]. McVary (2005) выдвинул гипотезу, что повышенная автономная активность может воздействовать на α -адренорецепторы, что вызывает сокращения мышц во всех отделах мужского уrogenитального тракта, включая шейку мочевого пузыря, предстательную железу и уретру (нейропатия), таким образом способствуя появлению СНМП даже при отсутствии роста предстательной железы [44].

Дефицит оксида азота и предстательная железа. В основе еще одной теории индукции нарушений метаболизма простаты на фоне МС лежит уменьшение экспрессии гена NOS (NO-синтазы) и снижение синтеза NO в простате, что ведет к нарушению мочепузырного и простатического кровообращения [44, 45]. Сообщается о снижении NO-зависимой иннервации предстательной железы на фоне более низких уровней оксида азота (NO) и NOS-активности в ее транзитной зоне [44]. Это может приводить к усилению пролиферации гладких мышц и увеличению железы в размерах [44]. Кроме того, по распределению типов эндотелиальных NO-синтаз и нейрональных NO-синтаз в предстательной железе можно заключить, что оксид азота NO является важнейшим регулятором региональной простатической гемодинамики [44].



Тазовый атеросклероз и предстательная железа

Нарушения функционирования NO-синтазы и вызванный этим дефицит оксида азота (NO) могут играть важнейшую роль в другом возможном этиологическом механизме простатической пролиферации – развитии тазового и простатического атеросклероза [28].

Многочисленные исследования на животных показали связь атеросклероза и хронической ишемии мочевого пузыря и предстательной железы [28, 48]. У кроликов с лабораторной моделью тазового атеросклероза развивались фиброз мочевого пузыря, гладкомышечная атрофия, уменьшалась эластичность детрузора [48]. Хроническая простатическая ишемия приводила к стромальному и капсулярному фиброзу железы, ее железистой кистозной атрофии [48]. В ишемизированных моделях предстательной железы отмечалось уменьшение расслабления гладких мышц, регулируемых через NO-зависимый механизм подобно аналогичному механизму в кавернозных телах [28, 48].

Система внутриклеточных ферментов - RHO-киназа и предстательная железа. Система RHO-киназы (ROK) может вносить определенный вклад в активацию механизмов простатической пролиферации при MC [49-51]. ROK-киназа вызывает гладкомышечное сокращение за счет изменения чувствительности к кальцию элементов контрактильного механизма клетки без изменения концентрации кальция в ней [50]. Воздействие на деятельность гладких мышц ROK-киназы, очевидно, оказывает через ингибирование фосфатазы легких миозиновых цепей, что приводит к их фосфорилированию и сокращению в результате взаимодействия актина и миозина [51]. Оксид азота NO противодействует этому, косвенно влияя на активную форму контрактильных белков [51]. Напротив, α -адренергическая деятельность стимулирует путь метаболизма

ROK-киназы, обеспечивая связь между ними и автономной гиперактивностью [50].

Таким образом, в данный механизм может быть вовлечен оксид азота NO, дефицит которого является неблагоприятным метаболическим нарушением для функции андрогензависимых органов мочеполовой системы, включая предстательную железу.

Системное хроническое воспаление и предстательная железа. Системное хроническое воспаление – важный компонент MC, который самостоятельно способен индуцировать СНМП [52, 53]. Инфильтраты из макрофагов и Т-лимфоцитов часто обнаруживаются в ткани предстательной железы, удаленной в ходе открытой или эндоскопической операции на железе [52]. При этом выраженность воспаления непосред-

ственно коррелирует с объемом данного органа [53]. Предполагается наличие нескольких классов провоспалительных цитокинов, приводящих к развитию аутоиммунного воспаления в предстательной железе [53]. Интерлейкины 6-го и 8-го типов вносят наиболее существенный вклад в развитие гиперплазии простаты и воспаления в ней, так как секретируются непосредственно простатической стромой под влиянием цитокинов [54]. Таким образом, эти механизмы могут лежать в основе патогенеза воспалительных заболеваний предстательной железы.

Липотоксичность жировой ткани и предстательная железа. В условиях выраженного ожирения развивается системный эффект жировой ткани, известный под названием «липотоксичность» [55]. Она реализуется как через негативное местное воздействие адипоцитов, расположенных внутри паренхиматозных органов (цитокиновые реакции, нарушение

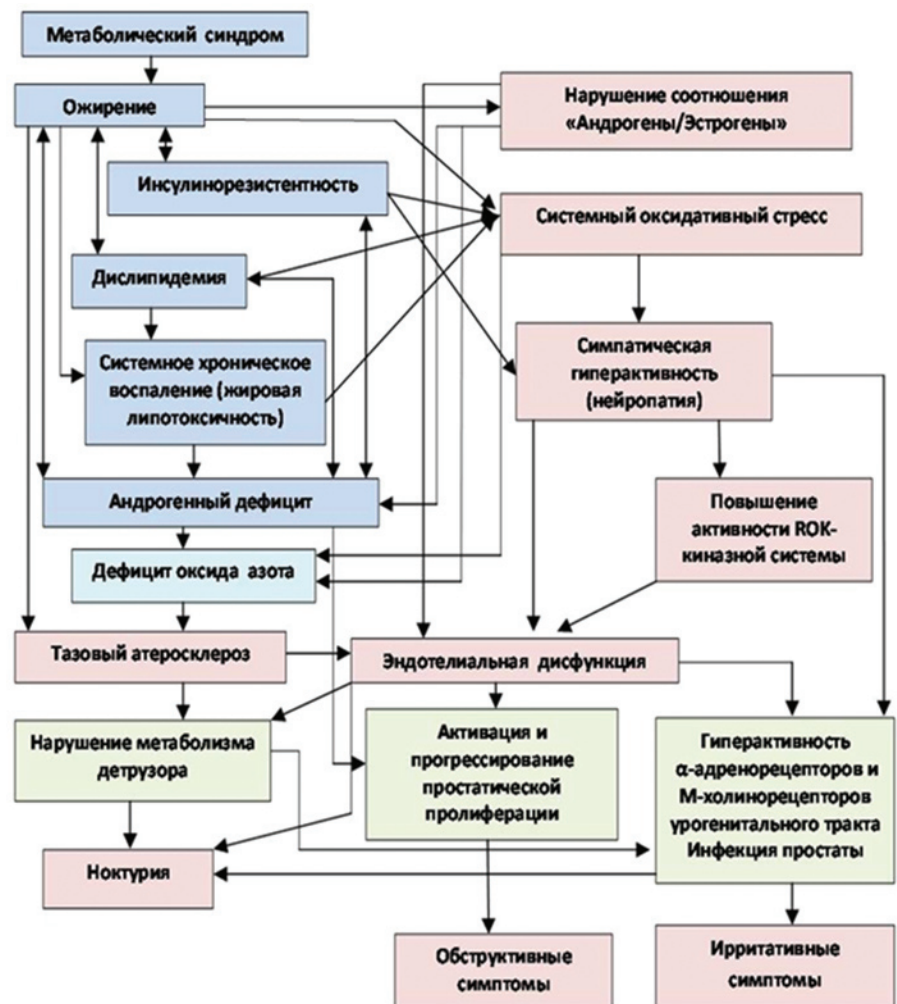


Рисунок 1. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома и андрогенного дефицита в патогенезе заболеваний предстательной железы (обобщенные литературные данные) [33 - 54].

термообмена в органе и т. д.), так и за счет системного негативного влияния свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов и свободных жирных кислот (мембрано-дестабилизирующие процессы в клетках) [55].

Таким образом, в настоящее время получено достаточное количество достоверных подтверждений тому, что компоненты МС и андрогенный дефицит принимают активное патофизиологическое участие в механизмах заболеваний предстательной железы (Рис. 1.).

Пролактин, гормон роста и предстательная железа

Менее изученными гормонами, определяющими метаболизм и рост предстательной железы, являются пролактин и близкий к нему гормон роста (соматотропин, или СТГ). В семью рецепторов СТГ/пролактин включают также рецепторы с различными цитокинами (ИЛ-2; ИЛ-3; ИЛ-4; ИЛ-5; ИЛ-6; ИЛ-7; гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор) [56, 57]. Гены, ответственные за синтез рецепторов к пролактину и СТГ, локализованы на 5-й хромосоме (5p13-14) [57, 58]. Экспрессия рецепторов к пролактину и СТГ в органах регулируется через концентрацию соответствующих гормонов: если низкие концентрации в крови СТГ вызывают повышение количества рецепторов на периферии как к СТГ, так и к пролактину, то пролактин стимулирует увеличение только своих собственных рецепторов в органах и тканях [58]. И, наоборот, высокие концентрации этих гормонов вызывают снижение количества рецепторов через уменьшение экспрессии соответствующего гена [58].

Пролактин обладает богатым спектром физиологических эффектов у мужчин, многие из которых недостаточно ясны [58, 59]. Однако в настоящее время доказана роль гиперпролактинемии в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности у мужчин, что делает это состояние и МС во многом патогенетически однотипными заболеваниями и применительно к теме обзора - весьма актуальными [59]. У обоих полов пролактин является важным гормоном репродукции, а у 10 – 15 % бесплодных мужчин при гормональном обследовании выявляется гиперпро-

лактинемия [59]. Кроме того, пролактин активно участвует в механизмах простатической трансформации тестостерона в 5- α -ДГТ [15, 59]. За счет нарушения обмена андрогенов при гиперпролактинемии может развиваться гиперпролактинемический гипогонадизм, который является не редкой, но плохо выявляемой урологами причиной снижения либидо у пациентов [15, 59].

За счет нарушения внутрипростатического метаболизма андрогенов при гиперпролактинемии могут формироваться условия для развития относительной гиперэстрогемии – еще одного механизма снижения полового влечения у мужчин с любимыми заболеваниями предстательной железы [15, 59]. Есть данные, что при хронических заболеваниях предстательной железы, протекающих с необратимой потерей массы функционирующей паренхимы органа (длительные простатиты с исходом в кальциноз, склероз или фиброцирроз предстательной железы) и, как следствие, нарушением внутриорганного метаболизма тестостерона, возникающая гиперэстрогемия, в свою очередь, может индуцировать гиперпролактинемия [15]. Таким образом, клиническая практика показывает, что между пролактином и предстательной железой имеются двойственные связи, однако точные механизмы такого взаимовлияния пока не установлены. Согласно одной из теорий, пролактин регулирует рост простаты через эффекты СТГ посредством его фактора роста – инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [59, 60]. Экспрессия рецепторов к пролактину выявлена как в здоровой, так и в опухолевой тканях предстательной железы [60]. Уровень экспрессии повышен при дисплазии эпителия, поэтому предполагается участие пролактина в ранних пренеопластических стадиях, хотя нет доказательств тому, что при раке простаты наблюдается гиперэкспрессия рецепторов к пролактину [60]. В целом же влияние пролактина и гормона роста на предстательную железу требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературных данных последних лет заставляет задуматься над диагностическим и прогностическим значением выявления у пациента увеличенной

предстательной железы. С одной стороны, урологу понятно, что увеличение предстательной железы является морфометрическим признаком ее заболевания, в частности ДГПЖ, застойного (конгестивного) простатита, простатостазы или рака железы. Выставленный урологический диагноз на основании имеющихся рекомендаций по уточняющей диагностике позволяет проводить соответствующее лечение, направленное на ликвидацию клинических симптомов заболевания предстательной железы и улучшение качества жизни пациента. Но, с другой стороны, увеличение предстательной железы – это маркер гормонально-метаболического нездоровья пациента. Мы уверены, что это так, потому что в клинической практике нередко выявляется бессимптомное увеличение предстательной железы у мужчин среднего возраста, подходящее под критерии ДГПЖ, однако все мы испытывали определенное смущение при постановке клинического диагноза аденомы предстательной железы, например, мужчине в возрасте 35 лет. Ведь имеющиеся эпидемиологические данные свидетельствуют, что ДГПЖ – заболевание мужчин старших возрастных групп. Учитывая, что механизм формирования аденомы является многофакторным, можно предположить, что действительно это заболевание, первые симптомы которого проявляются у мужчин 40 – 50 лет, но до этого простатическая пролиферация проходит длительный путь бессимптомного (окультированного) течения, который может начаться и в 25, и в 30 лет. Как поступать с этими пациентами? Лечить их или нет? В подавляющем большинстве случаев мы их не лечим, так как при суммарном балле по шкале IPSS-QL 0-7, согласно всем руководствам, мы можем ограничиться динамическим наблюдением за пациентом с увеличенной предстательной железой [2, 3]. Есть ли в наших стандартах диагностики заболеваний предстательной железы лабораторные методы оценки гормонально-метаболического статуса пациентов? Нет. Поэтому, отказывая себе и пациенту в поиске возможных системных гормонально-метаболических факторов индукции и прогрессирования роста простаты, коррекция которых, как показывает проведенный литературный обзор, способна затормозить эти процес-

сы, влияя на них патогенетически, мы по-прежнему так и останемся в рамках симптоматической терапии как ДППЖ (кроме ингибиторов 5- α -редуктазы), так и СХТБ/ХП, для которого сегодня урология практически не имеет методов патогенетического лечения, кроме антибиотиков при доказанной инфекции в простате [1, 2].

Совершенно очевидно, что дальнейшее изучение системных и, самое главное, корреклируемых факторов риска заболеваний предстательной

железы позволит наконец посмотреть на них как серьезную междисциплинарную проблему мужского здоровья, начинать решать которую надо уже у мужчины в возрасте 30 лет – во время возможного начала андрогенного дефицита в популяции современных мужчин, маркерами которого являются возникновение и прогрессирование ожирения, доклинические симптомы нарушений углеводного обмена (инсулинорезистентность), урогенитальная нейропатия, ведущие к нарушению половой

функции или ранним нарушениям мочеиспускания (прежде всего ноктурии) при отсутствии органических урологических причин, и случайно выявленное и пока бессимптомное увеличение предстательной железы. Наблюдать таких больных или лечить? Если лечить, то когда начинать и чем лечить? Очень хочется надеяться, что в скором будущем мы получим исчерпывающие ответы на эти и еще массу других вопросов, на которые пока в рамках традиционной моно-теории урологии ответить трудно. ■

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, андрогенный дефицит, пролактин, предстательная железа, заболевания предстательной железы, патогенетические связи.

Key words: metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, androgen deficiency, prolactin, prostate, prostate diseases, pathogenetic relations.

ЛИТЕРАТУРА

- Урология. Клинические рекомендации. / Под ред. Лопаткина Н.А. - М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. 368 с.
- Урология. Национальное руководство. / Под ред. Лопаткина Н.А. - М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. 1024 с.
- Oelke M., Bachmann A., Descazeaud A. et al. Guideline on the Management of Male Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology, 2012. 74 p.
- Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. // Eur. Heart J., 2005. N 7. Suppl. D. P. 3 – 5.
- Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J., Gooren L.J., Giltay E.J., Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. // Clin. Endocrinol., 2010. Vol. 73, N 5. P. 602 – 612.
- Karazindiyanoğlu S., Cayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism. // Aging Male, 2008. Vol. 11, N 3. P. 146 – 149.
- Koritsiadis G., Stravodimos K., Mitropoulos D. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. // BJU Int., 2008. Vol. 101, N 12. P. 1542 – 1546.
- Traish A.M., Saad F., Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. // J. Androl., 2009. Vol. 30, N 1. P. 23 – 32.
- Чуприна П.С., Деревянченко В.И., Шелков С.В. Доброкачественная гиперплазия простаты, осложненная ОЗМ, и уровень тестостерона крови. // Материалы IV Всероссийского конгресса «Мужское здоровье». М., 2008. С. 66 – 67.
- Корнеев И.А., Глазнева С.Ю. Уровень тестостерона и расстройства мочеиспускания у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. // Материалы IV Всероссийского конгресса «Мужское здоровье». М., 2008. С. 49 – 50.
- Robert G., Descazeaud A., Nicolaiew N., Terry S., Sirab N., Vacherot F., Maillé P., Allory Y., de la Taille A. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. // Prostate, 2009. Vol. 69, N 16. P. 1774 – 1780.
- Rohrmann S., De Marzo A.M., Smit E., Giovannucci E., Platz E.A. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). // Prostate, 2005. Vol. 62, N 1. P. 27 – 33.
- Devaraj S., Singh U., Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. // Curr Opin Lipidol., 2009. № 20. P. 182 – 189.
- Rhoden E.L., Fornari A., Fuchs S.C., Ribeiro E.P. Evaluation of the association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction, considering its multiple risk factors. // J Sex Med., 2008. Vol. 5, N 11. P. 2662 – 2668.
- Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: «Практическая медицина», 2009. 400 с.
- Gorbachinsky L., Akpinar H., Assimos D.G. Metabolic syndrome and urological diseases. // Rev Urol., 2010. Vol. 12, N 4. P. 157 – 180.
- Jockenhovel F. Male hypogonadism. Auflage-Bremen: Uni-Med., 2004. - 185 p.
- Srikanthan P., Karlamangla A.S. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. // Clin Endocrinol Metab., 2011. Vol. 96, N 9. P. 2898 – 2909.
- Rohrmann S., Nelson W.G., Rifai N., Kanarek N., Basaria S., Tsilidis K.K., Smit E., Giovannucci E., Platz E.A. Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). // Urology, 2007. Vol. 69, N 4. P. 708 – 713.
- McNeal J.E. Regional morphology and pathology of the prostate. // Am J Clin Pathol., 1968. Vol. 49, N 3. P. 347 – 357.
- Chawnsang C. Androgens and androgen receptor: mechanisms, functions, and clinical applications. USA: Kluwer Academic Publishers, 2002. 503 p.
- Burnett A.L., Calvin D.C., Chammess S.L., Liu J.X., Nelson R.J., Klein S.L., Dawson V.L., Dawson T.M., Snyder S.H. Urinary bladder-urethral sphincter dysfunction in mice with targeted disruption of neuronal nitric oxide synthase models idiopathic voiding disorders in humans. // Nat Med., 1997. Vol. 3, N 5. P. 571 – 574.
- James S., Chapple C.R., Phillips M.I., Greengrass P.M., Davey M.J., Turner-Warwick R.T., Milroy E.J., Burnstock G. Autoradiographic analysis of α -adrenoreceptors and muscarinic cholinergic receptors in the hyperplastic human prostate. // J. Urol., 1989. Vol. 142, N 2, Pt. 1. P. 438 – 444.
- Простатит. / Под ред. Щеплева П.А. - М.: «МЕДпресс-информ», 2007. 224 с.
- Ito S., Juncos L.A., Nushiro N., Johnson C.S., Carretero O.A. Endothelium-derived relaxing factor modulates endothelin action in afferent arterioles. // Hypertension, 1991. Vol. 17, N 6, Pt. 2. P. 1052 – 1056.
- Le Brun G., Moldovan F., Aubin P., Ropiquet F., Cussenot O., Fiet J. Identification of endothelin receptors in normal and hyperplastic human prostate tissues. // Prostate, 1996. Vol. 28, N 6. P. 379 – 384.
- Burnett A.L., Maguire M.P., Chammess S.L., Ricker D.D., Takeda M., Lepor H., Chang T.S. Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate. // Urology, 1995. Vol. 45, N 3. P. 435 – 439.
- Azadzi K.M., Babayan R.K., Kozlowski R., Siroky M.B. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbits. // J. Urol., 2003. Vol. 170, N 2, Pt. 1. P. 659 – 663.
- Barry M.J., Cockett A.T., Holtgrewe H.L., McConnell J.D., Sihnlik S.A., Winfield H.N. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. // J. Urol., 1993. Vol. 150, N 2, Pt. 1. P. 351 – 358.
- Barton M., Cosentino F., Brandes R.P., Moreau P., Shaw S., Luscher T.F. Anatomic heterogeneity of vascular aging: role of nitric oxide and endothelin. // Hypertension, 1997. Vol. 30, N 4. P. 817 – 824.
- Korah M.I., Kirpеев А.Ю. Различия уровней тестостерона и полиморфизма гена андрогенового рецептора у пациентов с симптомной ДПП в зависимости от сексуальной активности. // Материалы Международного Конгресса по андрологии. Сочи, Дагомыс, 2009. С.118.
- Giovannucci E., Stampfer M.J., Chan A., Krithivas K., Gann P.H., Hennekens C.H., Kantoff P.W. CAG-repeat within the androgen receptor gene and incidence of surgery for benign prostatic hyperplasia in U.S. physicians. // Prostate, 1999. Vol. 39, N 2. P. 130 – 134.
- El-Alfy M., Luu-The V., Huang X.F., Berger L., Labrie F., Pelletier G. Localization of type 5 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, and androgen receptor in the human prostate by in situ hybridization and immunocytochemistry. // Endocrinology, 1999. Vol. 140, N 3. P. 1481 – 1491.
- Medina J.J., Parra R.O., Moore R.G. Benign prostatic hyperplasia (the aging prostate). // Med Clin North Am., 1999. Vol. 83, N 5. P. 1213 – 1229.
- Park I.L., Zhang Q., Liu V., Kozlowski J.M., Zhang J., Lee C. 17-Beta-estradiol at low concentrations acts through distinct pathways in normal versus BPH-derived prostate stromal cells. // Endocrinology, 2009. Vol. 150, N 10. P. 4594 – 4605.
- Kester R.R., Mooppan U.M., Gousse A.E., Alver J.E., Gintautas J., Gulmi F.A., Abadir A.R., Kim H. Pharmacological characterization of isolated human prostate. // J. Urol., 2003. Vol. 170, N 3. P. 1032 – 1038.
- Li M-K., Garcia L.A., Rosen R. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction in Asia: a survey of ageing men from five Asian countries. // BJU, 2005. Vol. 96, N 9. P. 1339 – 1354.
- Rosenzweig B.A., Bolina P.S., Birch L., Moran C., Marcovici I., Prins G.S. Location and concentration of estrogen, progesterone and androgen receptors in the bladder and urethra of the rabbits. // NeuroUrol Urodyn., 1995. Vol. 14, N 1. P. 87 – 96.
- Schatz G., Brössner C., Schmid S., Kugler W., Roehrich M., Treu T., Szalay A., Djavan B., Schmidbauer C.P., Söregi S., Madersbacher S. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. The Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. // Urology, 2000. Vol. 55, N 3. P. 397 – 402.
- Hammarsten J., Högdéstén B., Holthuis N., Mellström D. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. // Prostate Cancer Prostatic Dis., 1998. Vol. 1, N 3. P. 157 – 162.
- Ozden C., Ozdal O.L., Urgancioglu G., Koyuncu H., Gokkaya S., Memis A. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia. // Eur Urol., 2007. Vol. 51, N 1. P. 199 – 203.
- Kupelian V., McVary K.T., Kaplan S.A., Hall S.A., Link C.L., Ayler L.P., Mollon P., Tamimi N., Rosen RC, McKinlay JB. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. // J. Urol., 2009. Vol. 182, N 2. P. 616 – 624.
- Demir O., Akgul K., Akar Z., Cakmak O., Ozdemir I., Bolukbasi A., Can E., Gumus B.H. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome. // Aging Male, 2009. Vol. 12, N 1. P. 29 – 34.
- McVary K.T., Rademaker A., Lloyd G.L., Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. // J. Urol., 2005. Vol. 174, N 4, Pt. 1. P. 1327 – 1333.
- McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. // BJU Int., 2006. Vol. 97, Suppl. 2. P. 23 – 28.
- Leibson C.L., O'Brien P.C., Atkinson E., Palumbo P.J., Melton L.J. 3rd. Relative contributions of incidence and survival to increasing prevalence of adult-onset diabetes mellitus: a population-based study. // Am J Epidemiol., 1997. Vol. 146, N 1. P. 12 – 22.
- Rustenbeck I. Desensitization of insulin secretion. // Biochem. Pharmacol., 2002. Vol. 63, N 11. P. 1921 – 1935.
- Azadzi K.M., Tarcan T., Siroky M.B., Krane R.J. Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and non-compliance in the rabbits. // J. Urol., 1999. Vol. 161, N 5. P. 1626 – 1635.
- Penna G., Fibbi B., Amuchastegui S., Corsiero E., Laverny G., Silvestrini E., Chavalmane A., Morelli A., Sarchielli E., Vannelli G.B., Gacci M., Colli E., Maggi M., Adorini L. The vitamin D receptor agonist eocalcitol inhibits IL-8-dependent benign prostatic hyperplasia stromal cell proliferation and inflammatory response by targeting the RhoA/Rho kinase and NF-kappaB pathways. // Prostate, 2009. Vol. 69, N 5. P. 480 – 493.
- Peters S.L., Schmidt M., Michel M.C. Rho kinase: a target for treating urinary bladder dysfunction? // Trends Pharmacol Sci., 2006. Vol. 27, 9. P. 492 – 497.
- Rees R.W., Foxwell N.A., Ralph D.J., Kell P.D., Moncada S., Cellet S. Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells. // J. Urol., 2003. Vol. 170, N 6, Pt. 1. P. 2517 – 2522.
- Alexandraki K., Piperi C., Kalofoutis C., Singh J., Alaveras A., Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines. // Ann N Y Acad Sci., 2006. Vol. 1084. P. 89 – 117.
- Ansari M.A., Begum D., Islam F. Serum sex steroids, gonadotrophins and sex hormone-binding globulin in prostatic hyperplasia. // Ann. Saudi Med., 2008. Vol. 28, N 3. P. 174 – 178.
- Fibbi B., Penna G., Morelli A., Adorini L., Maggi M. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. // Int J Androl., 2010. Vol. 33, N 3. P. 475 – 488.
- Schaffer J.E. Lipotoxicity: when tissues overeat. // Curr Opin Lipidol., 2003. Vol. 14, N 3. P. 281 – 287.
- Schlecht J.A. Clinical Practice. Prolactinoma. // N Engl J Med., 2003. Vol. 349, N 21. P. 2035 – 2041.
- Laron Z. The growth-hormone – prolactin relationship: a neglected issue. // Ped Endocrinol Rev., 2011. Vol. 9, N 2. P. 546 – 548.
- Шамбах X., Кнаппе Г., Карол В. Гормонотерапия. М.: «Медицина», 1988. 416 с.
- Калинченко С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. М.: «Практическая медицина», 2010. 96 с.
- Abdulghani J., Gu L., Dagvadorj A., Lutz J., Leiby B., Bonuccelli G., Lisanti M.P., Zellweger T., Alanen K., Mirtti T., Visakorpi T., Bubendorf L., Nevalainen M.T. Stat-3 promotes metastatic progression of prostate cancer. // Am J Pathol., 2008. Vol. 172, N 6. P. 1717 – 1728.



 **СПЕМАТОН** –
комбинированный препарат
для повышения мужской
фертильности

СПЕМАТОН
СПЕМАТОН

ПРЕГНОТОН
ПРЕГНОТОН

Компоненты Спематона:

- стимулируют сперматогенез;
- повышают концентрацию сперматозоидов в семенной жидкости;
- увеличивают подвижность сперматозоидов.



▶ При планировании ребенка целесообразно готовиться к зачатию обоим партнерам. В частности, женщинам подойдет витаминно-минеральный комплекс Прегнотон с растительными экстрактами и L-аргинином.



Применение проточной цитометрии для оценки жизнеспособности сперматозоидов человека

Using of flow cytometry to assess the viability of human sperm cells

V.V. Evdokimov,
L.A. Kharlamova, D.T. Aybyatov,
A.S. Erokhin, V.B. Turovetskiy

Objective - to examine the possibility of application of flow cytometry to characterize the state of human sperm cells (viability) and the comparison of the results with the light microscopy as a conventional method in andrology. The study used vital dyes that detect damage to the cell membranes: eosin - for light microscopy and propidium iodide - for flow cytometry.

The comparison of cytometry and light microscopy data in the study of sperm cells freshly isolated from ejaculate showed the same number of viable cells was about 35%, indicating that in these conditions, both methods are interchangeable. After incubation of the ejaculate at room temperature for 24 hours flow cytometry detected significant increase in the percentage of dead sperm cells in comparison with light microscopy - 52% and 43% respectively. Similar differences in the comparison of methods were found also after cryopreservation of sperm - cytometry revealed 69% of non-viable sperm, microscopy - 58%. Study of the effects of oxidative stress on sperm using hydrogen peroxide revealed even more significant difference in the sensitivity of the methods: according to the cytometry percentage of non-viable 86%, and microscopy showed only 48%.

Our experiments show the advantages of flow cytometry in study of the viability of sperm cells, especially in case of exposure to ejaculate, because in these conditions, the light microscopy does not adequately reflect the extent of sperm cells damage.

*В.В. Евдокимов¹, Л.А. Харламова¹, Д.Т. Айбятов¹,
А.С. Ерохин², В.Б. Туровецкий³*

¹ ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

² ВНИИ племенного дела

³ МГУ, биофак

Одним из наиболее эффективных подходов для быстрого и точного определения характеристик клеток, их органелл, состояния цитоплазматической оболочки, оценки мембранных антигенов и многих других клеточных параметров является проточная цитофлуориметрия. Данная технология базируется на современных цитохимических флуоресцентных методах исследования и отличается высокой производительностью, позволяющей оперировать большими выборками, гарантирующими статистическую достоверность результатов. Флуоресцентные красители, проникающие в клетки, также можно использовать для дифференциации живых и мертвых клеток. Одним из подобных красителей, который принято использовать для данных целей, является иодид пропидия [1-3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Целью работы было изучение возможности применения проточной цитометрии для оценки состояния сперматозоидов и ее сопоставление с результатами общепринятых методов,

используемых в андрологии, в частности с методом микроскопии.

Как известно, часть сперматозоидов в процессе дифференцировки подвергается апоптозу, который на ранних стадиях характеризуется активацией эндонуклеаз, расщеплением ДНК, протеолитической деградацией ядерной оболочки, а на завершающей стадии процесса наблюдается нарушение проницаемости клеточной мембраны с последующей деструкцией клетки [4-6].

Одним из критериев оценки качества эякулята, рекомендованных ВОЗ, является подсчет процента жизнеспособных сперматозоидов, точнее, тех из них, клеточная мембрана которых непроницаема для витальных красителей, в частности для эозина. Краситель, добавленный к сперматозоидам, проникает в клетки с поврежденной мембраной и окрашивает их, затем производится подсчет окрашенных клеток в общей популяции сперматозоидов с помощью световой микроскопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы эякуляты 43 человек: 12 - здоровых

мужчин, 20 - больных с варикоцеле и 11 - с хроническим простатитом. Возраст пациентов колебался от 18 до 45 лет. Получение и исследование эякулята, а также проницаемость мембраны сперматозоидов для эозина осуществляли по рекомендациям ВОЗ 4-го издания [7]. Использовали 1%-й водный раствор эозина (ЭО) с дальнейшей оценкой процента окрашенных сперматозоидов под световым микроскопом с увеличением 400 х, а также подсчетом не менее 200 клеток.

Для исследования жизнеспособности половых клеток с помощью проточного цитометра Coulter Epics XL (USA, Florida) применяли метод, разработанный фирмой Molecular Probes, предполагающий использование двух флуорохромов: пропидия иодида (ПИ) и сибра-14 (СИ-14), испускающих свет в различных областях спектра и регистрируемых разными каналами. ПИ проникает только в клетки с поврежденной мембраной и окрашивает их ДНК (красная флуоресценция). СИ-14 способен проникать также и через неповрежденную мембрану, окрашивая нуклеиновые кислоты всех сперматозоидов (зеленая флуоресценция). При инкубации эякулята с обоими красителями жизнеспособные клетки красятся только СИ-14, а мертвые сперматозоиды с поврежденной мембраной - обоими красителями - ПИ и СИ-14.

Образец эякулята разводили солевым буфером HEPES (1:100) и последовательно окрашивали: вначале СИ-14 в концентрации 0,02 мМ с последующей инкубацией в течение 10 минут при температуре 37°C, затем вносили ПИ

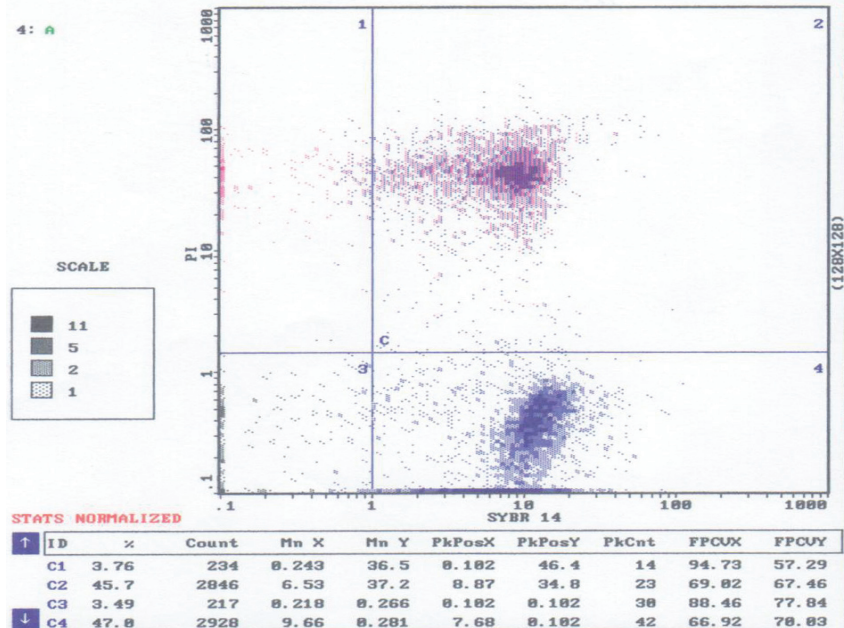


Рис.1. Двухпараметрическая гистограмма распределения сперматозоидов окрашенных сибром-14 и пробидием иодидом. Ось абсцисс - СИ-14. Ось ординат - ПИ. 2-й и 4-й квадраты - это области окрашенных сперматозоидов СИ-14. 2-й квадрат СИ-14+ ПИ+ - мёртвые сперматозоиды; 4-й квадрат СИ-14+ ПИ- - живые сперматозоиды. 1-й и 3-й квадраты - области неокрашиваемых СИ-14 сперматозоидов, предположительно включает клеточный детрит.

в концентрации 2,4 мМ с дальнейшей десятиминутной инкубацией при той же температуре. Далее на проточном цитометре подсчитывали результаты каждого образца - 10 - 15 тысяч клеток. Для примера на рисунке 1 приведена гистограмма анализа эякулята пациента П.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После разжижения эякулята проводили регламентированный анализ с определением параметров подвижности, морфологии и жизнеспособности сперматозоидов.

Результаты двух методов окрашивания свежевыделенного эякулята для выявления жизнеспособности клеток (ПИ и ЭО) были близки, процент определения нежизнеспособных

сперматозоидов был равен $35,1 \pm 11,75\%$ и $35,6 \pm 9,5\%$ соответственно. Это позволяет рекомендовать данные методы в рутинную практику клинической андрологической лаборатории (табл. 1).

Важной проблемой андрологии и репродукции является определение жизнеспособности сперматозоидов после криоконсервации, применяемой для длительного сохранения спермы человека и животных. В связи с этим было предпринято изучение жизнеспособности сперматозоидов человека после криоконсервации вышеописанными методами. В качестве криоконсервантов применяли стерильную среду для замораживания (Sperm Freeze, Belgium), которую используют в практике вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Методы оценки жизнеспособности сперматозоидов	% нежизнеспособных сперматозоидов (M ± m)			
	Свежевыделенный эякулят (n = 43)	Эякулят через 24 часа (N = 13)	Эякулят после криоконсервации (n = 10)	Эякулят при воздействии 1,5%-м и 3%-м раствором перекиси водорода (n = 13)
Проточная цитометрия	35,1 ± 11,7	52,4 ± 12,5	69,7 ± 4,2	86,1 ± 7,5
Световая микроскопия	35,6 ± 9,5 *	43,6 ± 7,5*	58,8 ± 10,2*	48,7 ± 9,2*
Достоверность	p = 0,64	p = 0,017	p = 0,004	p = 0,001

Замораживание/размораживание проводили по стандартной схеме. Определение живых/мертвых сперматозоидов осуществляли сразу после размораживания. Полученные результаты достоверно показывают более высокую выявляемость поврежденных клеток при обработке эякулята ПИ, уровень которых в два раза превосходил исходный. С целью изучения влияния оксидативного стресса, создаваемого в клетке активными формами кислорода (АФК), включая перекись водорода, на жизнеспособность сперматозоидов и повреждающее действие на мембрану клетки, были предприняты опыты с добавлением разных концентраций перекиси водорода (1,5% и 3%) в среду со сперматозоидами. Уровень повреждения мембраны сперматозоидов определяли обоими методами. Так как результаты воздействия двух концентраций перекиси водорода на

сперматозоиды были сопоставимы, мы объединили их в одну группу. Как следует из полученных результатов, окрашивание сперматозоидов ПИ выявляет существенно более высокий процент поврежденных клеток, а ЭО в этих случаях менее пригоден для выявления жизнеспособности сперматозоидов.

Возможной причиной расхождения результатов оценки проницаемости клеточной мембраны, окрашенной ПИ или ЭО, могло, по нашему мнению, явиться преобладание разных форм клеточной гибели: в свежее выделенном эякуляте нежизнеспособные клетки - это, в первую очередь, сперматозоиды на поздней стадии апоптоза, а криоконсервация и воздействие перекиси водорода приводит к появлению значительного количества сперматозоидов, претерпевающих некrotическую стадию гибели клетки. В этом случае, по-видимому, более

чувствительным и предпочтительным является флуоресцентный метод.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование показало, что оба изучаемых метода оценки жизнеспособности сперматозоидов (проточная цитофлуориметрия и световая микроскопия с окраской эозином) дают аналогичные результаты и являются взаимозаменяемыми.

2. Окраске эозином недостаточно адекватно отражает уровень повреждения мембраны сперматозоидов при различных воздействиях на эякулят.

3. После определенных воздействий на эякулят *in vitro* (длительное хранение, криоконсервация, обработка перекисью водорода) цитофлуориметрический метод выявляет достоверно более высокий процент сперматозоидов с поврежденной мембраной. ■

Ключевые слова: проточная цитометрия, микроскопия, методы окрашивания сперматозоидов, иодид пропидия, эозин, оценка жизнеспособности сперматозоидов.

Keywords: flow cytometry, microscopy, staining methods of sperm, iodit propidium, eosin, assessment of sperm viability.

ЛИТЕРАТУРА

- Абубакиров А.Н. Повреждение ДНК сперматозоидов и мужское бесплодие. // Урология - 2009. - № 3. - С. 86 - 90.
- Долгов В.В., Луговская С.А., Фанченко Н.Д., Миронова И.И., Назарова Е.К., Ракова Н.Г., Раков С.С., Селиванов Т.О., Щелоков А.М.. Лабораторная диагностика мужского бесплодия. М., 2006. 144 с.
- Falzone N., Huyser C., Franken D.R. Comprason between propidium iodide and 7-amino-actinomycin-D for viability assesment during flow cytometric analyses of the human sperm acrosome. // Andrologia, 2010. Vol. 42, № 1. P. 20-26. 10.
- Tarozzi N., Bizzaro D., Flamigni C., Borini A. Clinical relevance of sperm DNA damage. // Reprod Biomed, 2007. Vol. 14, N 6. P. 746 - 757.
- Комарова М.В. Характеристика эякулята в оценке репродуктивных возможностей человека: Автореф. канд. биол. наук. Уфа, 2000. 19 с.
- Шеина Ю.И., Еремеев А.В., Зайцева Т.А. и др. Анализ фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов с бесплодием. // Тез. докладов XXI межд. конф. РАРЧ. СПб., 2012. - С. 134.
- Darzynkiewicz Z., Juan G., Li X., Gorczyca W., Murakami T., Traganos F. Cytometry in cell necrobiology: analysis of apoptosis and accidental cell death (necrosis). // Cytometry, 1997. Vol. 27, N 1. P. 1 - 20.
- Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью. 4-е изд. М., 2001. 144 с.

Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа на сперматогенез

The influence of phosphodiesterase type 5 inhibitors on spermatogenesis

E.A. Efremov, S.D. Dorofeev, S.Yu. Kalinchenko, A.O. Kulikov

Inhibitors of phosphodiesterase type 5 are the first line in the treatment of erectile dysfunction. Recent publications indicate ambiguous influence on spermatogenesis – from stimulating up to contraceptive. In spite of high selectivity all inhibitors of type 5 phosphodiesterase effect on other PDE isoferments, located in different tissues, including PDE type 11. In experiments the influence of that particular isoferment in spermatogenesis regulation was proved. Despite of big quantity of researches of influence of inhibitors of PDE type 5 on spermatogenesis scientists do not have a unified opinion. According to several researchers the influence of inhibitors of PDE type 5 (e.g. sildenafil) on sperm cells mobility depends on concentration of the drug. Authors also report that prescription of inhibitors of PDE type 5 enforces sexual stimulation that leads to increase of prostate secretory function. Exactly by this factor authors explain increase of active sperm cells, mobility quality increase, increase of morphologically normal cells ratio. Considering the importance of male infertility problem and high notability and wide spread of PDE type 5 inhibitors a thorough analysis of its influence on spermatogenesis is on demand. Thereby the comparative analysis of this drug types allows to work out specific recommendations of inhibitors of PDE type 5 in active males.

Е.А. Ефремов, С.Д. Дорофеев, С.Ю. Калинин, А.О. Куликов
ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России

Репродуктивная функция – одна из наиболее важных в человеческом, да и в любом другом живом организме. Появление новой жизни, обеспечивающее воспроизводство рода, является результатом таких сложных физиологических процессов, как сперматогенез, сексуальное возбуждение, эрекция, эякуляция, проникновение сперматозоида в женскую яйцеклетку и ее оплодотворение. Нормальное функционирование органов репродукции зависит от сочетания многих факторов: сосудистого, нейрогенного, эндокринного, иммунного, а также психологического состояния и, даже, особенностей питания. Поэтому любой, казалось бы, незначительный сбой в работе одного или нескольких составляющих репродуктивной функции может привести к различным типам бесплодия [1].

По официальным данным ВОЗ частота бесплодного брака в среднем составляет 10-15% от общего числа супружеских пар и не имеет тенденции к снижению. По оценке специалистов в Европе бесплодны около 10% супружеских пар, в США – 8-15%, на территории России – от 8 до 17,5% [2].

Известно, что, если частота бесплодных браков достигает уровня в 15% или превышает его, то проблема приобретает государственное значение, так как оказывает влияние не только на жизнь отдельного гражданина, но и на общество в целом. Причины этого – снижение социальной активности наиболее работоспособной группы населения, увеличение числа разводов, и, как следствие, ухудшение демографической ситуации в стране в целом. Среди мотивов

расторжения браков на бесплодие приходится 7,5%. Около 70% бесплодных браков расторгаются, тогда как в семьях с детьми число разводов составляет лишь 8% [3].

Говоря о распространенности бесплодного брака, существует необходимость оценить тенденцию изменений, которые касаются этой проблемы. За последние 50 лет рождаемость в Российской Федерации снизилась с 33,3‰ до 16,4-12,3‰ (в 2,7 раза), в то время как общая смертность – в 1,7 раза. В результате показатель естественного прироста стал отрицательным [3]. В 1995 г. данный коэффициент составил – 5,6 [4]. Поэтому сохранение и восстановление репродуктивного здоровья становится важнейшей медицинской и социальной задачей государственного значения, от решения которой зависит возможность воспроизводства вида и сохранение генофонда.

Обращает на себя внимание тенденция к росту удельного веса именно мужского фактора в бесплодном браке. По последним данным мужской «вклад» в бесплодный брак начинает доминировать над женским. За последние 20 лет он увеличился с 30% до 50% и продолжает неуклонно расти [3-6].

Наглядным тому подтверждением является снижение качества эякулята. Анализ нормальных показателей эякулята у мужчин в 20-м и начале 21-го века: если в 1949 году нормой считалось 300-60 млн. сперматозоидов в 1 мл эякулята, то в 2009 году – всего 20-12 млн. в 1мл. За последние полвека отмечено снижение количества сперматозоидов в сперме почти в 3 раза [6]. Подобная тенденция говорит о прогрессирующем ухудшении каче-

ства эякулята.

Не менее важным фактором, влияющим не только на демографические показатели, но и на качество жизни мужского населения является эректильная дисфункция (ЭД) [7, 8].

За последние годы появилось много эффективных медикаментозных средств для лечения ЭД. Препаратами первой линии являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5). Их появление явилось революцией в лечении ЭД. Высокая клиническая эффективность, превышающая 70% [9, 10], и доступность сочетались с неинвазивностью, которой были лишены традиционные методы: интракавернозные инъекции вазоактивных препаратов, операции протезирования и реваскуляризации полового члена [11-13].

Несмотря на высокую селективность все иФДЭ-5, тем не менее, воздействуют и на другие изоферменты ФДЭ, локализованные в различных тканях организма. В настоящее время известно 11 групп (ФДЭ1-11), которые в свою очередь разделяются на 21 подгруппу и 54 варианта.

Изоферменты ФДЭ участвуют в осуществлении различных функций организма, а по своему химическому строению зачастую очень схожи [14]. Группа исследователей [15, 16] в своих работах сделали первые попытки изучить и структурировать данные о распределении изоферментов ФДЭ в организме и их возможных функциях. ФДЭ-11 – это последнее на сегодняшний день семейство из открытых ферментов в организме человека. Оно также подразделяется на ФДЭ-11А1, ФДЭ-11А2, ФДЭ-11А3 и ФДЭ-11А4. Было высказано предположение о том, что именно этот изофермент может принимать участие в регуляции процессов сперматогенеза, так как различные исследователи находили ФДЭ-11 в герминогенном эпителии, семявыносящих канальцах, клетках Лейдига и сперматозоидах [17-19]. Ряд исследователей говорят о том, что именно ФДЭ-11А3 является наиболее широко представленной изоформой в яичках [20-22]. Проведенные опыты на мышах показали достоверное уменьшение концентрации сперматозоидов, количество активно-подвижных форм и процента жизнеспособных сперматозоидов при моделировании подавления ФДЭ-11 [23]. К сожалению, интерпретация этих исследований представляет зна-

чительные трудности, так как существуют различия в видовой принадлежности изучаемого объекта (люди, крысы, мыши) и специфических изоформах фермента (ФДЭ-11А1, ФДЭ-11А2, ФДЭ-11А3 и ФДЭ-11А4).

Некоторые ученые заявляют, что в человеческом сперматозоиде четко выявлено только 2 типа фосфодиэстеразы: 1 и 4. В эксперименте было показано, что при специфическом ингибировании этих изоформ улучшалась подвижность сперматозоидов и акросомальная реакция [23, 24]. Таким образом, можно сделать вывод о возможном влиянии 1, 4 и 11 типов фосфодиэстераз на сперматогенез и характеристики сперматозоидов.

В ряде исследований проведён анализ роли ФДЭ-11 в сперматогенезе и рассмотрены возможные механизмы её воздействия. Сперматогенез включает в себя дифференциацию сперматоцитов в сперматиды в течение первого и второго мейотического деления. Существуют доказательства того, что этот процесс регулируется по цАМФ-зависимому механизму. Во-первых, в сперматогониях была выявлена экспрессия аденилил-циклазы, ее пик приходится на ранний мейоз [20]. Во-вторых, CREM-ген (цАМФ-ответственный элемент) – это фактор транскрипции, который связывается с цАМФ и индуцирует транскрипцию нескольких генов, вовлеченных в сперматогенез. Нокаутированные по CREM-гену, мыши бесплодны по причине полного блокирования сперматогенеза [21]. Это может быть предотвращено имплантацией сперматоцитов дикого типа и этот факт свидетельствует о том, что проблема специфична для сперматоцитов и не является системной гормональной проблемой [21]. Предположение о том, что ФДЭ-11 контролирует уровень цАМФ посредством его разрушения, объясняет важную роль этого изоэнзима в регулировании сперматогенеза [22].

Другой физиологический процесс, в котором может принимать участие ФДЭ-11 – это капацитация сперматозоидов. Сперматозоиды, находящиеся в придатке яичка, неспособны к оплодотворению до тех пор, пока не произойдет капацитация в женском половом тракте [25]. На капацитацию влияют несколько субстанций, включая секреторные предстательной железой. Механизм капацитации также является цАМФ-зависимым [19]. Некоторые цитокины вызывают

выделение цАМФ, который в свою очередь вызывает выброс кальция внутри сперматозоидов, запуская капацитацию. Поддерживая низкий уровень цАМФ, фосфодиэстераза, как предполагается, предотвращает преждевременную капацитацию.

Две линии научных доказательств предполагают вовлечение ФДЭ-11 в сперматогенез и капацитацию. Это доказывают исследования на животных и клинические исследования тадалафила [26, 27], а также опыты на мышах, нокаутированных по ФДЭ-11 [23].

Было показано, что ежедневное назначение высоких доз тадалафила (>10 мг/кг/сутки) собакам вызывает атрофию герминогенного эпителия у 20-100% животных с последующей олигоспермией в 40-75% [27]. Этот эффект был необратимым после отмены препарата, что даёт основание предполагать повреждение популяции герминогенных стволовых клеток. Является ли этот эффект следствием ингибирования ФДЭ-11 или другим неспецифическим эффектом тадалафила, до сих пор остается неясным. Интересно, что это негативное влияние на сперматогенез не наблюдалось при назначении сходных высоких доз тадалафила мышам [27, 28].

Несмотря на то, что экспрессия ФДЭ-11 в яичках до сих пор остается дискуссионным вопросом, есть все основания полагать, что именно этот изоэнзим и его подтипы играют важную роль в регуляции сперматогенеза.

Влияние иФДЭ-5 на параметры спермы как *in vivo*, так и *in vitro* было предметом пристального интереса ученых ещё в начале 90х годов XX века. Широко обсуждалось стимулирующее воздействие иФДЭ-5 на подвижность сперматозоидов, что могло быть обусловлено связью между внутриклеточным уровнем цитозольных нуклеотидов и способностью сперматозоидов к движению [20, 29].

После выхода силденафила на фармацевтический рынок, многие научные работы были посвящены изучению влияния препарата на характеристики сперматозоидов *in vitro*. Burger M. et al. в *ex vivo* исследованиях изучали влияние силденафила на подвижность, жизнеспособность, целостность мембраны и способность к оплодотворению человеческого сперматозоида [30]. Вышеуказанные параметры были оценены у сперматозоидов здоровых пациентов (n=6)

и пациентов с клиническим бесплодием ($n=6$). Равные доли семенной жидкости наблюдались в течении 0,1 и 3 часов в присутствии или отсутствии силденафила (125 нг/мл, 250 нг/мл, 750 нг/мл). Авторы продемонстрировали отсутствие какого-либо значимого влияния силденафила на жизнеспособность сперматозоидов и их подвижность после добавления препарата в различных дозах. Однако учеными было отмечено уменьшение целостности мембраны сперматозоидов, полученных от бесплодных пациентов, пролеченных силденафилом.

Mostafa T. et al. [31] продемонстрировали стимулирующий эффект силденафила на подвижность сперматозоидов, зависящий от концентрации препарата. Lefievre L. et al. [32] также исследовали влияние силденафила на функцию сперматозоида. Авторы показали, что этот препарат стимулирует подвижность сперматозоидов. В другом исследовании, проведенном Cuadra D.L. et al. [33], посвященном влиянию силденафила на подвижность сперматозоидов, также было установлено воздействие препарата на акросомальную реакцию. Сперматозоиды были экспонированы с силденафилом в разной концентрации (0,4 нмоль/л, 4 нмоль/л или 40 нмоль/л). Ученые наблюдали увеличение параметров подвижности сперматозоидов в присутствии 0,4 нмоль/л силденафила в сравнении с контрольным образцом после 4 часов экспозиции с препаратом. Однако через 48 часов экспозиции подвижность сперматозоидов снизилась. Экспозиция с более высокой концентрацией (40 нмоль/л) показала снижение подвижности сперматозоидов.

Известно, что цАМФ напрямую открывает ионный канал, зависимый от циклических нуклеотидов, для входа кальция внутрь сперматозоида, тем самым инициируя акросомальную реакцию. Подобным образом цАМФ регулирует попадание кальция внутрь микрообласти перед жгутиком сперматозоида, влияя тем самым на подвижность сперматозоидов. Пока ФДЭ-5 гидролизует цАМФ, ингибирование ФДЭ-5 силденафилом усиливает эффект цАМФ на подвижность сперматозоидов и их акросомальную реакцию. Таким образом, авторами предложено два механизма ингибирования ФДЭ-5: умеренное, приводящее к стимуляции подвижности сперматозоидов, и экстенсив-

ное, результатом которого является уменьшение подвижности.

Учитывая доказанный высокий уровень безопасности и уже имеющийся немалый опыт применения этих препаратов, большое количество исследований начали проводиться *in vivo* на волонтерах. В 2000 году Aversa A. et al. опубликовали работу [34], в которой привели результаты двойных слепых, плацебо контролируемых, перекрестных исследований. В работе принимали участие 20 мужчин, которые получали силденафил или плацебо. Авторами не было обнаружено каких-либо значимых различий между плацебо и силденафилом по влиянию на средние показатели количества сперматозоидов, их подвижность и процент патологических сперматозоидов.

В 2002 году Purvis K. et al. [35] опубликовали работу, в которой оценивалось влияние силденафила как на подвижность сперматозоидов, так и на их морфологию. В двойных слепых, перекрестных плацебо контролируемых исследованиях принимали участие 16 сексуально здоровых мужчин волонтеров. Сравнялось влияние 100 мг дозы препарата и плацебо. Авторы докладывают об отсутствии значимого влияния силденафила на подвижность сперматозоидов. Фактически наблюдалась незначительная разница между группами силденафила и плацебо в процентном соотношении подвижных сперматозоидов, статичных сперматозоидов, быстро двигающихся сперматозоидов, прогрессивно двигающихся сперматозоидов. Средние показатели количества сперматозоидов, морфологии и их жизнеспособности также имели незначительную разницу между двумя группами.

Однако всего через 2 года была опубликована работа Plessis A.A. et al. [36], которая опровергала данные двух предыдущих исследований и доказывала влияние силденафила на подвижность сперматозоидов. В проспективных двойных слепых, плацебо контролируемых, перекрестных исследованиях было определено влияние силденафила на параметры сперматозоидов. Проведено обследование 20 здоровых мужчин, которые в соответствии с планом рандомизации получали либо 50 мг силденафила, либо плацебо. Авторы не выявили значительной разницы между двумя группами в процентном соотношении сперматозоидов с прогрессивным

движением, маневрным движением, маятникообразным движением. Было выявлено статистически значимое увеличение процентного соотношения быстро движущихся сперматозоидов после приема силденафила. К тому же авторы заметили увеличение итоговой оценки связи сперматозоидоцит (SOBA).

В открытых пилотных исследованиях 2004 года Jannini E.A. et al. [37] изучали эффект силденафила в дозировке 50 мг. В работе принимала участие группа сексуально здоровых мужчин, включенных в программу искусственного оплодотворения. Авторы не увидели влияния силденафила на подвижность сперматозоидов, их концентрацию или их общее количество в эякуляте. Они показали отсутствие изменений в нелинейном прогрессивном движении сперматозоидов, при значительном увеличении линейного прогрессивного движение сперматозоидов после приема силденафила. Авторы заметили положительное влияние силденафила на количество сперматозоидов и их подвижность в цервикальной слизи. В работе были даны рекомендации использовать силденафил перед сдачей спермы для уменьшения стресса, который испытывает мужчина в комнате для сбора эякулята.

Подобные рекомендации дала группа других ученых годом ранее [38]. Однако в их работе не было продемонстрировано влияние силденафила на линейное прогрессивное движение сперматозоидов. Авторы предположили, что использование силденафила играет роль в уменьшении стресса, связанного с необходимой эякуляцией, в увеличении сексуального удовлетворения и, таким образом, последующего увеличения числа сперматозоидов хорошего качества в эякуляте. Рядом других авторов (Jamamoto с соавт.) была подтверждена важность позитивного влияния сексуального удовлетворения и оргазма на качество спермы и фертильную способность сперматозоидов. В исследованиях сравнивалось качество спермы, которая была сдана с использованием стимуляции (видео- и печатной продукции сексуального характера) и без неё [39].

Ещё в 1993 году Sofikitis N. и Miyagawa I. сравнивая эякуляты, полученные при мастурбации и при прерванном половом акте, продемонстрировали увеличение под-

вижности сперматозоидов в образцах собранных при прерванном половом акте. Таким образом, была высказана мысль, что большая сексуальная стимуляция приводит к увеличению секреторной функции простаты, что в свою очередь ведет к увеличению подвижности сперматозоидов в эякуляте [40].

Воздействие силденафила на мужские половые железы и качество сперматозоидов было целью исследования, Kanakas N. et al. [41]. Три образца спермы были собраны от каждого бесплодного мужчины солигозооспермией до и после лечения силденафилом. Авторы оценивали общее количество сперматозоидов, процентное соотношение подвижных и морфологически нормальных форм во всех образцах. Ученые обнаружили, что среднее значение общего количества сперматозоидов и процентного соотношения подвижных сперматозоидов, было значительно выше в образцах спермы, полученных после приема силденафила, по сравнению с образцами, где силденафил не использовался. Авторы также пришли к выводу, что после назначения силденафила из-за повышенной сексуальной стимуляции происходит увеличение секреторной функции предстательной железы, что в свою очередь ведет к увеличению подвижности сперматозоидов. Этот вывод перекликается с результатом исследования, проведенного Sofikitis N. et al. [42], в котором было продемонстрировано, что дисфункция предстательной железы вследствие её инфекционного поражения нарушает мужскую потенциальную способность к оплодотворению.

Ряд недавних исследований подтвердили эти результаты [43,44]. Пациентам с диабетической нейропатией назначался силденафил в дозе 100 мг. Так же, как и в предыдущих исследованиях, авторы обнаружили увеличение подвижности сперматозоидов и общего объема спермы после приема силденафила. В то же время морфология сперматозоидов оставалась неизменной.

В 2007 году Pomara G. et al. [26] на основании результатов проспективного, двойного-слепого, рандомизированного, перекрестного исследования продемонстрировали выраженное влияние силденафила (50 мг) и тадалафила (20 мг) у молодых субфер-

тильных мужчин. Пациентам (n=18) было предложено принять один из двух препаратов (силденафил или тадалафил) в слепом рандомизированном порядке. Образцы спермы собирались через час или два после приема иФДЭ-5. Авторы продемонстрировали значительное увеличение прогрессивной подвижности сперматозоидов в образцах спермы, собранных после приема силденафила в сравнении с образцами до его приема. Авторы предположили, что стимулирующий эффект силденафила на подвижность сперматозоидов возникает из-за его прямого воздействия на митохондрии и кальциевые каналы сперматозоидов. После приёма однократной дозы тадалафила подвижность сперматозоидов, напротив, значительно уменьшалась.

Данные выводы не совпадают с результатами более ранних исследований Hellstrom WJ et al. (2003) [45], которые изучали влияние тадалафила на характеристики спермы и сывороточные концентрации репродуктивных гормонов (общий тестостерон, ЛГ и ФСГ) у мужчин с их нормальными показателями, имеющих нарушения эрекции. Авторы выполнили два рандомизированных, двойных-слепых, плацебо контролируемых, параллельных групповых исследования, в которых приняли участие 217 мужчин, принимавших 20 мг тадалафила и 204 мужчины, получавших дозу 10 мг. Оценивались образцы спермы и уровень сывороточных репродуктивных гормонов (ЛГ, ФСГ, общий тестостерон) после ежедневного приема тадалафила и плацебо в течение 6 месяцев. Авторы показали, что незначительные изменения в спермограмме сравнимы с таковыми в группе плацебо. Не было значимых изменений ни в морфологии или подвижности сперматозоидов, ни в уровне репродуктивных гормонов.

Bauer RJ et al. [46] провели рандомизированное, плацебо контролируемое, двойное-слепое, перекрестное исследование для определения влияния однократной дозы варденафила 20 мг на показатели тестикулярной функции. Исследование проводилось на 16 здоровых мужчинах. Авторами не было определено каких-либо значимых влияний варденафила на подвижность, концентрацию и жизнеспособность, а также морфологию сперматозоидов.

Рядом авторов была выявлена разница, с которой иФДЭ-5 влияют на различные подтипы ФДЭ-11. Анализ

литературы свидетельствует о том, что измеренные значения активности и селективности иФДЭ-5 могут отличаться, что показательно на примере IC50 (концентраций, обеспечивающих подавление активности фермента на 50%). Это связано с тем, что величина IC50 зависит от концентрации цГМФ, источника и метода экстракции фермента, условий реакции, числа проб и других особенностей эксперимента [47]. По этой причине в различных лабораториях могут быть получены разные показатели в зависимости от условий проведения исследований.

Вариабельность IC50 характерна для всех иФДЭ-5. Например, IC50 тадалафила составляла от 0,9 нМ до 6,7 нМ, а IC50 варденафила — от 0,1 нМ до 0,7 нМ [48]. При оценке эффективности и переносимости необходимо сравнивать эквивалентные дозы, то есть 20 мг варденафила и 100 мг силденафила. Необходимо отметить, что все четыре иФДЭ-5 отличаются по активности в отношении ФДЭ-11. В литературе имеются интересные данные исследований, которые демонстрируют разную активность иФДЭ-5 в отношении ФДЭ-11. Авторы приводят следующие данные: по отношению к тадалафилу соотношение селективности ФДЭ-5/ФДЭ-11 для силденафила и варденафила было больше в 1500 раз [49]. Активность тадалафила в отношении ФДЭ-5 всего в 5 раз превышает его активность в отношении ФДЭ-11. Это свидетельствует о том, что тадалафил в терапевтических дозах может ингибировать ФДЭ-11 [50].

Еще одним препаратом селективных иФДЭ-5, зарегистрированных на территории Российской Федерации, является уденафил. Этот иФДЭ-5 в наименьшей степени из всех препаратов данной группы ингибирует ФДЭ 11 типа, что обуславливает, в том числе, и отсутствие таких побочных эффектов как миалгия и боли в пояснице. При сравнении с другими иФДЭ-5 [51, 52] оказалось, что уденафил наиболее селективен по отношению к ФДЭ 5 типа. Таким образом, есть основания предполагать, что его негативное влияние на сперматогенез по сравнению с остальными препаратами этой группы минимально.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при большом количестве проведённых исследо-

ПРАЗДНИК ЧУВСТВ



Zydena[®]
уденафил

- ✦ Обеспечивает необходимую для эрекции твердость¹
- ✦ Увеличивает способность сохранять и поддерживать эрекцию¹
- ✦ Высокая эффективность и степень удовлетворённости пациентов¹
- ✦ Оптимальная продолжительность действия^{2,3,4}
- ✦ Высокий профиль безопасности в классе ингибиторов ФДЭ-5^{1,2,3,4}

1. Отчет по клиническому исследованию: «рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование на параллельных группах с целью оценки безопасности и эффективности уденафила при использовании фиксированных доз у мужчин с эректильной дисфункцией лёгкой и средней степени (Фаза III), 2005

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Зидена[®]

3. Исследование «Рандомизированное, двойное слепое плацебо контролируемое исследование с целью оценки безопасности, переносимости и изучения фармакокинетики / фармакодинамика уденафила при однократном и многократном приеме с повышением дозы на последовательных группах у здоровых мужчин корейской национальности (Фаза I)

4. Paik JS, Kim SW, Yang DY et al., The efficacy and safety of udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitors, in patients with erectile dysfunction. J Sex Med. 2008 Apr; 5(4): 946-53



ваний на тему влияния иФДЭ-5 на характеристики сперматозоидов отсутствует единое мнение по данному вопросу. Имеется много точек зрения порой диаметрально противоположных. Одни авторы говорят об отсутствии какого-либо влияния этих препаратов на основные характеристики сперматозоидов. В то же время другие - демонстрируют убедительные данные о воздействии иФДЭ-5 на подвижность, жизнеспособность и целостность мембраны сперматозоидов. Ряд из них говорят о неблагоприятном действии силденафила, вплоть до развития контрацептивного эффекта, другие же, напротив, указывают на положительное его влияние. По мнению некоторых исследователей

влияние иФДЭ-5 (в частности, силденафила) на подвижность сперматозоидов зависит от концентрации препарата. Авторы также обращают внимание, что приём иФДЭ-5 усиливает сексуальную стимуляцию, что в свою очередь ведет к усилению секреторной функции простаты. Именно с этим фактом они связывают увеличение подвижных сперматозоидов, качественное улучшение подвижности, увеличение процентного соотношения морфологически нормальных сперматозоидов.

Из приведенных выше данных можно сделать вывод о том, что основным препаратом в научных изысканиях был силденафил. Единичные работы проводились с варденафилом и тадалафилом. Меньше всего данных

имеется по уденафилу. К сожалению, отсутствуют масштабные научные исследования, основанные на сравнении влияния всех четырех оригинальных иФДЭ-5 на характеристики сперматозоидов.

Поэтому, учитывая важность проблемы мужской infertility и широкую известность и применяемость ингибиторов ФДЭ-5, нам представляется актуальным и безотлагательным тщательное изучение препаратов этой группы с использованием современных фундаментальных методов, с тем, чтобы на основании полученных данных разработать конкретные рекомендации по применению иФДЭ-5 у фертильно активных мужчин. ■

Ключевые слова: ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, фертильность, сперматогенез.

Keywords: phosphodiesterase 5 inhibitors, fertility, spermatogenesis.

ЛИТЕРАТУРА

- Fouad RK, Swerdloff RS, Pryor JL. Male reproductive dysfunction 2007. New York: informa. P. 365-384
- Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичёва Л.Н., Лечение женского и мужского бесплодия. Москва. 2005. Медицинское информационное агентство. 592 с.
- Коновалов О.Е. Бесплодие как микро-демографическая проблема: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. М., 1990. 25 с.
- Кулаков В.И., Овсянникова Т.В. Проблемы и перспективы лечения бесплодия в браке. // Акушерство и гинекология. 1997. №5. С. 5-8.
- Коновалов О.Е. Современные тенденции распространенности бесплодных браков в зарубежных странах. // Здравоохранение Российской Федерации, 1986. № 7. С. 23-25.
- Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. // BMJ. 1996. Vol.312, № 7029. P. 467-471.
- McKinlay JB. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. // Int J Impot Res. 2000. Vol. 12. P. 6-10.
- Лопаткин Н.А. Руководство по урологии в 3 томах // Москва.1998. Медицина. 1280 с.
- Montorsi F, Salonia A, Deho F, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Stief C. Pharmacological management of erectile dysfunction. //BJU Int. 2003. Vol. 91, №5. P. 446-454.
- Ковалев В.А. Диагностика и лечение эректильной дисфункции: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. М., 2001. 37 с.
- Morgentaler A. Male impotence // Lancet, 1999. Vol.354, № 9191. P. 1713-1718.
- McVary KT, Carrier S, Wessells H. Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis // J Urol. 2001. Vol.166, № 5. P. 1624-1632.
- Fisher WA, Rosen RC, Eardley I, Niederberger C, Nadel A, Kaufman J, Sand MJ. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) Study Phase II: understanding PDE5 inhibitor treatment seeking patterns, among men with erectile dysfunction. // Sex Med. 2004. Vol.1, № 2. P. 150-160.
- Bischoff E. Potency, selectivity, and consequences of nonselectivity of PDE inhibition // Int J Impot Res. 2004. Vol.16, № 1. P. 11-14.
- Francis SH, Turko IV, Corbin JD. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: relating structure and function // Prog Nucleic Acid Res Mol Biol. 2001. Vol. 65. P. 1-52.
- Meuleman E, Cuzin B, Opsomer RJ, Hartmann U, Bailey MJ, Maytom MC, Smith MD, Osterloh IH. A dose-escalation study to assess the efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction. // BJU Int. 2001. Vol.87, № 1. P. 75-81.
- D'Andrea MR, Qiu Y, Haynes-Johnson D, Bhattacharjee S, Kraft P, Lundeen SJ. Expression of PDE11A in normal and malignant human tissues. // Histochem Cytochem. 2005. Vol. 53, № 7. P. 895-903.
- Fraser LR, Adeoya-Osiguwa S, Baxendale RW, Mededovic S, Osiguwa OO. First messenger regulation of mammalian sperm function via adenylyl cyclase/cAMP. // J Reprod Dev. 2005. Vol.51, № 1. P. 37-46.
- Wayman C, Philips S, Lunny C, Webb T, Fawcett L, Baxendale RW, Burgess G. Phosphodiesterase 11 (PDE11) regulation of spermatozoa physiology. // Int J Impot Res. 2005. Vol.17, № 3. P. 216-223.
- Sinclair ML, Wang XY, Mattia M, Conti M, Buck J, Wolgemuth DJ, Levin LR. Specific expression of soluble adenylyl cyclase in male germ cells. // Mol Reprod Dev. 2000. Vol.56, № 1. P. 6-11.
- Nantel F, Monaco L, Foulkes NS, Masquillier D, LeMeur M, Henriksen K, Dierich A, Parvinen M, Sassone-Corsi P. Spermiogenesis deficiency and germ-cell apoptosis in CREM-mutant mice. // Nature. 1996. Vol.380, № 6570. P. 159-162.
- Baxendale RW, Fraser LR. Mammalian sperm phosphodiesterases and their involvement in receptor-mediated cell signaling important for capacitation // Mol Reprod Dev. 2005. Vol.71, № 4. P. 495-508.
- Fisch JD, Behr B, Conti M. Enhancement of motility and acrosome reaction in human spermatozoa: differential activation by type-specific phosphodiesterase inhibitors // Hum Reprod. 1998. Vol.13, № 5. P. 1248-1254.
- Lewis SE, Donnelly ET, Sterling ES, Kennedy MS, Thompson W, Chakravathy U. Nitric oxide synthase and nitrite production in human spermatozoa: evidence that endogenous nitric oxide is beneficial to sperm motility. // Mol Hum Reprod. 1996. Vol. 2, № 11. P. 873-878.
- de Lamirande E, Leclerc P, Gagnon C. Capacitation as a regulatory event that primes spermatozoa for the acrosome reaction and fertilization // Mol Hum Reprod. 1997. Vol.3, № 3. P. 175-194.
- Pomara G, Morelli G, Canale D, Turchi P, Caglieresi C, Moschini C, Liguori G, Sellì C, Macchia E, Martino E, Francesca F. Alterations in sperm motility after acute oral administration of sildenafil or tadalafil in young, infertile men. // Fertil Steril. 2007. Vol.88, № 4. P. 860-865.
- Cialis® (Tadalafil) label insert. Australia. 2011
- Sausen PJ, Reams RY, Morford LL, Dietrich GN. Tadalafil has no effect on testes in rodents. // Int J Impot Res. 2002. Vol.14, № 4. P. 82.
- Sikka SC, Hellstrom WJ. The application of pentoxifylline in the stimulation of sperm motion in men undergoing electroejaculation // J Androl. 1991. Vol.12, № 3. P. 165-170.
- Burger M, Sikka SC, Bivalacqua TJ, Lamb DJ, Hellstrom WJ. The effect of sildenafil on human sperm motion and function from normal and infertile men. // Int J Impot Res. 2000. Vol.12, № 4. P. 229-234.
- Mostafa T. In vitro sildenafil citrate use as a sperm motility stimulant // Fertil Steril. 2007. Vol.88, № 4. P. 994-996.
- Lefèvre L, De Lamirande E, Gagnon C. The cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor, sildenafil, stimulates human sperm motility and capacitation but not acrosome reaction // J Androl. 2000. Vol.21, № 6. P. 929-937.
- Cuadra DL, Chan PJ, Patton WC, Stewart SC, King A. Type 5 phosphodiesterase regulation of human sperm motility. // Am J Obstet Gynecol. 2000. Vol.182, № 5. P. 1013-1015.
- Aversa A, Mazzioli F, Rossi T, Delfino M, Isidori AM, Fabbri A. Effects of sildenafil (Viagra) administration on seminal parameters and post-ejaculatory refractory time in normal males. // Hum Reprod. 2000. Vol.15, № 1. P. 131-134.
- Purvis K, Muirhead GJ, Harness JA. The effects of sildenafil on human sperm function in healthy volunteers // Br J Clin Pharmacol. 2002. Vol.53, № 1. P. 53-60.
- du Plessis SS, de Jongh PS, Franken DR. Effect of acute in vivo sildenafil citrate and in vitro 8-bromo-cGMP treatments on semen parameters and sperm function // Fertil Steril. 2004. Vol.81, № 4. P. 1026-1033.
- Jannini EA, Lombardo F, Salacone P, Gandini L, Lenzi A. Treatment of sexual dysfunctions secondary to male infertility with sildenafil citrate. // Fertil Steril. 2004. Vol.81, № 3. P. 705-707.
- Lenzi A, Lombardo F, Salacone P, Gandini L, Jannini EA. Stress, sexual dysfunctions, and male infertility. // J Endocrinol Invest. 2003. Vol.26, № 3. P. 72-76.
- Yamamoto Y, Sofikitis N, Mio Y, Miyagawa I. Influence of sexual stimulation on sperm parameters in semen samples collected via masturbation from normozoospermic men or cryptozoospermic men participating in an assisted reproduction programme. // Andrologia. 2000. Vol.32, № 3. P. 131-138.
- Sofikitis NV, Miyagawa I. Endocrinological, biophysical, and biochemical parameters of semen collected via masturbation versus sexual intercourse // J Androl. 1993. Vol.14, № 5. P. 366-373.
- Sofikitis N, Takenaka M, Kanakas N, Papadopoulos H, Yamamoto Y, Drakakis P, Miyagawa I. Effects of cotinine on sperm motility, membrane function, and fertilizing capacity in vitro. // Urol Res. 2000. Vol.28, № 6. P. 370-375.
- Sofikitis N, Miyagawa I. Secretory dysfunction of the male accessory genital glands due to prostatic infections and fertility: a selected review of literature. // Jpn J Fertil Steril. 1991. Vol.36. P. 690-699.
- Kanakas N, Sofikitis N, Kawamura H, Mantzavinos TJ. Effects of Hormones on spermatogenesis in men histological diagnosis of spermatogenic arrest at the primary spermatocytes (PS) stage. // VIth International Congress of Andrology Androl. 2001. Vol.22. P. 192-204.
- Ali ST, Rakkah NI. Neurophysiological role of sildenafil citrate (Viagra) on seminal parameters in diabetic males with and without neuropathy // Pak J Pharm Sci. 2007. Vol.20, № 1. P. 36-42.
- Hellstrom WJ, Overstreet JW, Yu A, Saikali K, Shen W, Beasley CM, Watkins VS. Tadalafil has no detrimental effect on human spermatogenesis or reproductive hormones. // J Urol. 2003. Vol.170, № 3. P. 887-891.
- Bauer RJ, Rohde G. A single dose of Vardenafil had no acute effect on sperm motility in healthy males // 27th annual meeting of the American Society of Andrology. 2002. Seattle, Washington, USA.
- Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, Osterloh IH, Gingell C. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. // Int J Impot Res. 1996. Vol.8, № 2. P. 47-52.
- Saenz de Tejada I, Angulo J, Cuevas P, Fernández A, Moncada I, Allona A, Lledó E, Körschen HG, Niewöhner U, Hanning H, Pages E, Bischoff E. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil. // Int J Impot Res. 2001. Vol.13, № 5. P. 282-290.
- Saenz de Tejada I, Frutos JA, Gaudio M, Florio V. Comparative selectivity: profiles of tadalafil, sildenafil and vardenafil using an in vitro phosphodiesterase activity assay. // Int J Impot Res. 2002. Vol.14, № 4. P. 20-32.
- Baxendale RW, Smith EJ, Stanley M. Selectivity of sildenafil citrate and other phosphodiesterase type 5 inhibitors against phosphodiesterases types 7-11. // J Clin Pharmacol. 2001. Vol.41. P. 1015.
- Wallis RM, Corbin JD, Francis SH, Ellis P. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. // Am J Cardiol. 1999. Vol.83, № 5A. P. 3-12.
- Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors // Int J Clin Pract. 2002. Vol.56, № 6. P. 453-459.

Силодозин – новый препарат группы селективных α_1 -адреноблокаторов

Silodosin - new selective α_1 -adrenoblocker

S.K. Yarovoy

Medications that inhibit adrenergic receptors, are used in clinical practice for a quite long time - since 1918. Discovery of different subtypes of α -adrenergic receptors and the clarification of their role allowed to create selective α_1 -blockers, which, compared with non-selective α -blockers have far less side effects on the cardiovascular system.

Silodosin clinical efficacy in treatment of benign prostatic hyperplasia was confirmed in three double-blind randomized studies. Two of them were conducted in the U.S., one in Europe. U.S. trial compared silodosin with placebo. European trial compared silodosin with placebo and tamsulosin. The treatment course was 12 weeks. The treatment results were assessed both by subjective (IPSS scale), and objective methods (uroflowmetry).

Due to its selectivity that exceeds all available analogues silodosin has safety advantages in the treatment of BPH in patients with hypertension, tachycardia, tachyarrhythmia, especially against the background of coronary heart disease, peptic ulcer and duodenal ulcer, hyperacid gastritis. Silodosin does not increase the risk of hypotension in patients taking antihypertensive medications, and in patients taking inhibitors of phosphodiesterase type 5.

С.К. Яровой

ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России

Лекарственные средства, подавляющие адренэргические рецепторы, применяются в клинической практике достаточно продолжительное время – с 1918 года. Первыми адреноблокаторами были алкалоиды спорыньи, которые применялись по достаточно широкому показанию – от мигрени до длительного лечения артериальной гипертензии. Клинические эффекты тотальной блокады α -адренорецепторов очень ярки – это расширение периферических сосудов, падение артериального давления, тахикардия, которая носит рефлекторный характер. На этом фоне эффекты, связанные с влиянием на мочевые пути кажутся незначительными, несущественными. Поэтому ранее α -адреноблокаторы классифицировались как гипотензивные средства.

Основным фактором, лимитирующим широкое применение α -адреноблокаторов в общетерапевтической практике, является большое число побочных действий – тахикардия и тахиаритмия, гиперсаливация, заложенность носа, диарея, нарушение зрения. Эти негативные эффекты скорее неприятны, чем опасны, но тем не менее они сильно снижают качество жизни пациента и зачастую приводят к отказу от дальнейшего лечения. Побочные действия α -адреноблокаторов являются следствием прямого фармакологического эффекта – блокады α -адренорецепторов. Поэтому кор-

рекция побочных эффектов в условиях длительного приема затруднена. С другой стороны, α -адреноблокаторы практически лишены собственной токсичности.

Высокая клиническая эффективность, низкая токсичность и большое число побочных действий, вызываемых прямым фармакологическим эффектом, обусловили дальнейшее развитие изучаемой группы лекарственных препаратов для увеличения селективности. Открытие различных подтипов α -адренорецепторов и уточнение их роли позволило создать селективные α_1 -адреноблокаторы, которые, по сравнению с неселективными α -адреноблокаторами, в гораздо меньшей степени оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему. На этом фоне приобрели клиническую значимость результаты блокады α_1 -адренорецепторов нижних мочевых путей, что позволило применять данные препараты для лечения урологических пациентов. Основная цель, которая ставилась при разработке этих лекарственных средств, также была достигнута – переносимость лечения существенно возросла.

Несмотря на доказанную эффективность при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы, селективные α_1 -адреноблокаторы первоначально позиционировались исключительно как гипотензивные средства. Лишь с выходом на рынок более эффективных и безопасных антигипертензив-

ных препаратов других фармакологических групп стало очевидно, что вазоактивные $\alpha 1$ -адреноблокаторы в этой области неконкурентоспособны. В современной кардиологической практике $\alpha 1$ -адреноблокаторы являются препаратами резерва и назначаются лишь единичным пациентам, а обладающий наибольшим гипотензивным эффектом в своей фармакологической группе α -адреноблокатор празозин снят с регистрации в Российской Федерации.

Вместе с тем при лечении пациентов, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы, те же самые препараты демонстрировали вполне приемлемые результаты. Особенно привлекало быстрое достижение терапевтического эффекта в течении 2 - 4 недель, а иногда и раньше. Способность лекарственного средства понижать артериальное давление в данной клинической ситуации оказалась совершенно излишней, даже нежелательной. Ряд авторов рекомендовали использовать селективные вазоактивные $\alpha 1$ -адреноблокаторы для лечения пациентов, страдающих сочетанной урологической и кардиологической патологией, однако реальная клиническая практика не подтвердила правильность этого предложения. Действительно, большая доля пожилых мужчин, по-

лучающих длительное консервативное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы, одновременно нуждается в постоянном приеме гипотензивных средств. Однако урологи не могут провести полноценную коррекцию гипотензивной терапии, а кардиологи и терапевты не могут адекватно оценить функцию нижних мочевых путей и обоснованно назначить лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Дальнейшие исследования показали, что $\alpha 1$ -адренорецепторы неоднородны. Из трех выявленных подтипов в предстательной железе и шейке мочевого пузыря присутствуют главным образом $\alpha 1A$ - и $\alpha 1D$ -рецепторы, в то время как $\alpha 1B$ -подтип характерен для сердечно-сосудистой системы. Таким образом, появилась возможность создания высокоселективных препаратов, отличающихся минимальным числом побочных действий. Первым вазонеактивным $\alpha 1$ -адреноблокатором стал тамсулозин, воздействующий главным образом на $\alpha 1A$ - и $\alpha 1D$ -рецепторы, и в терапевтических концентрациях не оказывающий влияния на системную гемодинамику.

Новейшей разработкой является создание силодозина - еще более селективного адреноблокатора, подавляющего преимуще-

ственно $\alpha 1A$ -рецепторы, что позволяет минимизировать воздействие на сердечно-сосудистую систему и улучшить переносимость лечения. Согласно исследованиям *in vitro*, сродство силодозина к $\alpha 1A$ -рецепторам более чем в 160 раз превосходит сродство данного препарата к $\alpha 1B$ -рецепторам и более чем в 50 раз - к $\alpha 1D$ -рецепторам [1, 2]. Селективность силодозина к $\alpha 1A$ -рецепторам примерно в 17 раз выше, чем у тамсулозина [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ СИЛОДОЗИНА

В таблице 1 приведены фармакокинетические характеристики силодозина. Биодоступность препарата составляет 32 %, период полувыведения достаточно велик - 11 часов, что обуславливает его длительное действие (24 часа и более) и возможность применения один раз в сутки. Препарат метаболизируется в печени системой цитохрома P-450, после чего продукты биотрансформации выводятся с мочой и калом. Влияние силодозина на сердечную деятельность и системное артериальное давление минимально [3, 4].

Однако стоит отметить, что селективность по отношению к какой-либо субпопуляции рецепторов - явление относительное и

Таблица 1. Фармакокинетика α -адреноблокаторов

Препарат	Празозин	Доксазозин	Тамсулозин	Силодозин
Биодоступность (%)	50	65	100	32
Длительность действия (час.)	7 - 10	24	24	24
Период полувыведения (час.)	2 - 3	19 - 22	13	11
Выведение Печень / почки (%)	90 / 10	63 / 37	0 / 100	55 / 45
Гипотензивный эффект	++	+	0/+	0
Селективность по отношению к постсинаптическим α -адренорецепторам простаты и шейки мочевого пузыря	0	+	++	++++

строго дозозависимое. Селективность в полной мере проявляется только при использовании низких и среднетерапевтических доз препарата. С повышением концентрации лекарственного средства в крови это свойство прогрессивно ослабевает. Поэтому применение высоких дозировок в большинстве случаев нецелесообразно. Данные утверждения в фармакологии являются аксиомой. В отношении α -адреноблокаторов это еще раз было подтверждено результатами систематического обзора, выполненного T.J. Wilt et al. (2003). Повышение дозировки тамсулозина более 0,4 мг/сут. не привело в увеличению эффективности лечения, но сопровождалось достоверным ростом частоты побочных действий [5]. Это напрямую связано с ослаблением селективности препарата, так как непосредственно токсические реакции (другая причина роста частоты нежелательных эффектов) для α -адреноблокаторов нехарактерны.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИЛОДОЗИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эффективность силодозина для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы была подтверждена тремя двойными слепыми рандомизированными исследованиями. Два из них проводились в США, одно в странах Европы. В американских исследованиях силодозин сравнивался с плацебо [3, 6]. В европейском исследовании силодозин сравнивался с плацебо и тамсулозином [7, 8]. Курс терапии составлял 12 недель. Результаты лечения оценивались как субъективными (шкала IPSS), так и объективными методиками (урофлоуметрия).

Во всех проведенных исследованиях силодозин достоверно более эффективно уменьшал клинические проявления доброкачественной ги-

перплазии предстательной железы по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Причем субъективное улучшение пациенты основных групп отмечали уже на 3 - 4 сутки с момента начала лечения (-4,2 vs -2,3 по шкале IPSS, $p < 0,0001$). Увеличение Q_{max} отмечалось уже через 3 - 6 ч. после приема первой дозы силодозина. К моменту завершения исследования максимальная скорость мочеиспускания в группах пациентов, получавших силодозин, оказалась достоверно выше по сравнению с контрольными группами ($p < 0,002$). Средний прирост этого показателя составил 2,9 - 3,8 мл/с [6, 7].

По результатам всех проведенных исследований доля пациентов, отметивших одновременное субъективное улучшение в отношении чувства неполного опорожнения мочевого пузыря, поллакиурии и никтурии, среди получавших силодозин была выше, чем среди получавших плацебо, причем эта закономерность была отмечена как в отношении генеральной выборки (30,5 vs 20,2 %; $p < 0,0001$), так и в отношении группы больных, у которых исходно отмечалась ночная поллакиурия (два и более мочеиспусканий за ночь) (34,9 vs 23,2 %; $p < 0,0001$).

Ряд пациентов по завершению предусмотренного протоколом двенадцатинедельного курса терапии продолжили лечение силодозином еще в течение 40 недель. Основной целью этих исследований являлась оценка безопасности препарата. На фоне длительного приема силодозина продолжилось снижение показателей по шкале IPSS. Однако изменения оказались сравнительно невелики: 0,82 - 1 балл ($p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем) [6].

При переводе на силодозин пациентов, получавших плацебо, за 40 недель достигнуто среднее снижение общего показателя IPSS на 2,7 - 3,0 балла ($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем) [7, 9].

Определенный интерес пред-

ставляет несравнительное проспективное исследование выполненное Y. Matsukawa et al (2009). Четырехнедельный курс силодозина привел к достоверному уменьшению инфравезикальной обструкции, что подтверждалось результатами урофлоуметрии ($p < 0,0001$). В этом же исследовании отмечено достоверное увеличение объема мочевого пузыря на момент возникновения первого позыва со 113 мл исходно до 140 мл после курса лечения силодозином [10].

СРАВНЕНИЕ СИЛОДОЗИНА С ТАМСУЛОЗИНОМ

По результатам двойного слепого рандомизированного исследования силодозин по эффективности не уступает тамсулозину. К моменту завершения двенадцатинедельного курса лечения было отмечено несколько более выраженное уменьшение субъективных проявлений доброкачественной гиперплазии предстательной железы, однако различия не достигли статистически значимого уровня (-7,0 - 6,7 по шкале IPSS, $p > 0,05$). Однако доля пациентов, отметивших одновременное субъективное улучшение в отношении чувства неполного опорожнения мочевого пузыря, поллакиурии и никтурии, среди получавших силодозин была выше по сравнению с аналогичной долей пациентов, получавших тамсулозин или плацебо ($p > 0,05$). Это отмечено как в генеральной выборке, так и в группе пациентов, исходно отмечавших два и более мочеиспусканий за ночь [11].

БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ СИЛОДОЗИНОМ

Наряду с эффективностью очень важным параметром является частота побочных действий, то есть переносимость терапии. Согласно комплексному анализу результатов трех вышеупомянутых двойных слепых

рандомизированных исследований, побочные действия (вне зависимости от их выраженности) отметили 34% пациентов, причем у 23,6% больных препарат вызвал нарушения эякуляции. Подавляющая часть этих больных, зная о высоком терапевтическом эффекте силодозина в отношении симптомов ДГПЖ, предпочли продолжить лечение. Лишь единичные пациенты (3,9 %) отказались от дальнейшего приема силодозина из-за возникновения нарушений эякуляции [11].

При детальном анализе было отмечено, что в группе пациентов, у которых на фоне приема силодозина развились нарушения эякуляции, эффективность лечения оказалась выше. «Улучшения общего показателя IPSS на три балла и более, а также максимальной скорости мочеиспускания на 3 мл/с и более к концу курса терапии была в 1,75 раза выше у пациентов с нарушениями эякуляции, возникшими во время приема силодозина, чем у пациентов, не отменивших этого побочного действия ($p = 0,0127$)» [12].

Частота развития побочных действий со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема силодозина составляет 1,2 %, что достоверно не отличалось от контрольных групп, получавших плацебо (1 %) ($p > 0,05$) [11].

При одновременном приеме гипотензивных средств и силодозина вероятность развития ортостатической гипотензии 1,4 %, однако различия также оказались недостоверными как с группами, получавшими монотерапию силодозином, так и с контрольными группами. Вполне очевидно, что из анализа исключались пациенты, изначально страдавшие ортостатической гипотензией или имевшие хотя бы один такой эпизод в анамнезе, а также принимавшие вазоактивные $\alpha 1$ -адреноблокаторы с гипотензивной целью.

Комплексный мониторинг состояния сердечной деятельности, проводившийся пациентам в ходе вышеупомянутых двойных слепых рандомизированных исследований, также не выявил клинически значимого влияния силодозина на миокард.

Для подтверждения низкой токсичности силодозина в отношении влияния на сердечную мышцу было проведено отдельное исследование влияния пятидневного курса силодозина в дозировках 8 мг и 24 мг. Оно было выполнено на здоровых добровольцах мужского пола и не выявило клинически или статистически значимых изменений частоты сердечных сокращений и состояния проводящей системы сердца по результатам электрокардиографии [13].

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам проведенных исследований силодозин проявил высокую эффективность при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы и вполне приемлемый профиль безопасности. Однако остается открытым вопрос о месте данного препарата в клинической практике.

Силодозин в целом по эффективности оказался соизмерим с тамсулозином. Имеются клинические ситуации, где силодозин продемонстрировал достоверно большую эффективность по сравнению с тамсулозином. Вообще вывод, сделанный М.Р. Cattan (2011) по результатам проведенных исследований «силодозин по эффективности не уступает тамсулозину», с точки зрения фармакологии сформулирован абсолютно верно. Дело в том, что поколения α -адреноблокаторов различаются не эффективностью, а переносимостью. Эта установка неоднократно находила свое подтверждение в исследованиях, в том числе и двойных слепых

рандомизированных. Для примера отметим работу J.M. Buzelin et al. (1993), в которой показана равная клиническая эффективность альфузозина и празозина для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Достоверные различия отмечены лишь в частоте побочных эффектов [15].

Перефразируя вышеупомянутый тезис, можно отметить, что селективность, определяющая поколение α -адреноблокатора, отражается только на частоте побочных действий, не влияя существенно на клиническую эффективность. Вообще к α -адреноблокаторам, даже самым ранним, никогда не предъявлялись претензии на предмет недостаточной эффективности.

Частота побочных эффектов силодозина и тамсулозина по объединенным данным проведенных двойных слепых рандомизированных исследований оказалась практически идентичной. На наш взгляд, здесь сложилась нередкая в современной клинической фармакологии ситуация, когда выбирать приходится между двумя лекарственными средствами - хорошим и очень хорошим. И хороший, и очень хороший препараты в типичной ситуации равноэффективны. Но очень хорошему препарату для реализации своего потенциала необходимы особые условия. В крупные исследования обычно включаются среднестатистические пациенты, таким образом тяжелые и осложненные больные - исключаются. Поэтому при таком подходе подавляющих преимуществ выявить не удается.

К α -адреноблокаторам могут быть предъявлены повышенные требования в плане селективности при состояниях, клинически схожих с побочными действиями α -адреноблокаторов. Например, предсуществующая склонность

УРОРЕК®

Силодозин 4мг; 8мг

Учащенное мочеиспускание

Никтурия

Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря

Качество жизни

ДЛЯ ИДЕАЛЬНОГО СЧЕТА
в матче против ДГПЖ

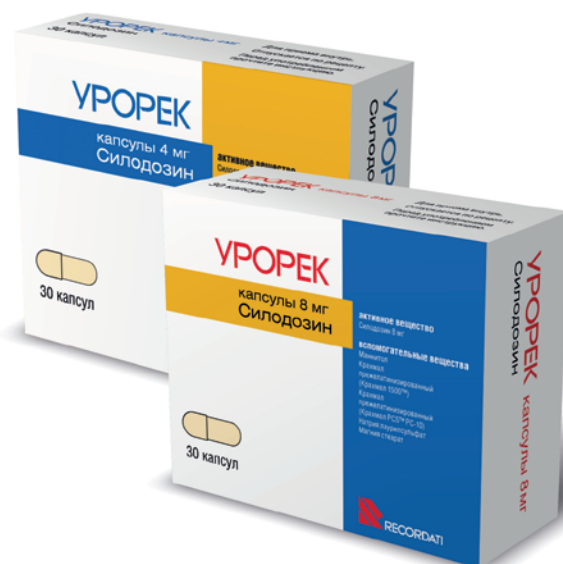
УРОРЕК® является наиболее уроселективным альфа-блокатором. УРОРЕК® способствует облегчению симптомов ДГПЖ, повышая уровень качества жизни пациентов.

- ✓ 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: S9-S13
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**

к гипотензии, особенно на фоне ишемической болезни сердца (α -адреноблокаторы повышают потребность миокарда в кислороде и могут спровоцировать приступ стенокардии или аритмии), раньше была поводом для отказа от лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы α -адреноблокаторами. Сейчас вполне обоснованно можно применить силодозин. Тахикардия и тахиаритмия в настоящее время неплохо корректируются медикаментозно, однако если есть необходимость назначить такому больному α -адреноблокатор, то селективность нужна более высокая. Тем самым мы уменьшим риск рецидивов нарушения ритма. В силу своей высшей уроселективности силодозин предпочтителен, если пациент принимает гипотензивные препараты, а также ингибиторы ФДЭ-5 (тадалафил, силденафил). Учитывая преимущественно пожилой возраст больных с ДГПЖ, фактор безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы при одновременном приеме

α -блокаторов с гипотензивными препаратами / ингибиторами ФДЭ-5 становится особенно актуальным.

α -адреноблокаторы могут усиливать желудочную секрецию и моторику желудочно-кишечного тракта. Гастроэнтерологические противопоказания фигурируют в аннотациях далеко не всех препаратов этой группы. Однако если пациент страдает язвой или эрозиями желудка, пищевода, двенадцатиперстной кишки, рецидивирующим гиперацидным гастритом и одновременно имеет показания к приему α -адреноблокаторов, то препаратом выбора будет наиболее селективный из них – силодозин.

РЕЗЮМЕ

Новый α -адреноблокатор силодозин является высокоэффективным и безопасным препаратом для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Для силодозина характерно быстрое развитие эффекта, он может применяться у всех пациентов, страдающих ДГПЖ

и имеющих показания к приему α -адреноблокаторов.

Благодаря своей селективности, превосходящей все имеющиеся на рынке аналоги, силодозин обладает преимуществами по безопасности при лечении ДГПЖ у пациентов, страдающих гипотензией, тахикардией, тахиаритмией, особенно на фоне ишемической болезни сердца, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидным гастритом. Силодозин не повышает риск развития гипотензии у пациентов, которые принимают антигипертензивную терапию (препараты, действующие на ренин-ангиотензивную систему, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и диуретики), а также у пациентов, принимающих ингибиторы ФДЭ 5-го типа.

Силодозин совместим со всеми группами гипотензивных препаратов, кроме вазоактивных α -адреноблокаторов. При совместном назначении силодозина и гипотензивной терапии коррекции дозировок не требуется. ■

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, α -адреноблокаторы, силодозин, уроселективность.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, α -adrenoblockers, silodosin, uroselectivity.

ЛИТЕРАТУРА

- Morishima S., Suzuki F., Nishimune A. Visualization and tissue distribution of $\alpha 1$ -adrenoceptor in human prostate by the fluorescently labeled ligand Alexa-488-silodosin. // J. Urol., 2009. Dec 22; 183: 812-9.
- Tatemichi S., Kobayashi K., Maezawa A. $\alpha 1$ -adrenoceptor subtype selectivity and organ specificity of silodosin (KMD-3213) // Yakugaku Zasshi., 2006. Mar; 126: 209-16.
- Watson Laboratories Inc. US prescribing information: Rapaflo (silodosin) [online]. Available from URL: <http://www.watson.com> [Accessed, 2011 Mar 2].
- European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Urorec (silodosin) [online]. Available from URL: <http://www.ema.europa.eu> [Accessed, 2011 Feb 20].
- Wilt T., MacDonald R., Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. // Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003. № 1. Accession Number PUBMED 12535426.
- Marks L.S., Gittelman M.C., Hill L.A. Rapid efficacy of the highly selective $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. // J. Urol., 2009 Jun; 181 (6):2634-40.
- European Medicines Agency. CHMP assessment report for Urorec: procedure no EMEA/H/C/001092 [online]. Available from URL: <http://www.ema.europa.eu> [Accessed, 2011 Mar 2].
- Chapple C.R., Montorsi F., Tammela T.L. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspect benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. // Eur Urol, 2011; 59: 342-52.
- Hill L.A. Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: a 9-month, open-label extension study. // Urology, 2009. Dec; 74 (6): 1318-22
- Matsukawa Y., Gotoh M., Komatsu T. Efficacy of for relieving benign prostatic obstruction: prospective pressure flow study. // J Urol, 2009 Dec; 182 (6): 2831-5.
- Montorsi F. Profile of silodosin. Eur Urol 2010; 4 Suppl. 9:491-5.
- Roehrborn C.G., Kaplan S.A., Lepor H. Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. // Prostate Cancer Prostatic Dis. Epub, 2010 Dec 7.
- Morganroth J., Lepor H., Hill L.A. Effects of the selective $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonist silodosin on ECGs of healthy men in a randomized, double-blind, placebocontrolled study. // Clin Pharmacol Ther, 2010 May; 87 (5):609-13
- Curran M.P. Silodosin. Treatment of the symptoms of benign prostatic hyperplasia. // Drugs, 2011; 71 (7): 897-907.
- Buzelin J.M., Hebert M., Blondin P. Alpha-blocking treatment with alfuzosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia: comparative study with prazosin. // Br.J.Urol., 1993. Vol 72. №6. P.922-927. Accession number PUBMED 0732187.

Роль молекулярно-генетических маркеров в скрининге рака предстательной железы: обзор литературы

The role of molecular markers in prostate cancer screening: review

S.E. Severin, A.V. Sivkov, N.G. Keshishev, E.M. Kuznetsova, O.V. Shkabko

At present time the issue of early detection of prostate cancer (CaP) becomes more and more actual. CaP has a very high morbidity and mortality rate increase temp, which is connected with disease late detection and as a result big quantity of patients with advanced and disseminated forms of cancer.

PSA test made a revolution in regard of increase of CaP detection on early curable stages.

However at present time there are convincing proofs of insufficient diagnostic value of PSA marker.

The search of new CaP markers and development of them on a base of test systems is of current interest. These more efficient markers include in particularly p2PSA, CYP3A4 genotype, Ki67 LI, Bcl-2, p53, syndecan-1, CD10, circulating tumor cells (CTC), cytokeratines, CK 8, CK 18, CK 19, human epithelial antigen, epithelial cells adhesion cells [EpCAM], PSMA, PSA/RTPCR, PSCA, PCA3, EPCA, AMACR. Genetic basis of malignant transformation are researched by molecular-genetic methods, genomic and transcriptomic technologies.

The development of test-system based on molecular markers form diagnostics and treatment of CaP are potentially capable to increase time and quality of life of big group of socially active population due to efficient disease screening on early stages, preventive therapy management and monitoring of remission periods, detection of micrometastasis in a treatment period and therapy correction in case of inactivation of certain genes.

С.Е. Северин¹, А.В. Сивков², Н.Г. Кешишев²,
Е.М. Кузнецова², О.В. Шкабко²

¹ - НБИК-Центр НИЦ «Курчатовский институт»

² - ФГБУ «НИИ Урологии» Минздравсоцразвития России

В настоящее время все большую актуальность приобретает проблема раннего выявления рака предстательной железы (РПЖ) в связи с тем, что он является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В некоторых развитых странах, смертность при этом заболевании занимает второе место среди всех причин смертности от рака. РПЖ широко распространен в России и характеризуется высокими темпами роста заболеваемости и смертности. Последняя обусловлена поздней диагностикой и большим числом наблюдаемых пациентов с местно распространенными и диссеминированными формами РПЖ [1].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак предстательной железы (РПЖ) в 2004 г. составлял 6,9%, а в 2009 году – уже 10,7% [2]. В России в 2000 г. состояло на учете у онкологов 37 442 больных РПЖ, в 2010 году – 107 942 пациента. Прирост за последние 10 лет составил 155% [3, 4].

В настоящее время в нашей стране еще не произошло ожидаемого перелома в состоянии оказания ме-

дицинской помощи больным РПЖ. Кумулятивный риск умереть от РПЖ составил в 2008 году 1,23. Смертность от РПЖ, как и заболеваемость, связана с возрастом. У лиц 70-74 лет смертность от РПЖ составляет 8,4%, у мужчин 75-79 лет – 10,8%.

Несложные расчеты позволяют предположить, что сегодня в России наблюдается более 50 000 мужчин с распространенным и/или метастатическим РПЖ, лечение которых требует больших медицинских ресурсов и экономических затрат. Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику программ ранней диагностики РПЖ является не только важной медицинской, но большой социальной и экономической задачей государственного значения.

МЕСТО PSA В ДИАГНОСТИКЕ РПЖ

С момента внедрения 20 лет назад тест PSA перевернул диагностику рака предстательной железы, вызвав при этом значительный подъем частоты обнаружения рака на более ранних, курательных стадиях [5-7]. Тем не менее, тесты для раннего выявления рака простаты все ещё остаются предметом дискуссий.

До недавнего времени считалось, что проблему точной диагностики РПЖ решает определение так называемого простатспецифического антигена (PSA), однако в настоящее время существуют убедительные данные о недостаточной диагностической значимости этого маркера [8]. Данные наблюдений и исследований предоставили неоднозначные результаты в отношении роли PSA в снижении смертности от РПЖ [9, 10]. Также были получены противоречивые результаты двух проспективных рандомизированных исследований ERSPC и PLCO, в которых было показано, что существует потенциальный риск гипердиагностики клинически незначимого рака, лечение которого приводит к развитию осложнений, требующих большего внимания и затрат. Следствием этого стали дискуссии о пользе ранней диагностики РПЖ и к появлению доводов против скрининга. По этим причинам, в некоторых странах, в частности, в Канаде, уже отказались от использования в качестве скрининга диагностического теста на PSA [11]. Также, в связи с относительно низкой специфичностью и чувствительностью теста, особую сложность представляет собой вопрос проведения биопсий и, особенно, повторных биопсий при уровне PSA в серой зоне (4-10 нг/мл) [12]. В то же время, отказ в лечении злокачественного заболевания может приводить к увеличению агрессивности опухоли и, как следствие, повышению смертности от РПЖ. Таким образом, актуальным становится поиск новых маркеров РПЖ и разработка на их основе тест-систем.

За рубежом осуществляются поиски новых, более эффективных маркеров РПЖ, таких как p2PSA, генотип CYP3A4, Ki67 LI, Vcl-2, p53, syndecan-1, CD10, циркулирующие опухолевые клетки (CTCs), цитокератин, СК 8, СК 18, СК 19, человеческий эпителиальный антиген, молекулы адгезии к эпителиальным клеткам

(EpCAM), PSMA, PSA/RT-PCR, PSCA, PCA3, ERCA, AMACR и др.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РПЖ

На сегодняшний день выявлено более 90 различных генов и их продуктов, потенциально вовлеченных в развитие РПЖ и способных в той или иной степени считаться маркерами данного заболевания [10-16]. Изменения ткани предстательной железы в процессе малигнизации затрагивают все основные клеточные функции и находят отражение на различных уровнях клеточных структур и процессов, таких как цитоморфологические изменения, изменения в уровне экспрессии генов и их продуктов, эпигенетические изменения.

РПЖ – мультифакториальное заболевание, на возникновение и прогрессию которого влияют как эндогенные (наследственность), так и экзогенные факторы. Генетическая предрасположенность играет роль в возникновении РПЖ в 42% случаев. Молекулярные процессы, лежащие в основе возникновения и развития РПЖ, в настоящее время изучаются как на уровне белковых продуктов генной экспрессии, так и на уровне ДНК и мРНК.

ГЕНЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РПЖ

Наследуемый по аутосомно-доминантному типу РПЖ наблюдается в 10% случаев. В настоящее время выявлено несколько генов предрасположенности к РПЖ. Имеются хромосомные локусы, несущие мутации с высокой пенетрантностью: 1p36, 1q24-q25, 1q42.4-q43, 8p22-23, 16q23, 17p11.2, 17p12-13, 19q13, 20q13, HPC3, Xq27-q28, BRCA-2 [17, 18]. Сцепление с локусом PCAP характерно для большинства случаев семейного РПЖ на юге и западе Европы; повреждения в

локусе HPC1 выявляются у трети семей при раннем раке предстательной железы; мутации на участке HPCX ответственны примерно за 16% семейных случаев РПЖ [17]. Известны гены, расположенные в некоторых из вышеперечисленных хромосомных локусов: RNASEL, ELAC2, MSR1 [17]. Одним из генов предрасположенности к РПЖ признан ген андрогенового рецептора (AR). Этот ген расположен на хромосоме Xq11-12 и характеризуется выраженным полиморфизмом благодаря наличию в кодирующем экзоне 1 варьированной по длине участка повторов триплетной CAG-последовательности. Высказано предположение, что у мужчин с низким числом CAG-повторов в гене андрогенового рецептора риск заболеть РПЖ повышен [19, 20].

Мутации и полиморфизмы в генах не являются независимыми факторами риска, они могут влиять на индивидуальную восприимчивость к РПЖ в комплексе с другими эндогенными и экзогенными факторами.

МУТАЦИИ ГЕНОВ И РАЗВИТИЕ РПЖ

Описаны полиморфизмы предрасположенности к РПЖ. В самих опухолевых клетках происходят соматические мутации большого количества других генов, среди них делеции более часты, чем амплификации. Наиболее часто делеции происходят в областях 8p и 13q. Для РПЖ значимы изменения 8p12-21 и p22, затрагивающие гены NKX3-1, N33, FEZ1, PRTLS, а также 13q14, q21-22 и q33, касающиеся генов RB1 и EDNRB. Амплификации чаще всего возникают в области 8q и касаются генов MYC, TCEB1, EIF3S3, KIAA1196, RAD21, PSCA и TRPS1 [18].

При РПЖ встречаются также однонуклеотидные замены и полиморфизмы. Широко исследуются точечные мутации и SNP's в генах, кодирующих ростовые факторы

(IGF1) [21, 22], белки, связывающие ростовые факторы (IGFBP3) [22] и белки, контролирующие экспрессию факторов роста (KLF6) [23].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РПЖ

При злокачественных заболеваниях предстательной железы одними из наиболее значимых событий на молекулярном уровне являются эпигенетические изменения генетического материала, в частности, изменение статуса метилирования ДНК [24-29]. Установлено, что опухоль-специфическое гиперметилирование 5'-регуляторных областей ряда генов, приводящее к их инактивации, можно использовать для диагностики разных патологических состояний ткани предстательной железы [30, 31]. На сегодняшний день известно более 30 генов, гиперметилированных при РПЖ. Эти гены могут нести ответственность за контроль клеточного цикла (APC, COX2, RASSF1A, CCND2), репарацию поврежденной ДНК (MGMT, GSTP1), чувствительность клеток к гормонам (MDR1), а также за инвазию опухолевых клеток (CDH1, ANXA2) [32].

ГИПЕРМЕТИЛИРОВАНИЕ ГЕНОВ-СУПРЕССОРОВ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Одним из наиболее широко описанных проявлений эпигенетических аномалий в опухолевых клетках (в том числе, предстательной железы) является изменение профиля метилирования промоторной области гена GSTP1 (Glutathione-S-Transferase p1). Продуктом данного гена является цитоплазматический фермент глутатион-S-трансфераза класса p1 (GSTP1), участвующий в регуляции апоптоза и утилизации ксенобиотиков. Так, в норме промоторная область гена глутатион-S-трансферазы находится в неметилированной

форме, при пролиферативной воспалительной атрофии (ПАВ) частота метилирования промоторной области GSTP1 составляет 6,4%, при высокоактивной интраэпителиальной неоплазии предстательной железы – 70%, а при аденокарциноме предстательной железы — 90% [33].

Помимо гена GSTP1, при малигнизации ткани предстательной железы значительные изменения в статусе метилирования 5'-регуляторных областей наблюдаются также среди генов, продукты которых участвуют в подавлении опухолевого роста [34, 35]. Метилирование CpG-островков (CGI) в промоторных областях таких генов приводит к их инактивации, что связано с повышением риска возникновения злокачественных заболеваний. Метилирование CGI в промоторных областях таких генов приводит к инактивации последних, что связано с повышением риска возникновения злокачественных заболеваний. Из большого количества инактивируемых супрессоров опухолевого роста нами были выбраны гены RARB2 и RASSF1, также являющиеся представителями группы эпигенетических маркеров опухолевых заболеваний предстательной железы.

Ген RARB2 (retinoic acid receptor beta) кодирует белок, отвечающий за рецептор-опосредованную супрессию опухолевого роста (как известно, ретиноиды являются ингибиторами роста и развития опухолей). Метилирование CpG-островков в промоторной области данного гена свидетельствует о наличии малигнизации ткани предстательной железы [36, 37] и не обнаруживается в клетках здоровой ткани [38].

Метилирование классического гена-супрессора опухолевого роста RASSF1 является ранним событием канцерогенеза РПЖ и нарастает по мере прогрессии заболевания. Ген RASSF1 (RAS association domain family protein 1A) также является

супрессором опухолевого роста. Метилирование CpG-островков в промоторной области данного гена было зафиксировано при малигнизации различных типов тканей [39, 40]. Частота и степень метилирования RASSF1 коррелирует с агрессивностью опухоли и, таким образом, позволяет прогнозировать течение заболевания [41].

Гиперметилирование генов RARB, ERB, TIG1 коррелирует со стадией процесса и степенью дифференцировки опухоли [33]. Метилирование AP обнаруживается в 0-20% случаев первичного РПЖ [42] и в 13-28% случаев гормонально рефрактерного РПЖ [43], что в таких случаях является свидетельством исключения участия самого AP в активации пролиферации клеток РПЖ.

По нашему мнению, использование метилирования одного гена как биомаркера РПЖ не является целесообразным вследствие низкой специфичности по сравнению с предраковыми состояниями. В тоже время, применение системы из ряда генов существенно увеличивает прогностические и диагностические возможности. Так, профиль метилирования системы генов GSTP1, APC, RASSF1 и MDR1 достоверно отличается при первичном РПЖ и ПИН высокой степени: чувствительность 97-100% и специфичность 92-100% [44]. В работе Harden S.V. et al. анализ количественного метилирования GSTP1 позволил установить гистологию биопсийных образцов со 100% эффективностью [45].

МАРКЕРЫ ГИПОМЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК

Гипометилирование ДНК при канцерогенезе РПЖ изучено не так подробно, как гиперметилирование генов-супрессоров. Считается, что последнее предшествует гипометилированию, которое наблюдается на более поздних стадиях РПЖ [24].

Так, гипометилирование LINE-1 повторов определяется в 8% случаев локализованного РПЖ и в 67% случаев РПЖ с метастазами в лимфатические узлы [46]. Показана корреляция между гипометилированием ДНК и увеличением копийности локуса 8p22, что является еще одним свидетельством взаимосвязи гипометилирования и микросателлитной нестабильности генома.

Результаты молекулярно-генетических исследований свидетельствуют об определенной стабильности генетических изменений при РПЖ: на поздних стадиях прогрессии наблюдаются изменения генов, которые не обнаруживаются на ранних этапах развития опухоли. Так, делеции 6q (ген IGF2R) и 8p (ген NKX3-1) появляются на ранних стадиях РПЖ, в то время как делеции 10q (ген PTEN), 13q (ген RB1), 17p (ген TP53) и амплификации – в ходе прогрессии, главным образом в метастатических и гормоннезависимых опухолях. Для метастатического и гормонрезистентного РПЖ характерны соматические мутации в гене AR [47].

Роль определения транскриптов мРНК в диагностике РПЖ.

Для изучения молекулярных изменений при РПЖ часто используется анализ уровня транскриптов мРНК [48] с использованием олигонуклеотидных зондов (microarray). Такой анализ позволяет сравнивать паттерны экспрессии генов в норме и при различных заболеваниях ПЖ и выявлять генные изменения, значимые для возникновения и развития РПЖ. Делались попытки выявить профили генной экспрессии, коррелирующие с прогнозом РПЖ (так называемые предиктивные, или прогностические, профили). В одном из первых таких исследований с помощью олигонуклеотидных зондов было установлено, что при метастатическом РПЖ повышается экс-

прессия генов MTA1, TIMP2, THBS1 и HPN [49]. С высоким риском прогрессирования ассоциирована пониженная экспрессия генов PTEN, MYC, CDH1 и FASN. Активация сигнального пути Wnt и снижение экспрессии гена KLF6 также коррелируют с плохим прогнозом РПЖ.

В опухолевых клетках наблюдается резкое повышение количество мРНК-транскриптов, состоящих из участков 5'-нетранслируемой области андроген-регулируемого гена TMPRSS2 и экзонов генов семейства ETC (ERG4 или ETV1) [50]. Было показано, что для опухолевых клеток предстательной железы характерна перестройка между генами TMPRSS2 и генами семейства факторов транскрипции ETC (ERG4, ETV1, ETV4 и др.), на этапе транскрипции приводящая к образованию химерных онкогенов, как правило, за счет делеционных механизмов [51, 52]. Андроген-зависимые промоторные элементы таких химерных онкогенов обеспечивают высокий уровень их экспрессии, результатом которой являются процессы пролиферации и трансформации клеток предстательной железы.

Ген TMPRSS2 кодирует трансмембранную сериновую протеазу, молекула которой включает в себя трансмембранный домен II типа, домен рецептора класса A, домен обогащенного цистеином «скавенджер»-рецептора и протеазный домен. Фермент экспрессируется в нормальном эпителии предстательной железы. Наиболее часто химерные гены образуются при участии ERG. Для транскрипта химерного гена TMPRSS2-ERG характерна гиперэкспрессия в андроген-зависимых опухолях предстательной железы и пониженная экспрессия в андрогеннезависимых опухолях.

Необходимо отметить, что наблюдается положительная корреляция между наличием транскрипта

данного химерного гена и агрессивностью заболевания. Также транскрипт химерного гена TMPRSS2-ETC характеризуется высокой частотой встречаемости при аденокарциноме предстательной железы — от 50% до 60%, в то время как частота встречаемости при ПИН составляет 16%, а в нормальной ткани — 4%.

Таким образом, детекция продукта указанного химерного гена обеспечивает возможность раннего диагностирования и прогнозирования заболевания, а также возможность определения андрогенчувствительности опухолевых клеток. Кроме того, для данного транскрипта показана возможность детекции в образцах, полученных из мочи пациентов. Однако его использование в качестве единственного маркера заболеваний простаты в настоящее время затруднено относительно низкой чувствительностью вследствие существования большого разнообразия вариантов сплайсинга и представляется нецелесообразным [53]. В то же время, сочетанное использование данного маркера с вышеуказанными ДНК-маркерами может значительно улучшить диагностические свойства всей предлагаемой системы маркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Таким образом, генетическую основу опухолевой трансформации позволяют исследовать молекулярно-генетические методы, геномные и транскриптомные технологии. К повсеместно используемым технологиям относятся ДНК-микроэrray, ПЦР, ПЦР в режиме реального времени, флуоресцентная гибридизация in situ. С помощью этих методов можно выявить изменения ДНК, которые могут служить маркерами опухолевого процесса: генные мутации, потерю гетерозиготности,

микросателлитную нестабильность и гиперметилирование ДНК, а также обнаружить потенциальные маркеры путем сравнения уровней продуктов транскрипции тысяч генов в нормальных и раковых тканях.

Разработка тест-системы на основе молекулярных маркеров для диагностики и лечения заболеваний предстательной железы потенциально способна повысить продолжи-

тельность и качество жизни широкой группы работоспособного населения. Разработка системы ДНК-маркеров заболеваний предстательной железы позволит в будущем эффективно проводить скрининг заболеваний на ранних этапах его возникновения, проводить превентивную терапию и мониторинг в периоды ремиссий, детектировать наличие микрометастазов в период лечения и определять

тактику терапии в случае инактивации определенных генов. Эффективный поиск подобных молекулярно-генетических маркеров возможен только при использовании современных высокоинформативных методов крупномасштабного скрининга генетических/геномных и эпигенетических/эпигеномных аномалий в материале злокачественной опухоли. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, опухолевые маркеры, генетические маркеры, молекулярные маркеры.

Keywords: prostate cancer, diagnostics, tumor markers, genetic markers, molecular markers.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткин Н.А., Максимов В.А., Ходырева Л.А., Давыдова Е.Н. Оптимизация ранней диагностики заболеваний предстательной железы в условиях мегаполиса. // Урология. 2009. №5. С. 50-54
2. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. №2-3. С. 6-7.
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 1. С. 4-12.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные опухоли в России: статистика, научные достижения, проблемы. // Казанский медицинский журнал. 2004. № 4. С. 241.
5. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. // N Engl J Med. 1987. Vol. 317, N 15. P. 909-916.
6. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, Igel TC, Kidd DD. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. // J Urol. 1990. Vol. 143, N 6. P. 1146-1152.
7. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. // N Engl J Med. 1991. Vol. 324, N 17. P. 1156-1161.
8. Yao SL, Lu-Yao G. Understanding and appreciating overdiagnosis in the PSA era. // J Natl Cancer Inst. 2002. Vol. 94, N 13. P. 958-960.
9. Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen PC, Neal D, Hamdy F, Stephens P, Lane JA, Moore R, Donovan J. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. // Lancet Oncol. 2008. Vol. 9, N 5. P. 445-452.
10. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttäinen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. // N Engl J Med. 2009. Vol. 360, N 13. P. 1320-1328.
11. O'Shaughnessy M, Konety B, Warlick C. Prostate cancer screening: issues and controversies. // Minn Med. 2010. Vol. 93, N 8. P. 39-44.
12. Baylin SB, Herman JG, Graff JR, Graff JR, Vertino PM, Issa JP. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia. // Adv. Cancer Res. 1998. Vol. 72. P. 141-196.
13. Bird A. The essentials of DNA methylation. // Cell. 1992. Vol. 70, N 1. P. 5-8.
14. Merlo A, Herman JG, Mao L, Lee DJ, Gabrielson E, Burger PC, Baylin SB, Sidransky D. 5' CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumour suppressor p16/CDKN2/MTS1 in human cancers. // Nat. Med. 1995. Vol. 1, N 7. P. 686-692.
15. Herman JG, Umar A, Polyak K, Graff JR, Ahuja N, Issa JP, Markowitz S, Willson JK, Hamilton SR, Kinzler KW, Kane MF, Kolodner RD, Vogelstein B, Kunkel TA, Baylin SB. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. // Proc Natl Acad Sci USA. 1998. Vol. 95, N 12. P. 6870-6875.
16. Cooper CS, Foster CS. Concepts of epigenetics in prostate cancer development. // Br J Cancer. 2009. Vol. 100, N 2. P. 240-245.
17. Schaid DJ, Chang BL. Description of the International Consortium For Prostate Cancer Genetics, and failure to replicate linkage of hereditary prostate cancer to 20q13. // Prostate. 2005. Vol. 63, N 3. P. 276-290.
18. Kopper L, Timár J. Genomics of prostate cancer: is there anything to "translate"? // Pathol Oncol Res. 2005. Vol. 11, N 4. P. 197-203.
19. Reichardt JK, Makridakis N, Henderson BE, Yu MC, Pike MC, Ross RK. Genetic variability of the human SRD5A2 gene: implications for prostate cancer risk. // Cancer Res. 1995. Vol. 55, N 18. P. 3973-5.
20. Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, Brown M, Dahl D, Brufsky A, Talcott J, Hennekens CH, Kantoff PW. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. // Proc Natl Acad Sci USA. 1997. Vol. 94, N 7. P. 3320-3.
21. Cheng I, Witte JS, Jacobsen SJ, Haque R, Quinn VP, Quesenberry CP, Caan BJ, Van Den Eden SK. Prostatitis, sexually transmitted diseases, and prostate cancer: the California Men's Health Study. // PLoS One. 2010. Vol. 5, N 1. P. 8736.
22. Robbins C, Torres JB, Hooker S, Bonilla C, Hernandez W, Candreva A, Ahaghotu C, Kittles R, Carpten J. Confirmation study of prostate cancer risk variants at 8q24 in African Americans identifies a novel risk locus. // Genome Res. 2007. Vol. 17, N 12. P. 1717-1722.
23. Narla G, Heath KE, Reeves HL, Li D, Giono LE, Kimmelman AC, Glucksman MJ, Narla J, Eng FJ, Chan AM, Ferrarri AC, Martignetti JA, Friedman SL, KLF6, a candidate tumor suppressor gene mutated in prostate cancer. // Science. 2001. Vol. 294, N 5551. P. 2563-6.
24. Nelson WG, Yegnasubramanian S, Agoston AT, Bastian PJ, Lee BH, Nakayama M, De Marzo AM. Abnormal DNA methylation, epigenetics, and prostate cancer. // Front. Biosci. 2007. Vol. 12. P. 4254-4266.
25. Dobosy JR, Roberts JL, Fu VX, Jarrard DF. The expanding role of epigenetics in the development, diagnosis and treatment of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. // J Urol. 2007. Vol. 177, N 3. P. 822-831.
26. Li LC. Epigenetics of prostate cancer. // Front. Biosci. 2007. Vol. 12. P. 3377-3397.
27. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. // Nat Rev Genet. 2007. Vol. 8, N 4. P. 286-298.
28. Hoque MO, Kim MS, Ostrow KL, Liu J, Wisman GB, Park HL, Poeta ML, Jeronimo C, Henrique R, Lendvai A, Schuurings E, Begum S, Rosenbaum E, Ongenaert M, Yamashita K, Califano J, Westra W, van der Zee AG, Van Criekinge W, Sidransky D. Genome-wide promoter analysis uncovers portions of the cancer methylome. // Cancer Res. 2008. Vol. 68, N 8. P. 2661-2670.
29. Ngan RK, Lau WH, Yip TT, Cho WC, Cheng WW, Lim CK, Wan KK, Chu E, Joab I, Grunewald V, Poon YF, Ho JH. Remarkable application of serum EBV EBV-1 in monitoring response of nasopharyngeal cancer patients to salvage chemotherapy. // Ann NY Acad Sci. 2001. Vol. 945. P. 73-79.
30. Henrique R, Costa VL, Cerveira N, Carvalho AL, Hoque MO, Ribeiro FR, Oliveira J, Teixeira MR, Sidransky D, Jeronimo C. Hypermethylation of Cyclin D2 is associated with loss of mRNA expression and tumor development in prostate cancer. // J Mol Med. 2006. Vol. 84, N 11. P. 911-918.
31. Henrique R, Jeronimo C, Hoque MO, Carvalho AL, Oliveira J, Teixeira MR, Lopes C, Sidransky D. Frequent 14-13-3 promoter methylation in benign and malignant prostate lesions. // DNA Cell Biol. 2005. Vol. 24, N 4. P. 264-269.
32. Ellinger J, von Rücker A, Wernert N, Büttner R, Bastian PJ, Müller SC. Prostate cancer research. Biomarkers as promising options for optimized diagnosis and treatment. // Urologe A. 2008. Vol. 47, N 9. P. 1190-2.
33. Jeronimo C, Bastian PJ, Bjartell A, Carbone GM, Catto JW, Clark SJ, Henrique R, Nelson WG, Shariat SE. Epigenetics in prostate cancer: biologic and clinical relevance. // Eur Urol. 2011. Vol. 60, N 4. P. 753-766.
34. Henrique R, Ribeiro FR, Fonseca D, Hoque MO, Carvalho AL, Costa VL, Pinto M, Oliveira J, Teixeira MR, Sidransky D, Jeronimo C. High promoter methylation levels of APC predict poor prognosis in sextant biopsies from prostate cancer patients. // Clin Cancer Res. 2007. Vol. 13, N 20. P. 6122-6129.
35. Jeronimo C, Henrique R, Hoque MO, Mambo E, Ribeiro FR, Vazrim G, Oliveira J, Teixeira MR, Lopes C, Sidransky D. A quantitative promoter methylation profile of prostate cancer. // Clin Cancer Res. 2004. Vol. 10, N 24. P. 8472-8478.
36. Nonn I, Ananthanarayanan V, Gann PH. Evidence for field cancerization of the prostate. // Prostate. 2009. Vol. 69, N 13. P. 1470-1479.
37. Vener T, Derecho C, Baden J, Wang H, Rajpurohit Y, Skelton J, Mehrotra J, Varde S, Chowdary D, Stallings W, Leibovich B, Robin H, Pelzer A, Schäfer G, Aufrich M, Mannweiler S, Amersdorfer P, Mazumdar A. Development of a multiplexed urine assay for prostate cancer diagnosis. // Clin Chem. 2008. Vol. 54, N 5. P. 874-882.
38. Meyer HA, Ahrens-Fath I, Sommer A, Haendler B. Novel molecular aspects of prostate carcinogenesis. // Biomed Pharmacother. 2004. Vol. 58, N 1. P. 10-6.
39. Aitchison A, Warren A, Neal D, Rabbitts P, et al. RASSF1A promoter methylation is frequently detected in both pre-malignant and non-malignant microdissected prostatic epithelial tissues. // Prostate. 2007. Vol. 67, N 6. P. 638-644.
40. Kropf I, Player A, Tablante A, Taylor-Parker M, Lahti-Domenici J, Fukuoka J, Batra SK, Papadopoulos N, Richards WG, Sugarbaker DJ, Wright RL, Shim J, Stamey TA, Sellers WR, Loda M, Meyerson M, Hruban R, Jen J, Polyak K. Frequent HIN-1 promoter methylation and lack of expression in multiple human tumor types. // Mol Cancer Res. 2004. Vol. 2, N 9. P. 489-494.
41. Liu L, Yoon JH, Dammann R, Pfeifer GP. Frequent hypermethylation of the RASSF1A gene in prostate cancer. // Oncogene. 2002. Vol. 21, N 44. P. 6835-6840.
42. Tozawa K, Akita H, Kawai N, Okamura T, Sasaki S, Hayashi Y, Kohri K. KAI1 expression can be a predictor of stage A prostate cancer progression. // Prostate Cancer Prostat Dis. 2001. Vol. 4, N 3. P. 150-153.
43. Kinoshita H, Shi Y, Sandefur C, Meisner LF, Chang C, Choon A, Reznikoff CR, Bova GS, Friedl A, Jarrard DF. Methylation of the androgen receptor minimal promoter silences transcription in human prostate cancer. // Cancer Res. 2000. Vol. 60, N 13. P. 3623-30.
44. Bastian PJ, Yegnasubramanian S, Palapattu GS, Rogers CG, Lin X, De Marzo AM, Nelson WG. Molecular biomarker in prostate cancer: the role of CpG island hypermethylation. // Eur Urol. 2004. Vol. 46, N 6. P. 698-708.
45. Harden SV, Sanderson H, Goodman SN, Partin AA, Walsh PC, Epstein JI, Sidransky D. Quantitative GSTP1 methylation and the detection of prostate adenocarcinoma in sextant biopsies. // J Natl Cancer Inst. 2003. Vol. 95, N 21. P. 1634-1637.
46. Flori AR, Steinhoff C, Müller M, Seifert HH, Hader C, Engers R, Ackermann R, Schulz WA. Coordinate hypermethylation at specific genes in prostate carcinoma precedes LINE-1 hypomethylation. // Br J Cancer. 2004. Vol. 91, N 5. P. 985-994.
47. Taplin ME, Rajeshkumar B, Halabi S, Werner CP, Woda BA, Picus J, Stadler W, Hayes DF, Kantoff PW, Vogelzang NJ, Small EJ. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. // J Clin Oncol. 2003. Vol. 21, N 14. P. 2673-8.
48. Luo JH. Gene expression alterations in human prostate cancer. // Drugs Today (Barc). 2002. Vol. 38, N 10. P. 713-719.
49. Klezovitch O, Chevillet J, Mirosevich J, Roberts RL, Matusik RJ, Vasioukhin V. Hepsin promotes prostate cancer progression and metastasis. // Cancer Cell. 2004. Vol. 6, N 2. P. 185-95.
50. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. // Science. 2005. Vol. 310, N 5748. P. 644-648.
51. Tomlins SA, Rubin MA, Chinnaiyan AM. Integrative biology of prostate cancer progression. // Annu Rev Pathol. 2006. Vol. 1. P. 243-271.
52. Perner S, Mosquera JM, Demichelis F, Hofer MD, Paris PL, Simko J, Collins C, Bismar TA, Chinnaiyan AM, De Marzo AM, Rubin MA. TMPRSS2-ERG fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion. // Am J Surg Pathol. 2007. Vol. 31, N 6. P. 882-888.
53. Attard G, Clark J, Ambrosino L, Fisher G, Kovacs G, Flohr P, Berney D, Foster CS, Fletcher A, Gerald WL, Moller H, Reuter V, De Bono JS, Scardino P, Cuzick J, Cooper CS. Duplication of the fusion of TMPRSS2 to ERG sequences identifies fatal human prostate cancer. // Oncogene. 2008. Vol. 27, N 3. P. 253-263.

Роль хромогранина А в диагностике рака предстательной железы

The role of chromogranin A in the diagnostics of prostate cancer

A.V. Sivkov, N.G. Keshishev, G.D. Efremov, E.Z. Rabinovich, G.A. Kovchenko

Ultrastructural studies have shown a wide morphological diversity of neuroendocrine cells (NEC), which is correlated with a large number of known secreted into the blood substances, including neuron-specific enolase, chromogranin A (CgA), chromogranin B, bombesin, serotonin, somatostatin, thyroid-stimulating hormone like peptide, parathyroid hormone-related peptide, calcitonin. It is believed that the NEC in varying amounts are always present in prostate cancer (PC). This is due to the large number of endocrine and paracrine cells of the prostate gland compared to any other organ of the genitourinary system. In some cases, prostate cancer completely controlled by neuroendocrine cells, such as small cell PC. The prognostic significance of neuroendocrine differentiation in prostatic malignancy is controversial, but the results of recent studies with markers such as CgA suggest that neuroendocrine differentiation (NED), as reflected by increased tissue expression or blood concentrations of these neuroendocrine secretory products, is associated with a poor prognosis, tumour progression, and androgen independence. One of the most commonly used marker of NED PC is CgA. It is considered that this marker has a high sensitivity and specificity in determining the NED PC. From publications review it is clear that CgA is of high interest for the early detection PC. Also this marker is very promising in detection of aggressive forms of prostate cancer. Along with such standard tests like the PSA level, Gleason score, number of positive cores, NED definition of the tumor may be necessary for the analysis of a comprehensive approach to PC treatment selection.

А.В. Сивков, Н.Г. Кешишев, Г.Д. Ефремов, Э.З. Рабинович, Г.А. Ковченко
ФГБУ "НИИ урологии" Минздрава России

Ультроструктурные исследования показали широкое морфологическое разнообразие нейроэндокринных клеток (НЭК), которое коррелирует с большим количеством известных секретируемых в кровяное русло веществ, в том числе нейрон-специфической энлазы, хромогранина А (ХгА), хромогранина В, бомбезина, серотонина, соматостатина, тиреоид-стимулирующего гормон-подобного пептида, паратиреоидного гормон-связанного пептида, кальцитонина и др. [1]. Некоторые из этих продуктов НЭК были обнаружены и в семенной жидкости. Было высказано предположение, что они регулируют функцию спермы и оказывают влияние на женский половой тракт [2, 3].

Считается, что НЭК в различном количестве всегда присутствует при раке предстательной железы (РПЖ) [4]. Это обусловлено большим числом эндокринно-паракринных клеток в предстательной железе (ПЖ) по сравнению с любым другим органом мочеполовой системы [5]. В некоторых случаях РПЖ полностью представлен нейроэндокринными клетками, например при мелкоклеточной форме, которая встречается редко. Вообще в большинстве случаев под термином нейроэндокринная дифференцировка (НЭД) РПЖ подразумевается присутствие рассеянных клеток по всей железе НЭК, ко-

торые располагаются одиночно или небольшими скоплениями. Около 5 – 10 % опухолей ПЖ имеют довольно обширное мультифокальное распространение НЭК.

ХгА – один из наиболее часто используемых маркеров НЭД РПЖ, который, как принято считать, обладает высокой чувствительностью и специфичностью при ее определении. Он является представителем гликопротеинов – кислых секреторных белков. Продуцирование и накопление ХгА происходит в секреторных гранулах НЭК [6]. Тем не менее его функция окончательно не установлена [7]. Считается, что ХгА может иметь внеклеточную биологическую активность и действовать как аутокринно-паракринный регулятор в секреторных процессах, а кроме того, может модулировать процессинг гормональных пептидов, потому что в нем имеется несколько двухосновных участков, которые, возможно, служат конкурентоспособными основаниями для протеолитических ферментов [7].

Kadmon D. et al. представили работу, в которой указали на то, что ХгА – это основной нейроэндокринный белок, в 48 % продуцируемый метастатическими опухолями [8]. Позже были опубликованы работы, где определение данного маркера в крови больного РПЖ указывает на НЭД не только метастатической опухоли, но и первичного РПЖ [9]. Не-

которые авторы утверждают, что ХгА – это независимый прогностический маркер в клиническом стадировании РПЖ [10], в то время как другие не согласны с данным утверждением [11]. Повышение в сыворотке крови ХгА чаще встречается у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы (КРПЖ). Кроме того, существует достоверная корреляция между экспрессией нейроэндокринных маркеров и отдаленными метастазами [12]. Пациенты с РПЖ с высоким уровнем ХгА имеют достоверно худший прогноз, по сравнению с теми больными, у которых НЭД опухоли не выявляется [12].

Angelsen A. et al. выявили корреляцию между количеством данного маркера в НЭК и сывороточным ХгА у мужчин с РПЖ, где повышение тканевого ХгА, соответственно, сопровождалось повышением сывороточного [13].

В работе Arpetecchia M. et al., в которую авторы включили данные 486 пациентов, было проведено исследование, демонстрирующее корреляцию хромогранина А, ПСА и сумму баллов по шкале Глисона в сыворотке крови у пациентов с нематастатическим РПЖ. Авторы отметили, что уровень сывороточного ХгА достоверно не коррелировал с ПСА ($p = 0,44$) и рТ-стадией ($p = 0,89$), однако его увеличение наблюдалось при росте суммы баллов по шкале Глисона: при $Gl < 7$ увеличение уровня ХгА отмечено 25,5% больных, при $Gl > 7$ – у 31,4%. Таким образом, уровень этого маркера коррелировал с ростом суммы баллов и, возможно, с агрессивностью РПЖ. Определение ХгА перед выбором лечения может существенно дополнять диагностические данные в прогнозировании более агрессивного течения заболевания [14]. Tarján M. провел исследование, в которое вошло 40 пациентов в равных пропорциях с метастатическим и нематастатическим РПЖ. Во всех 40 случаях проводился иммуногистохимический анализ ХгА при пе-

рсмотре гистологического материала. Его повышение было выявлено в 14 из 20 случаев РПЖ с метастазами (78 %). Интересен факт, что при нематастатическом РПЖ экспрессии хромогранина А ни в одном случае выявлено не было. По итогам работы было сделано заключение, что НЭД опухоли ПЖ, очевидно, является признаком агрессивного и неблагоприятного течения заболевания [15]. В исследовании Wu J. et al. осуществлялся мониторинг динамики роста уровня маркера в крови 14 пациентов с КРПЖ. Повышение уровня ХгА на ранних этапах гормонального лечения наблюдалось у 10 пациентов (71 %), в то время как уровень общего ПСА оставался ниже 10 нг/мл. Таким образом, данный хромогранин можно отнести к раннему маркеру КРПЖ [16].

В другом исследовании, проводимом Chuang C. et al. с октября 1998 года по январь 2003 года, участие принимали 90 пациентов с локализованным ($n = 20$) и метастатическим ($n = 70$) РПЖ. Все пациенты получали андроген-депривационную терапию. Уровень ПСА и ХгА определялся перед лечением и каждые три месяца во время проводимого гормонального лечения. Средний период наблюдения составил 35 месяцев. У 36 пациентов (46,2 %) во время лечения уровень ПСА не поднимался выше 4 нг/мл, а уровень ХгА составил менее 84,6 нг/мл при норме до 100 нг/мл в данной лаборатории. У 17 пациентов (21,8 %) уровень ПСА также не поднимался, однако уровень ХгА прогрессивно увеличивался. У остальных 25 человек (32 %) развилась резистентность к проводимой гормональной терапии, у 17 мужчин наблюдался прогрессивный подъем уровня ХгА (более 100 нг/мл), предшествовавший подъему ПСА в среднем на десять месяцев. Следовательно, ХгА может на ранних этапах указывать на неэффективность гормональной терапии, в то время как уровень ПСА сохраняется на низком уровне [17].

Cabrespine A. et al. для определения НЭД опухоли у 39 пациентов оценивали уровень данного маркера в динамике до и во время проводимого гормонального лечения. Повышение уровня ХгА было выявлено в 45 % случаев, хотя достоверной корреляции между его уровнем и уровнем ПСА не обнаружено. При этом корреляция между повышенным хромогранин А и снижением эффективности в ответ на гормональную терапию наблюдалась в 25 % случаев. По итогам работы авторы пришли к заключению, что этот маркер позволяет на ранних этапах заподозрить КРПЖ [18]. Восан E. et al. в своем труде указывают на то, что с ростом суммы баллов по шкале Глисона повышается и уровень ХгА. [19].

При десятилетнем наблюдении за 140 пациентами, которым была выполнена радикальная простатэктомия с лимфодиссекцией и в последующем иммуногистохимический анализ ХгА, Quek M.L. et al. пришли к выводу, что предоперационный ПСА и патогистологическое стадирование достоверно не коррелировали с десятилетней выживаемостью пациентов, в то время как НЭД опухоли наряду с наличием метастазов в лимфатических узлах достоверно сопровождалась более низкой выживаемостью [20].

Также крупное исследование было проведено Alessandro S., где автор указал на то, что определение предоперационного сывороточного ХгА может выступать в качестве независимого прогностического маркера раннего биохимического рецидивирования РПЖ после радикальной простатэктомии. В этом исследовании принимали участие 264 пациента с нематастатическим РПЖ, которым выполнялась радикальная простатэктомия. До операции всем больным определялся уровень ПСА и ХгА. В послеоперационном периоде биохимическая прогрессия отмечалась у 19,4% пациентов с уровнем ХгА ≤ 90 нг/мл, а у пациентов с уровнем >90 нг/мл прогрессия наблюдалась в 64,7 % случаев [21].

В другом исследовании проводилось сравнение уровня сывороточного ХгА у 57 пациентов с верифицированным РПЖ в различных стадиях опухолевого процесса и у 22 пациентов без РПЖ. Его медиана была достоверно выше у пациентов с РПЖ ($p = 0,0271$), а уровень ХгА коррелировал со стадией РПЖ [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, из представленного обзора становится ясно, что повышение хромогранина А имеет высокую ценность для определения НЭД РПЖ. Однако оно встречается не только при РПЖ. Данные литературы говорят о том, что на

уровень сывороточного ХгА влияют также другие заболевания или принимаемые медикаменты, поэтому он должен интерпретироваться с осторожностью у пациентов со сниженной функцией почек, с язвенным поражением пищеварительного тракта и при лечении омепразолом, при параганглиоме, карциноидных опухолях, опухолях из островковых клеток поджелудочной железы, аденомах паращитовидной железы и гипофиза, при мелкоклеточном раке легкого. Данные процессы могут вызывать повышение уровня маркера в крови, давая ложноположительный результат [23]. Некоторые авторы указывают и на другие факторы, влияющие на уровень сывороточного ХгА, среди которых - лечение

H2-гистаминоблокаторами, хронический атрофический гастрит, ревматоидный артрит, язвенный колит, болезнь Крона, артериальная гипертензия [24].

В результате изучения существующей литературы становится ясно, что данный маркер представляет высокий интерес для раннего выявления КРРПЖ. Также при помощи ХгА достаточно перспективно обнаружение наиболее агрессивных форм РПЖ. Наряду с такими стандартными тестами, как уровень ПСА, сумма баллов по шкале Глисона, количество позитивных столбиков, определение НЭД опухоли может стать необходимым анализом для комплексного подхода к выбору тактики лечения РПЖ. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, скрининг, метастазирование, нейроэндокринные клетки, нейроэндокринная дифференцировка, хромогранин А.

Keywords: prostate cancer, screening metastasis, neuroendocrine cells, neuroendocrine differentiation, chromogranin A.

ЛИТЕРАТУРА

- Hansson J., Abrahamsson P.A. Neuroendocrine pathogenesis in adenocarcinoma of the prostate. // *Ann Oncol.*, 2001. Vol. 12. № 2. P. 145 - 152.
- Abdul M., Anezinis P.E., Logothetis C.J., Hoosein N.M. Growth inhibition of human prostatic carcinoma cell lines by serotonin antagonists. // *Anticancer Res.*, 1994 Vol. 14. P. 1215 - 1220.
- Dizeyi N., Bjartell A., Nilsson E., Hansson J., Gadaleanu V., Cross N., Abrahamsson P.A. Expression of serotonin receptors and role of serotonin in human prostate cancer tissue and cell lines. // *Prostate*, 2004. Vol. 59. P. 328 - 336.
- Abrahamsson P.A., Wadstrom L.B., Alumets J., Falkmer S., Grimelius L. Peptide-hormone- and serotonin-immunoreactive tumour cells in carcinoma of the prostate. // *Pathol Res Pract.*, 1987. Vol. 182. P. 298 - 307.
- Di Sant A.A. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma // *Hum. Pathol.*, 1992. Vol. 23. P. 287 - 296.
- Sciarra A., Cardi A., Dattilo C. New perspective in the management of neuroendocrine differentiation in prostate adenocarcinoma. // *Int J Clin Pract.*, 2006. Vol. 60. № 4. P. 462 - 470.
- Huttner W.B., Gerdes H.H., Rosa P. The granin (chromogranin/secretogranin) family // *TIBS*, 1991. Vol. 16. P. 27 - 30.
- Kadmon D., Thompson T.C., Lynch G.R., Scardino P.T. Elevated plasma chromogranin A concentrations in prostatic carcinoma. // *J Urol.*, 1991. Vol. 146. № 2. P. 358 - 361.
- Ischia R., Hobisch A., Bauer R., Weiss U., Gasser R.W., Horninger W., Bartsch G., JrFuchs D., Bartsch G., Winkler H., Klocker H., Fischer-Colbrie R., Culig Z. Elevated levels of serum secretoneurin in patients with therapy resistant carcinoma of prostate. // *Urol.*, 2000. Vol. 163, № 4. P. 1161 - 1165.
- Ferrero-Pois M., Hersant A.M., Pecking A., Brésard-Leroy M., Pichon M.F. Serum chromogranin A in advanced prostate cancer. // *BJU Int.*, 2001. Vol. 88, № 7. P. 790 - 796.
- Sciarra A., Voria G., Monti S. Clinical understaging in patients with prostate adenocarcinoma submitted to radical prostatectomy: predictive value of serum Chromogranin A // *Prostate*, 2004. Vol. 58, № 4. P. 421 - 428.
- Fracalanza S., Prayer-Galetti T., Pinto F., Navaglia F., Sacco E., Ciaccia M., Plebani M., Pagano F., Basso D. Plasma neuroendocrine markers in patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma // *J Urol.*, 1996. Vol. 155, № 4. P. 1340 - 1343.
- Angelsen A., Syversen U., Stridsberg M. Use of neuroendocrine serum markers in the follow-up of patients with cancer of the prostate. // *Prostate*, 1997. Vol. 31, № 2. P. 110 - 117.
- Appetecchia M., Meçule A., Pasimeni G., Iannucci C.V., De Carli P., Baldelli R., Barnabei A., Cigliana G., Sperduti I., Gallucci M. Incidence of high chromogranin A serum levels in patients with non metastatic prostate adenocarcinoma // *J Exp Clin Cancer Res.*, 2010. Vol. 29. P. 166.
- Tarján M. Prognostic significance of focal neuroendocrine differentiation in prostate cancer: Cases with autopsy-verified cause of death // *Indian J Urol.*, 2010. Vol. 26, № 1. P. 41 - 45.
- Wu J.T., Astill M.E., Liu G.H. Serum chromogranin A: early detection of hormonal resistance in prostate cancer patients. // *J Clin Lab Anal.*, 1998. Vol. 12, № 1. P. 20 - 25.
- Chuang C.K., Wu T.L., Tsao K.C. Elevated serum chromogranin A precedes prostate-specific antigen elevation and predicts failure of androgen deprivation therapy in patients with advanced prostate cancer. // *J Formos Med Assoc.*, 2003. Vol. 102, № 7. P. 480 - 485.
- Cabrespine A., Guy L., Gachon F., Curé H., Chollet P., Bay J.O. Circulating chromogranin a and hormone refractory prostate cancer chemotherapy. // *J Urol.*, 2006. Vol. 175, № 4. P. 1347 - 1352.
- Bocan E.V., Mederle O., Sarb S., Mincliu R., Agapie D., Raica M. Correlation between histopathological form and the degree of neuroendocrine differentiations in prostate cancer. // *Rom J Morphol Embryol*, 2012. Vol. 52, № 4. P. 1215 - 1218.
- Quek M.L., Daneshmand S., Rodrigo S., Cai J., Dorff T.B., Groshen S., Skinner D.G., Lieskovsky G., Pinski J. Prognostic significance of neuroendocrine expression in lymph node-positive prostate cancer. // *Urology*, 2006. Jun. Vol. 67, № 6. P. 1247 - 1252.
- Alessandro S., Vincenzo G., Maria A.G., Stefano S., Alessandro G., Salvatore M., Vincenzo T., Franco D.S. Chromogranin A and biochemical progression-free survival in prostate adenocarcinomas submitted to radical prostatectomy. // *Endocr Relat Cancer*, 2007. Sep. Vol. 14, № 3. P. 625 - 632.
- Sugimoto S., Yamaguchi K., Yoshikawa T., Hachiya T., Kawata N., Yoshida T., Takahashi S. Implications of circulating chromogranin A in prostate cancer. Hirano D, Minei S, // *Scand J Urol Nephrol*, 2007. Vol. 41, № 4. P. 297 - 301.
- Cussenot O., Villette J.M., Cochand-Priollet B. Evaluation and clinical value of neuroendocrine differentiation in human prostatic tumors. // *Prostate Suppl.*, 1998. Vol. 8. P. 43 - 51.
- Glinicki P., Jeske W. Chromogranin A (CgA) - the influence of various factors in vivo and in vitro, and existing disorders on it's concentration in blood. // *Endokrynol Pol.*, 2012. Vol. 62 P. 25 - 28.

Острый эпидидимит: медицинские и социальные аспекты. Современные возможности патогенетической терапии

Acute epididymitis: medical and social aspects.
Modern possibilities of pathogenetic therapy

I.S. Shormanov, M.M. Vorchalov, A.I. Ryzhkov

Acute epididymitis – one of the most common urological disease in men at any age. With a number of serious complications, leading eventually to the development of infertility, epididymitis is a fairly serious health and socio-economic problem.

This literature review covers the epidemiology, etiology and pathogenesis. Etiological agents in young people are agents of urogenital infections, and in older adults - a Gram-negative intestinal flora. In the pathogenesis of dominant intracanalicular pathway. We also show the negative impact of acute epididymitis change tissue hemodynamics, immunoreactivity of the body and on the reproductive function in men, explained the mechanism of autoimmune infertility. In addition, modern approaches to the treatment of acute epididymitis, which is the basis of antibiotic therapy with the possibilities of physical therapy action and local treatment. In the case of complicated forms of epididymitis exhibited indications for surgical treatment. The report identified the theoretical and clinical conditions of hyperbaric oxygenation (HBO) in the complex treatment of acute epididymitis. The analysis of the current literature with main effects of HBO (bactericidal and bacteriostatic effects, immunostimulation, improving microcirculation) indicates a high efficiency of the method and can recommend it for widespread introduction into clinical practice in acute epididymitis.

И.С. Шорманов, М.М. Ворчалов, А.И. Рыжков
Ярославская государственная медицинская академия,
кафедра урологии

Острый эпидидимит – инфекционно-воспалительное заболевание придатка яичка, продолжающееся менее 6 недель [1, 2]. В некоторых случаях в воспалительный процесс наряду с придатком вовлекается яичко, и тогда речь идет об эпидидимоорхите [1].

В структуре экстренной урологической заболеваемости доля острого эпидидимита составляет от 4,6 до 10,2% [3, 4].

По результатам исследований, проведенных в США, острый эпидидимит – пятое по частоте встречаемости урологическое заболевание для мужчин в возрасте от 18 до 50 лет [5]. При этом ежегодно в медицинские учреждения США обращается более 600 000 мужчин, страдающих острым эпидидимитом [6].

Большинство авторов сходятся во мнении, что наиболее часто (до 80% случаев) острым эпидидимитом заболевают мужчины в возрасте от 20 до 40 лет [3]. Средний возраст больных острым эпидидимитом, по данным исследования, проведенного в Лондоне, составляет 28 лет [7].

Kaver SR с соавт. (1990), основава-

ясь на анализе 121 истории болезни, приводит другие данные. Распределение пациентов с острым эпидидимитом по возрасту в их исследовании носило бимодальный характер, а пики заболеваемости приходились на возраст с 16 до 30 лет и с 51 до 70 лет [8].

У лиц, не достигших половой зрелости, острый эпидидимит встречается значительно реже. По данным исследования, выполненного в Израиле, ежегодная заболеваемость эпидидимитом у мальчиков от 2 до 13 лет составляет 1,2 на 1000 человек. При этом, чаще всего он возникает как реакция на системные воспалительные заболевания и имеет доброкачественное течение [9].

Заболевание преимущественно носит односторонний характер [10, 11], двусторонний процесс наблюдается у 9% больных [12]. Распространение воспалительного процесса на яичко с развитием острого эпидидимоорхита наблюдается, по данным различных авторов, в 10-58% случаев [3, 8].

Оперативному лечению, ассоциированному, как правило, с развитием гнойно-деструктивных форм заболевания (наиболее часто – абсцесс придатка) подвергаются от 10 до 20%

пациентов острым эпидидимитом [13].

У 15% пациентов в результате перенесенного острого воспаления формируется хронический воспалительный процесс в придатке яичка, который в свою очередь является причиной склеротических, дистрофических изменений в нём, нарушения проходимости семявыносящих протоков, ведущих к развитию обструктивного бесплодия [3, 14]. Частота развития бесплодия после перенесенного орхоэпидидимита составляет 20-35% при одностороннем поражении и 80-87% при двустороннем процессе [15].

ЭТИОЛОГИЯ

Исторически, большинство случаев заболеваемости острым эпидидимитом у мужчин репродуктивного возраста считали идиопатическими, полагая, что причиной является рефлюкс стерильной мочи в семявыносящий проток во время форсированного выдавливания мочи через закрытый наружный сфинктер уретры. Graves RS и Engel WJ (1950) [16] даже смоделировали данное состояние на собаках, подтвердив эту теорию. Однако, в последующем было показано, что такое форсированное мочеиспускание имеет место менее чем у 10% пациентов. Кроме этого, было установлено, что при рефлюксе стерильной мочи ни пиурия, ни уретрит развиваться не могут, вместе с тем данные симптомы присутствуют у большинства молодых пациентов с эпидидимитом [17].

Результаты исследований последних лет показали, что у молодых мужчин в возрасте до 35 лет, эпидидимит и орхоэпидидимит чаще всего вызывают возбудители инфекций, передаваемых половым путем, такие как *Chlamydia trachomatis* или *Neisseria gonorrhoeae*, в то время как у пожилых пациентов эпидидимит обычно вызван грамотрицательной

кишечной флорой. [2, 18].

У мужчин старшей возрастной группы частыми возбудителями эпидидимита становятся микроорганизмы, обнаруживаемые в моче. Причиной этому являются обструктивные заболевания нижних мочевых путей – стриктуры уретры, обструкция шейки мочевого пузыря, доброкачественная гиперплазия предстательной железы. При этих заболеваниях неполное опорожнение мочевого пузыря, повышение давления в задней уретре во время мочеиспускания способствуют рефлюксам инфицированной мочи в семявыносящий проток и развитию эпидидимита [1]. Наиболее часто этиологическим фактором в этой возрастной группе является *Escherichia coli*, ее выявляют у 32%-55% пациентов с острым эпидидимитом, встречаются и другие уропатогены – *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* [1, 2, 18]. В исследовании Миронова В. Н. (2003), в результате использования бактериоскопических, бактериологических методов исследования и ПЦР – диагностики, этиологический агент острого эпидидимита удалось выявить у 75% обследованных больных. При этом у мужчин моложе 45 лет преимущественное значение в этиологии острого эпидидимита имели инфекционные агенты, передающиеся половым путем (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* и др.), в 25% случаев обнаруживалась условно-патогенная микрофлора, а у подавляющего большинства больных наблюдалось сочетание двух вышеуказанных видов микроорганизмов. У пациентов старшей возрастной группы выявляется как сапрофитная микрофлора в виде стафилококков (*Staphylococcus epidermalis*, *Staphylococcus saprophyticus*), так и грамотрицательная условно-патогенная микрофлора [3, 19].

Схожие данные были получены в исследовании Разиной С. Е. (2010) –

возбудители инфекции передающихся половым путем (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis*), являлись этиологическим фактором острого эпидидимита в 43,2% наблюдений (преимущественно в возрастной группе до 35 лет). У больных старше 35 лет этиологическая структура острого эпидидимита была иной – *E. coli* (34,9%), *Proteus mirabilis* и *Staphylococcus spp.* (по 27,9%) [2].

При остром эпидидимите у пациентов в возрасте моложе 40 лет *U. urealyticum* обнаруживается в 15% наблюдений, однако клиническое значение данного микроорганизма в настоящее время остается неопределенным, так как *U. urealyticum* выявляются у значительного количества здоровых лиц [20].

В последнее десятилетие активно изучается роль *M. genitalium* в развитии воспалительных урогенитальных заболеваний лиц обоего пола, но убедительные доказательства получены лишь о причастности микроорганизма к негонококковому уретриту у мужчин [21]. Инфекционный эпидидимит может также развиваться как результат различных медицинских манипуляций и хирургических вмешательств на мочевых путях, таких как катетеризация мочевого пузыря, постоянное трансуретральное дренирование, цистоскопия, хирургические операции на предстательной железе [1].

По данным отечественных исследований острый эпидидимит осложняет течение 1,8-7,8% трансуретральных оперативных вмешательств, при этом, если имеет место цистостомический дренаж или до операции выполнялась катетеризация мочевого пузыря, то частота осложнения возрастает до 19% [22].

ПАТОГЕНЕЗ

Описано 4 возможных пути попадания инфекционных агентов в

придаток яичка: 1) гематогенный (развитию эпидидимита предшествует ангина, гайморит, фурункулез, сепсис и другие инфекционные состояния); 2) лимфогенный; 3) каналикулярный – по семявыносящему протоку; 4) секреторный – эпидидимиту предшествует орхит (этот путь типичен для вирусной природы заболевания). Большинство авторов указывают на то, что наиболее частым является каналикулярный путь [12].

О преобладании каналикулярного пути распространения инфекции свидетельствуют и клинические наблюдения: при эпидидимоорхите, в первую очередь, всегда поражается придаток яичка, а деструктивные изменения чаще возникают в хвосте придатка, чем в головке [23].

Примерно 10% случаев воспаления придатка яичка относятся к посттравматическому эпидидимиту, который развивается на фоне травмы органов мошонки, чаще осложненной разрывом яичка, инфарктом тестикулярной паренхимы или интратестикулярной гематомой, а также после оперативных вмешательств на яичке и придатке [21]

Морфологические изменения в начальной стадии острого эпидидимита представлены инфильтрацией межуточной ткани придатка, отеком и утолщением его оболочки, скоплением в просвете придатка серозного экссудата [21, 24].

Частым и закономерным осложнением острого эпидидимита является развитие орхита, что обусловлено, как непосредственным распространением воспалительного процесса в сторону яичка перивазальным и интерстициальным путем, так и опосредовано, в силу механических факторов – нарушения кровообращения, лимфообращения, компрессии яичка, стаза и гипертензии в протоках и семенных канальцах. При этом в яичке происходят аналогичные изменения – инфильтрация стромы лейкоцитами, скопление экссудата в

канальцах, утолщение белочной оболочки [21, 24, 25].

При прогрессировании заболевания процесс переходит в гнойную форму с образованием микроабсцессов, абсцесса придатка яичка, либо интратестикулярного абсцесса, которые осложняют течение острого эпидидимита у в 3-8% больных [26]. Ограниченные абсцессы могут заканчиваться самоизлечением с исходом в рубцевание или обызвествление, но чаще приводят к очаговому или диффузному склерозу яичка или придатка. Воспалительный процесс в придатке может заканчиваться облитерацией протока придатка, что при двустороннем процессе становится причиной бесплодия [21, 24, 25].

Определенную роль в патогенезе острого эпидидимита играют транзиторные иммунные нарушения [27]. В литературе представлены различные данные о характере иммунных изменений у больных острым эпидидимитом, нередко носящие противоречивый характер.

В исследовании Бориса Ю. Б. с соавт. (1996) иммунный статус пациентов с острым эпидидимитом оценивался, как на остроте воспалительного процесса (1-е сутки после начала заболевания), так и при затихании воспалительного процесса на фоне успешной терапии. При этом установлено, что для «пика» острого воспалительного процесса характерно уменьшение уровня Т-лимфоцитов, при увеличенном относительном количестве Т-хелперов и сниженном уровне Т-супрессоров, а так же высокое соотношение CD4+/CD8+, количество В-лимфоцитов остается без изменений. При затихании острого воспалительного процесса наблюдается низкое содержание Т-лимфоцитов, увеличивается количество Т-супрессоров, уменьшается уровень Т-хелперов, соотношение CD4+/CD8+ ниже, чем в остром периоде, нарастает количе-

ство В-клеток. Со стороны гуморального иммунитета и фагоцитоза, выявлено возрастание количества IgG и увеличение показателей фагоцитоза на фоне затихания острого воспалительного процесса, что оказывает благоприятное влияние на течение [27].

Братчиков О.И. и соавт. (2000) в своем исследовании указывают на важную роль аутоиммунной перестройки в патогенезе острого эпидидимита – в крови больных появляются спермальные агглютинирующие антитела, относящиеся к классу IgG и IgM, а также иммуномобилизирующие антитела, связывающие С3 компонент комплемента [28].

Алчинбаев М.К. с соавт. (2005) оценили возможность использования иммунологических показателей для прогнозирования течения воспалительного процесса. Состояние клеточного звена иммунитета авторы расценили как транзиторный иммунодефицит, который характеризуется низким уровнем Т-лимфоцитов, почти двукратным уменьшением хелперной субпопуляции с относительно стабильным содержанием CD8+. Повреждение гематотестикулярного барьера осложняет течение острого эпидидимита аутоиммунным орхитом с бурным возрастанием субпопуляции CD16+, CD56+, идентифицируемых как «натуральные киллеры» (NK-клетки) до 38,9±4,1%. На основании этого авторы делают вывод, что обнаружение более 15% CD16+, CD56+ у больных острым эпидидимитом свидетельствует о вовлечении в воспалительный процесс яичка. При переходе из серозного воспаления в гнойное авторы отметили дефектность фагоцитоза, опосредованную иммуноглобулиновыми и комплементарными рецепторами – уровень экспрессии к Fc-фрагменту IgG достигал 86%, а к комплементу – 60% [29].

Развитие и прогрессирование ■

острого эпидидимита сопровождается нарушениями органного кровотока, как в придатке, так и в яичке.

Абоев З.А. (2001) при доплерографии сосудов яичек у больных острым эпидидимитом выявил увеличение показателей кровотока в артериях яичка на стороне поражения на 40-90% по сравнению с нормой [30]. Схожие данные были получены и в ряде других исследований, что позволило считать усиление кровотока важным критерием диагностики острого эпидидимита [1-31].

Brown J.M. с соавт. (1995) показали, что для острого эпидидимоорхита характерно увеличение пиковой систолической скорости кровотока в сосудах яичка и его придатка свыше 15 см/сек, что значительно превышает показатели в органах мошонки на контралатеральной стороне. В связи с этим, автор рекомендует в качестве дополнительного критерия наличия острого воспаления органов мошонки использовать отношение пиковой систолической скорости кровотока на пораженной стороне к аналогичному показателю контралатеральной стороны. По данным автора, в случае развития острого воспаления в придатке яичка данный показатель будет равен или больше 1,7 а для яичка равен или больше 1,9. При этом, в данном исследовании не было отмечено изменений индекса резистентности по сравнению с контрольной группой [32].

Тем не менее, в другом исследовании, выполненном Wilbert D.M. с соавт (1993) сообщается, что более чем в половине случаев при эпидидимоорхите индекс резистентности был ниже 0,5, в то время как у здоровых добровольцев этот показатель редко составляет менее 0,5. Однако в этом же исследовании у 3 пациентов с эпидидимитом не было значимых изменений кровотока [33].

Тяжелый эпидидимит может проводить к ишемии ткани яичек,

как за счет вовлечения в воспалительный процесс ткани яичка, а так за счет сдавления кровеносных сосудов яичка отечной тканью придатка [26].

Влияние перенесенного острого эпидидимита на репродуктивную функцию мужчин

Придаток яичка представляет собой важный репродуктивный орган, обеспечивающий конечную функциональную полноту спермы, необходимую для оплодотворения [34]. Роль придатка яичка в обеспечении мужской фертильности определяется, в частности, такими функциями как транспортная, резервуарная, секреторная и функция дозревания сперматозоидов [35].

Частота развития бесплодия после перенесенного орхоэпидидимита по данным Кузьмина М. Д (2002) составляет 20-35% при одностороннем поражении и 80-87% при двустороннем процессе [15].

В исследовании Калининой С. Н. (1991), получены другие данные, согласно которым частота развития бесплодия после перенесенного эпидидимита достигает 72-76,6% [11].

Наиболее часто бесплодие после перенесенного острого эпидидимита носит экскреторный обструктивный характер, связанный с обструкцией протока придатка и составляет 10,5% всех случаев мужского бесплодия [10].

Однако патогенез нарушения сперматогенеза при эпидидимите изучен недостаточно [36]. В ряде случаев, причины infertility идентифицируются довольно легко, однако примерно в 30 – 50% случаев определение этиологического фактора оказывается весьма затруднительным или невозможным [37].

Наличие патоспермии, сохраняющейся в течение длительного времени после перенесенного острого эпидидимита, было продемонстрировано в ряде исследований.

Шаповал В. И. с соавт., (1990) изучали параметры эякулята спустя 3 месяца после лечения острого эпидидимоорхита, при этом средний объем эякулята составил 3,3 мл., нормоспермия отмечалась у 36,3% больных, олигоспермия первой степени - у 22,8%, третьей степени - у 13,7% пациентов. Аспермии и азооспермии не отмечалось [38].

По данным Ухалы М.И. с соавт., (1990) на 12-е сутки от начала заболевания, в анализах эякулята больных, леченных консервативно и оперативно, наблюдается снижение общего количества сперматозоидов и увеличение числа патологических форм (до 60-70%). Через 6 месяцев у больных, пролеченных консервативно, олигозооспермия и патозооспермия сохранились у 67%, а через год у 54%. В группе больных, где было использовано оперативное лечение, эти показатели оставались у 12% и 6% соответственно [39].

Богомольный Н.Г. и Бучуменский В.Б. (1990), изучая показатели эякулята у больных острым эпидидимитом, отметили следующие изменения: увеличение количества патологических форм сперматозоидов ($43,5 \pm 1,99\%$) и клеток сперматогенеза ($21,4 \pm 6,7\%$), пиоспермию ($16,8 \pm 1,37$ лейкоцитов в поле зрения). Кроме этого авторы выявили снижение в эякуляте содержания калия, натрия, магния и, особенно, кальция и цинка, что, по их мнению, свидетельствует как об энергетических нарушениях, так и об угнетении андрогенной функции. При цито- и кариометрическом исследовании выявлено значительное уменьшение площади головки сперматозоидов ($8,24 \pm 0,24$ мкм²) и ее ядра ($4,69 \pm 0,07$ мкм²), снижение интегральной оптической плотности головки сперматозоида ($p < 0,001$), что свидетельствует об уменьшении содержания ДНК в ядре [40].

Влияние инфекции половых органов у мужчин на физиологию репродуктивных процессов можно

объяснить следующим: 1) прямое и опосредованное действие инфекционного агента на сперматозоиды; 2) нарушение секреции половых желез оказывает косвенное влияние на функциональное состояние сперматозоидов; 3) воспаление и последующий склероз в тканях, где формируются или перемещаются сперматозоиды; 4) иммунологические реакции, угнетающие фертильность [12, 41].

В последнее время большое внимание уделяется аутоиммунному механизму развития бесплодия при остром эпидидимите. Решающим фактором в данном случае является распространение воспалительного процесса на яичко и нарушение целостности гематотестикулярного барьера, морфологическим субстратом которого является совокупность структур, располагающихся между просветом капилляров и просветом семенных канальцев. Нарушение целостности указанного барьера открывает доступ иммунокомпетентных клеток к аутоантигенам развивающихся сперматогенных клеток, что ведет к сенсibilизации и выработке антиспермальных антител с последующим переносом аутоиммунного процесса на контрлатеральный орган и развитием аутоиммунного орхита [42].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО ЭПИДИДИМИТА.

Базисом лечения острого эпидидимита и эпидидимоорхита является антибактериальная терапия. Выбор антибактериального препарата для лечения воспалительных процессов в органах мошонки зависит от степени его проникновения в паренхиму яичка и придатка, а также от эмпирических представлений о причинном микроорганизме, вызвавшем заболевание в каждом конкретном случае [1].

Европейская ассоциация урологов рекомендует фторхинолоны в качестве препаратов выбора для лечения острого эпидидимита. При этом преимущество предлагается отдавать фторхинолонам, действующим на *S. trachomatis* (например, офлоксацин, левофлоксацин), благодаря их широкому спектру активности и хорошему проникновению в ткани мочеполовой системы. При выявлении в качестве возбудителя *S. trachomatis* терапию также необходимо продолжать доксициклином в дозе 200 мг/сут, при этом общая длительность лечения должна составлять минимум 2 нед. В качестве альтернативных препаратов могут применяться макролиды (степень рекомендаций С) [43].

Исследования Разиной С. Е. (2010) также указывают на целесообразность применения современных фторхинолонов – офлоксацина и левофлоксацина, клиническая эффективность которых в лечении больных острым эпидидимитом составляет 89,8% и 91,9%; микробиологическая — 88,0% и 90,6% соответственно. При этом показано, что в условиях острого воспаления придатка яичка повышается биодоступность данных препаратов - для офлоксацина в 1,25, а для левофлоксацина в 1,32 раза [2].

Наряду с антибактериальной терапией применяют комплекс других лечебных воздействий. Обязательным является придание мошонке возвышенного фиксированного положения, соблюдение постельного режима [20]. Многие авторы высказываются о целесообразности местного применения холода (холодные компрессы, лед), что позволяет уменьшить выраженность местной воспалительной реакции [1].

Для лечения острого эпидидимита в отечественной литературе широко рекомендовалась новокаиновая блокада семенного канатика, часто в сочетании с местным введением антибактериальных препаратов. Дан-

ная методика позволяла купировать болевой синдром, подвести антибактериальные препараты непосредственно к воспалительному очагу и выполнялась 2-3 раза за курс лечения с интервалом в 2-3 дня [21, 24].

Не всегда удовлетворительные результаты лечения острого эпидидимита при антибактериальной терапии, в виде частого перехода заболевания в хроническую форму, образования длительно нерассасывающихся инфильтратов и развития рубцово-спаечных изменений, приводящих в последующем к нарушению фертильности, побудили ряд авторов предлагать и исследовать дополнительные методики, направленные на улучшение результатов консервативной терапии [44].

Шакир Ф., (2005) использовал для улучшения результатов лечения острого эпидидимита метод непрямого электрохимического окисления крови, который заключается во внутривенном введении 0,06% раствора гипохлорита натрия. В результате, автору удалось добиться снижения частоты оргоуносящих оперативных вмешательств на 11%, что, по его мнению, является показателем высокой эффективности предложенной методики, обусловленной поливалентным действием - дезагрегационным, антикоагулянтным, антигипоксическим, бактерицидным, способностью стимулировать клеточный иммунитет и фагоцитоз [45].

По данным ряда авторов улучшения результатов лечения острого эпидидимита, можно добиться путем включения в состав терапии лазерно-магнитного воздействия на мошонку, которое позволяет сократить длительность острой фазы воспаления более чем в 2 раза, повысить резистентность тканей яичка к вторичной альтерации и корригировать нарушения эндокринного и иммунного статуса [25].

В настоящее время активно изучается возможность использо-

вания фотодинамической терапии в комплексном лечении эпидидимоорхитов. Исследования показали, что данная методика позволяет в два раза эффективней купировать острые воспалительные изменения, что в свою очередь сокращает длительность нахождения больных в стационаре и ведёт к ускорению их социальной реабилитации [46].

Сафаров Ш.А (2007), основываясь на собственных данных об угнетении клеточного и гуморального иммунитета у больных острым эпидидимитом, включал в состав комплексного лечения иммунокорректирующую терапию в виде комбинации наружного низкоинтенсивного лазерного излучения с приемом БАД «Иммуновит». Предложенная методика способствовала более быстрому купированию воспалительного процесса, сокращению срока пребывания больного в стационаре на 2,8 койко-дня, а, при продолжении лечения на амбулаторном этапе, позволяла снизить вероятность рецидива на 11,8% и улучшить показатели спермограммы [47].

Показания к оперативному лечению при развитии острого эпидидимита и его объем до сих пор остаются предметом дискуссии [19].

Существует точка зрения, согласно которой оперативному лечению подлежат все больные острым эпидидимитом вне зависимости от возраста, этиологии и тяжести заболевания. Сторонники такого подхода утверждают, что оперативная тактика позволяет своевременно диагностировать ишемические поражения органов мошонки (перекрут яичка или гидатиды Морганьи), а также дает возможность быстрее купировать воспалительный процесс и сократить сроки пребывания больных в стационаре в 2-3 раза. Изучение авторами отдаленных результатов лечения больных с острым эпидидимитом в сроки от 2 до 4 лет, показало лучшие показатели спермограммы и

эректильной функции у пациентов перенесших оперативное лечение в сравнении с больными, получавшими консервативную терапию [21].

Арбулиев М. Г. с соавт. (2008), на основании собственных исследований, считают целесообразным проведение раннего оперативного лечения только при тяжелой форме заболевания (согласно классификации Федорченко). При этом, тотальный воспалительно-гнойный процесс в придатке является показанием к эпидидимэктомии, ограниченный – к резекции придатка, а некроз яичка или гнойное его расплавление – к орхэктомии. В отсутствии явных признаков деструкции при тяжелой форме заболевания авторы рекомендуют использовать разработанный ими метод насечек, который заключается в нанесении на придаток и белочную оболочку множественных разрезов до 5 мм. Предполагается, что ультразвуковое исследование и визуальный контроль не позволяют выявить мелкие абсцессы, которые в последующем обнаруживаются при гистологическом исследовании, при этом нанесение насечек позволяет вскрыть микроабсцессы и произвести декомпрессию органа, что благоприятно сказывается на течении заболевания [48]. Необходимость проведения ранних малоинвазивных вмешательств (нанесение насечек) при первых признаках перехода процесса в гнойно-деструктивную стадию находит подтверждение в исследованиях Корюкова Д. В. (2010), при этом для выявления очагов деструкции автор рекомендует МРТ [49].

Суммируя изложенное можно констатировать, что в лечении острого эпидидимита на сегодняшний день наибольшее распространение получила консервативно-выжидательная тактика. Она подразумевает консервативную терапию и применение оперативного вмешательства лишь при развитии гнойных осложнений. В то же время не всегда удовлетвори-

тельные результаты консервативной терапии и высокая частота нарушений репродуктивной функции после перенесенного острого эпидидимита повлекли за собой разработку многочисленных методов направленных на улучшение результатов консервативной терапии. На наш взгляд, перспективным в этом направлении является использование гипербарической оксигенации (ГБО).

Теоретические и клинические предпосылки применения ГБО в комплексном лечении острого эпидидимита.

Анализ литературных исследований позволил нам выделить следующие основные эффекты гипербарической оксигенации, которые могут быть использованы при лечении острого эпидидимита:

1. Экспериментально доказано прямое бактериостатическое действие ГБО для *E. coli*, а также таких энтеробактерий, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecalis* при кратковременном воздействии 100% кислорода под давлением 1,2-3 АТА [50, 51].

Данный эффект ГБО большинство исследователей связывают с образованием свободных радикалов или активных форм кислорода, которое значительно увеличивается при увеличении давления кислорода в тканях. Общеизвестно, что бактерии не имеют механизма защиты от свободных радикалов, но степень восприимчивости к их увеличению варьирует от гибели – для анаэробов (бактерицидный эффект), до замедления роста для аэробов (бактериостатический эффект) [52].

2. Усиление механизмов неспецифической защиты – косвенное воздействие на бактерицидные возможности гранулоцитов и макрофагов путем повышения или восстановления нормального давления кислорода в органах поражения.

В исследованиях Hunt ТК с соавт (1984), показано, что парциальное давление кислорода в центре очага инфекционного воспаления значительно снижено и иногда достигает 3 мм РТ, что следует расценивать как гипоксию. Эта гипоксия является следствием как снижения поступления кислорода в ткани за счет уменьшения ее местной перфузии, так и увеличения потребления кислорода в результате развития реакции воспаления [53].

Негативное влияние гипоксии на фагоцитоз было выявлено в ряде исследований. В частности, в исследовании Hohn D.S с соавт. (1976), *in vitro*, культура золотистого стафилококка в присутствии гранулоцитов человека подвергалась давлению кислорода в диапазоне от 0 до 150 мм рт.ст. Снижение бактерицидной активности гранулоцитов было отмечено при снижении давления кислорода до 30 мм рт.ст., при этом оно носило обратимый характер и при нормальных условиях оксигенации восстанавливалось до исходного уровня. Данный феномен автор связывает со снижением синтеза свободных радикалов в гранулоците, которые содержатся в лизосомах и необходимы для разрушения патогена [54].

3. Иммуномодулирующие действие – ряд исследований показали иммуностимулирующее действие ГБО. Такой эффект отмечает Граменицкий А. Б. с соавт. (1996), основываясь на опыте применения ГБО (9-10 сеансов в режиме 1,5 АТА) у 101 больного с сепсисом и 10 здоровых лиц. По данным авторы ГБО увеличивает количество Т-клеток в периферической крови и нормализует уровень В-лимфоцитов. ГБО так же способствует нормализации процессов дифференцировки лимфоцитов и вовлечению в иммунный процесс зрелых Т- и В-лимфоцитов, изменяет функциональную активность иммунокомпетентных клеток, активизирует клеточноопосредованный иммуни-

тет: уменьшается индекс миграции лимфоцитов при стимуляции ФГА, повышается активность факторов гуморального иммунитета. Под влиянием ГБО увеличивается уровень IgG, возрастают титры антител к антигенам возбудителей инфекции [55].

4. Повышение активности антибактериальных препаратов в очаге воспаления – активность таких антибактериальных препаратов как аминогликозиды, некоторые сульфаниламиды, фторхинолоны, ванкомицин и триметоприм снижена в условиях гипоксии и восстанавливается при увеличении давления кислорода в ишемизированных тканях [56].

5. Влияние на мужскую репродуктивную функцию – в литературе представлено малым количеством публикаций, преимущественно посвященных экспериментальным исследованиям на животных моделях.

В исследовании Kolski JM, с соавт. (1998) у самцов крыс моделировали двустороннюю окклюзию семенного канатика, приводящую к ишемии яичка. Гипербарическую оксигенацию проводили в двух вариантах – в последние 90 минут ишемии, и в период реперфузии, а через две недели проводили гистологическое исследование ткани яичка с оценкой толщины сперматогенного эпителия. У животных, получавших ГБО во время ишемии, толщина сперматогенного эпителия была достоверно выше по отношению к группе контроля, но еще выше она была у крыс, получавших ГБО во время реперфузии, что, по мнению авторов, указывает на потенциальную пользу лечения ГБО в клинических ситуациях, связанных с гипоксией яичка [57].

В исследовании Коренькова Д. Г. (2000) изучалась эффективность гипербарической оксигенации в лечении олигозооспермии. Курс лечения включал 5 сеансов гипербарической оксигенации в режимах 1,5-2 АТА,

продолжительностью 60 минут проводимых через день. В результате установлено, что у пациентов с олигозооспермией под влиянием ГБО происходит активация деятельности гипофизарно-тестикулярной системы, возрастает плотность и общее количество сперматозоидов, улучшается их энергетика, усиливаются процессы спермиофагии по отношению к дегенеративным формам спермиев, усиливается биохимическая компонента антиоксидантной защиты [58].

Применению гипербарической оксигенации у больных острым эпидидимитом посвящено исследование Ухаля М. И. с соавт в (1998), где ГБО применялась на 2-е сутки после оперативного вмешательства (рассечение оболочек яичка и их дренирование) у 12 больных с острым эпидидимитом и 4 больных с эпидидимоорхитом. Курс лечения включал 5-6 сеансов, длительностью 40 минут в режиме 1,5-2,2 АТА. В результате проведенного лечения атрофия придатка и яичка развилась только у одного больного (6,2%) с острым эпидидимоорхитом, у двух пациентов через 2 и 6 месяцев после операции наблюдалась олигозооспермия, что, по мнению авторов, свидетельствует о высокой эффективности ГБО и позволяет рекомендовать ее для широкого внедрения в клиническую практику [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературных источников свидетельствует, что острый эпидидимит представляет собой сложную проблему, как социальную, так и медицинскую. Это определяется его высокой распространенностью среди мужчин репродуктивного возраста, негативным влиянием воспалительного процесса в придатке яичка на репродуктивную функцию, а также возможностью развития тяжелых осложнений, которые могут повлечь органоуносящие операции и летальный исход. Неудо-

влетворенность результатами традиционных методов лечения диктует необходимость поиска новых видов воздействия на воспалительный процесс в яичке и его придатке. Этой цели соответствует метод гипербарической оксигенации. Основные эффекты ГБО (противовоспалительный,

иммуностимулирующий) с успехом использованы и показали свою эффективность при лечении различных воспалительных заболеваний в урологии. Вместе с тем, эффективность гипербарической оксигенации в лечении острого эпидидимита была изучена лишь в одной работе с малой

выборкой (16 человек), не позволяющей сделать достоверные выводы. Недостаточная изученность данного вопроса диктует сегодня необходимость в проведении исследования, посвященного возможностям гипербарической оксигенации в лечении острого эпидидимита. ■

Ключевые слова: острый эпидидимит, острый орхоэпидидимит, патогенез, диагностика, лечение.

Keywords: acute epididymitis, acute orchiepididymitis, pathogenesis, diagnostics, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

- Белый Л.Е. Острый эпидидимит: этиология, патогенез, диагностика, лечение (обзор литературы). // Пробл репр. 2010. N 4. С. 66-71.
- Разина С.Е. Совершенствование диагностики и лечения острого эпидидимита: Дисс. ... канд.мед.наук. М., 2010.
- Камалов А.А., Бешлиев Д.А., Шакир Ф. Острый эпидидимит: этиопатогенез, диагностика, современные подходы к лечению и профилактике // Лечащий врач. 2004. № 9.
- Писаренко И.А. Повышение эффективности лечения острого эпидидиморхита: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. Киев, 2001.
- Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits // J Urol. 1998. Vol. 159, N 4. P. 1224-1228.
- Kaler SR. Epididymitis in the young adult male // Nurse Pract. 1990. Vol. 15, N 5. P. 10-16.
- Doble A, Taylor-Robinson D, Thomas BJ, Jalil N, Harris JRW, Witherow RON. Acute Epididymitis: a Microbiological and Ultrasonographic Study // Br J Urol. 1989. Vol. 63. N1. P. 90-94.
- Kaver I, Matzkin H, Braf ZF. Epididymo-orchitis: a retrospective study of 121 patients // J Fam Pract. 1990. Vol. 30, N 5. P. 548-552.
- Somekh E, Gorenstein A, Serour F. Acute epididymitis in boys: evidence of a post-infectious etiology // J Urol. 2004. Vol. 171, N 1. P. 391-394.
- Карпухин И.В. Некоторые вопросы патогенеза вторичного бесплодия у мужчин // Акушер гинекол. 1987. № 9. С. 58-59.
- Калинина С.Н. Половая функция у мужчин, перенесших острый эпидидимит и успешных оперативным путем: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. Ленинград, 1991.
- Гориловский Л.М., Зингеренко М.Б. Эпидидимоорхит - одна из актуальных проблем гериатрической урологии // Клини геронтология. 2008. Т. 14, № 10. С. 3-10.
- Hoppner W, Strohmeyer T, Hartmann M, Lopez-Gamara D, Dreikorn K. Surgical treatment of acute epididymitis and its underlying diseases // Eur Urol. 1992. Vol. 22, N 3. P. 218-21.
- Naber KG, Weidner W. Prostatitis, epididymitis, orchitis // Infec dis Armstrong D. Cohen J. - London: Mosby, Harcourt Publishers Ltd, 1999. - С. 1-58.
- Кузьмин М.Д. Роль условно-патогенной бактериальной микрофлоры в патогенезе мужского бесплодия: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Оренбург, 2002.
- Graves RS, Engel WJ. Experimental production of epididymitis with sterile urine; clinical implication. // J Urol. 1950. Vol. 64, N 4. P. 601-604
- Trojian TH, Lishnak TS, Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview // Am Fam Physician. 2009. Vol. 79, N 7. P. 583-587.
- Weidner W, Schiefer HG, Garbe C. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects // Drugs. 1987. Vol. 34, Suppl. 1. P. 111-117.
- Миронов В.Н. Оптимизация диагностики и лечения острого эпидидимита: Дис. ... канд.мед.наук. Челябинск, 2003.
- Забиров К.И. Современные представления о проблеме эпидидимита // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 7.
- Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. Медицинское информационное агентство, 2010.
- Захматов Ю.М., Ответчиков И.Н., Варенцов Г.И., Жиленко П.Н., Корниев А.И., Лурье Л.А. Профилактика возникновения эпидидимоорхита после трансуретральных эндоскопических операций. // Материалы пленума Всерос науч общества урологов. Киров, июнь 2000 г. М., 2000. - С. 298-299.
- Шабад А.Л., Чиненный В.Л., Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В. Острый эпидидимит в эксперименте и клинике // Урол нефрол. 1994. № 3. С. 17-20.
- Лопаткин Н.А. Руководство по урологии: в 3 томах. - Москва: Медицина, 1998.
- Абунимех Б.Х. Дифференцированное лечение эпидидимитов и эпидидимоорхитов: Дисс. ... канд. мед. наук. Махачкала, 2006.
- Luzzi GA, O'Brien TS. Acute epididymitis // BJU Int. 2001. Vol. 87, N 8. P. 747-755.
- Борис Ю.В., Качоровский Б.В., Логинский В.Е. Иммуный статус больных при острым и хроническим эпидидимите. // Урол нефрол. 1996. № 5. С. 41-44.
- Братчиков О.И., Серегин С., Шестаков С.Г., Долженко С.Д. Анализ причин острого эпидидимоорхита после аденомаэктомии простаты // Материалы пленума Всерос науч общества урологов. -Киров, июнь 2000. М., 2000. - С. 162-163.
- Алчинбаев М.К., Урашев А.С., Айтбаева Ж.Т., Швабауэр Т.С., Евстифеева Н.Ю., Темирбаева У.С. Характеристика иммунодефицитных состояний у больных эпидидимитом. // Клини лаб диагностика. 2005. № 6. С. 41-42.
- Абоев З.А. Острые заболевания органов мошонки. клиника, диагностика и лечение: Автореф дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2001.
- Horstman WG, Middleton WD, Melson GL, Siegel BA. Color Doppler US of the scrotum // Radiographics. 1991. Vol. 11, N 6. P. 941-957.
- Brown JM, Hammers LW, Barton JW, Holland CK, Scoutt LM, Pellerito JS, Taylor KJ. Quantitative Doppler assessment of acute scrotal inflammation. // Radiol. 1995. Vol. 197, N 2. P. 427-431
- Wilbert DM, Schaerfe CW, Stern WD, Strohmaier WL, Bichler KH. Evaluation of the acute scrotum by color-coded Doppler ultrasonography // J Urol. 1993. Vol. 149, N 6. P. 1475-1477.
- Cooper TG, Waites GM, Nieschlag E. The epididymis and male fertility. A symposium report // Int J Androl. 1986. Vol. 9, N 2. P. 81-90.
- Долгопятов Д.Г., Сегал А.С. Современные аспекты физиологии и биохимии придатка яичка // Урол нефрол. 1994. № 3. С. 52-55.
- Горпинченко И.И., Малышкин И.Н. Патогенез бесплодия при эпидидимите. // Пробл репродукции. 1996. Т. 6, № 3. - С. 15-17.
- Юрасов С.Н. Влияние перенесенного эпидидимита, возникшего вследствие инфекций, передаваемых половым путем на репродуктивную функцию: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2004.
- Шаповал В.И., Асимов Д.А., Лесовой В.Н. Пункционная скротостомия в лечении острых неспецифических эпидидимоорхитов // Материалы IV всесоюз съезда урологов (10-12 октября 1990). Москва, 1990. С. 497-498.
- Ухаль М.И., Луговой В.Н., Тучин Д.Ф., Малирчук А.И. Профилактика и лечение при острых воспалительных заболеваниях органов мошонки // Материалы IV всесоюз съезда урологов (10-12 октября 1990). Москва, 1990. С. 495-496.
- Богомольный Н.Г., Бучуменский В.Б. Нарушение сперматогенеза у больных острыми заболеваниями органов мошонки // Материалы IV Всес съезда урологов. Москва, 1990. С. 429-430.
- Ухаль М.И., Пустовойт И.П. Роль острого инфекционно-воспалительного процесса в придатках и яичках в развитии олиго- и некротермии и патогенетические составные нарушения фертильности эякулята. // Здоровье мужчины. 2007. N 2. С. 178-180.
- Божедомов В.А., Теодорович О.В. Эпидемиология и причины аутоиммунного мужского бесплодия. // Урология. 2005. N 1. - С. 35-44.
- Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Wullt B, Gek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F. Guidelines on Urological infections Uroweb 2011. // URL: http://www.uroweb.org/gls/pdf/17_Urological%20infections_LR%2011.pdf.
- Асимов Д.А. Особенности диагностики и лечения острых неспецифических эпидидимоорхитов: Авторефер. дисс. ... канд. мед. наук. Минск, 1990.
- Шакир Ф. Непрямое электрохимическое окисление крови в профилактике и лечении острого эпидидимита: дисс. ... канд. мед.наук. Москва, 2004.
- Даренков С.П., Ибраев Р.В., Иванченко Л.П., Коздоба А.С. Особенности лечения острых эпидидимоорхитов с использованием фотодинамической терапии. // Врач-аспирант. 2011. Т. 47, N 4-5. - С. 737-742.
- Сафаров Ш.А. Современные подходы к лечению острого эпидидимита: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2007.
- Арбулиев М.Г., Арбулиев К.М., Гаджиев Д.П., абунимех Б.Х. Диагностика и лечение острого эпидидимоорхита. // Урология. 2008. N 3. С. 49-52.
- Короков Д.В. Современные аспекты диагностики и лечения острого неспецифического эпидидимоорхита. // Мед вестник Башкортостана. 2010. Т. 5, N 1. С. 39-45.
- Muhvich KH, Park MK, Myers RA, Marzella L. Hyperoxia and the antimicrobial susceptibility of Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa // Antimicrob Agents Chemother. 1989. Vol. 33, N 9. P. 1526-30.
- Park MK, Myers RA, Marzella L. Oxygen tensions and infections: modulation of microbial growth, activity of antimicrobial agents, and immunologic responses // Clin Infect Dis. 1992. Vol. 14, N 3. P. 720-740.
- Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine. - Dordrecht, The Netherlands: Springer, 2006. - xix, 812 p.
- Hunt TK. Soft and hard tissue repair: biological and clinical aspects // Surgical science series - New York: Praeger, 1984. - С. XI, 619 p.
- Hohn DC, MacKay RD, Halliday B, Hunt TK. Effect of O2 tension on microbicidal function of leukocytes in wounds and in vitro // Surg Forum. 1976. Vol. 27, N 62. P. 18-20.
- Траменицкий А.Б., Малафеева Э.В. Иммуномодулирующее действие ГБО // Гипербарическая физ мед. 1996. № 4.
- Kindwall EP, Whelan HT. Hyperbaric medicine practice. 2nd - Flagstaff, AZ: Best Pub. Co., 1999. - XX, 952 p.
- Kolski JM, Mazolewski PJ, Stephenson LL, Texter J, Grigoriev VE, Zamboni WA. Effect of hyperbaric oxygen therapy on testicular ischemia-reperfusion injury // J Urol. 1998. Vol. 160, N 2. P. 601-604.
- Кореньков Д.Г., Александров В.П., Марусанов В.Н. Влияние гипербарической оксигенации (ГБО) на репродуктивную и копулятивную функции у мужчин. // Андрогенит хир. 2000. № 1. С. 37.
- Ухаль М.И., Гончаренко И.А., Топор Б.Б. Применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении больных острым эпидидимитом и эпидидимоорхитом. // Современные проблемы урологии: Материалы VI международной конф. урологов, посвящ. 75-летию Харьков. ин-та усовершенствования врачей. Харьков, 1998. С. 409-410.

Инновационные стратегии снижения риска хирургической раневой инфекции

Reducing the risk of surgical site infections: embracing basic and innovative risk reduction strategies

**Charles E. Edmiston Jr,
Candace J. Krepel,
Patti J. Wilson et al**

Surgical-site infections (SSIs) are associated with significant morbidity and mortality, especially in high-risk patient populations. The probability of a patient developing a postoperative SSI is influenced by selected intrinsic and extrinsic risk factors present at the time of surgery. It is estimated that between 750 000 and 1 000 000 SSIs occur in the USA each year, utilising 3.7 million extra hospital days and costing more than US\$1.6 billion in excess hospital charges each year. The cornerstones for reducing the risk of SSI include exquisite surgical technique, timely and appropriate antimicrobial prophylaxis, effective and persistent skin antisepsis and identification of adjunctive strategies for reducing wound contamination while promoting wound healing. Historically, SSI surveillance was conducted in a retrospective manner, however efforts to implement a timely and effective infection control program requires a prospective interdisciplinary system for: (i) identifying selective and non-selective SSIs; and (ii) rapid implementation of appropriate interventional strategies designed to mitigate risk. In the USA, national efforts to reduce the morbidity and mortality of SSIs has resulted in the adoption of the Surgical Care Improvement Project, which focuses on four evidenced-based interventional strategies including glycaemic control in cardiothoracic and vascular patients, appropriate hair removal, timely and appropriate antimicrobial prophylaxis, and maintenance of normothermia in colorectal patients. Efforts to reduce the risk of SSI in the future will require a focussed, multidisciplinary commitment, embracing sentinel evidence-based strategies in addition to novel, yet effective, innovative risk reduction technologies.

**E. Charles, Jr Edmiston^{1,2,3,4} PhD, Candace J. Krepel^{1,3} MS,
Patti J. Wilson² BSN, Bonnie F. Grahn² BSN,
Patricia J. Sadenwasser² BSN, Donna L. Welter² BA,
R. Gary. Seabrook^{1,3} MD**

¹ Отделение сосудистой хирургии, Висконсинский медицинский колледж, Милуоки, Висконсин 53226, США

² Отдел контроля инфекций, больница Froedtert, Милуоки, Висконсин 53226, США

³ Лаборатория хирургической микробиологии, хирургическое отделение, Висконсинский медицинский колледж, Милуоки, Висконсин 53226, США

Хирургические раневые инфекции (Surgical site infection SSI) являются источником многих осложнений и причиной высокой летальности, особенно у пациентов, относящихся к группам риска. Вероятность развития послеоперационных SSI определяется рядом внутренних и внешних факторов, действующих во время операции. В США ежегодно регистрируется от 750 000 до 1 000 000 случаев SSI, которые увеличивают продолжительность пребывания пациентов в стационаре на 3.7 млн. суток и являются причиной дополнительных расходов в размере US \$1.6 млрд. в год. Основными направлениями снижения риска SSI считаются: совершенствование хирургической техники, своевременная и адекватная антимикробная профилактика, эффективное и длительное применение кожных антисептиков, а также поиск дополнительных методов снижения контаминации раны и оптимизации процесса заживления. В историческом плане

контроль SSI проводился в ретроспективном режиме, однако попытки внедрения адекватных и эффективных программ контроля за развитием инфекционного процесса требуют проспективного междисциплинарного подхода в целях идентификации селективных и неселективных SSI, а также быстрого внедрения соответствующих подходов, направленных на снижение риска развития SSI. В США, проводимые на национальном уровне исследования и разработки по снижению частоты осложнений и летальности, связанных с SSI, стали основанием для принятия Проекта по улучшению хирургической помощи, который призван сосредоточить усилия на 4 доказательных интервенционных подходах, включая контроль гликемии у пациентов кардиохирургического и сосудистого профиля, адекватное удаление волосяного покрова, своевременную и качественную антимикробную профилактику и поддержание нормальной температуры тела у пациентов с колоректальными опухолями. В бу-

дущем работа по снижению риска SSI потребует целенаправленной многоотраслевой концентрации усилий и объединения доказательных подходов с эффективными инновационными технологиями.

ВВЕДЕНИЕ

В США ежегодно выполняется 30–35 миллионов хирургических операций. Согласно данным Центров контроля и профилактики заболеваний (CDC) Национальной сетевой программы по безопасности здравоохранения хирургическая раневая инфекция (SSI) является третьим по частоте осложнением, связанным с оказанием медицинской помощи [1, 2]. В ряде исследований показано, что SSI ведёт к увеличению как продолжительности пребывания пациента в клинике (в среднем на 7.3 суток), так и расходов на стационарное лечение.

Уже более 100 лет основным патогеном является *Staphylococcus aureus*, который является причиной разнообразных гнойных и токсигенных процессов. В течение последних 40 лет штаммы метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA) быстро распространились по больницам, и теперь 20–60% изолятов *S. aureus*, выделяемых у стационарных пациентов, обладают устойчивостью к метициллину [3]. Более того, недавно проведенное CDC исследование показало, что в США частота госпитализации, связанной с MRSA, отличается крайней изменчивостью: среди пациентов в возрасте до 14 лет она составляет 13.1, а среди лиц в возрасте >65 лет достигает 63.6 на 1000 выписанных пациентов [4]. Новейшими исследованиями установлено, что с MRSA-инфекциями связана не только повышенная заболеваемость, но и значительная экономическая нагрузка

ка, источниками которой выступают продолжительность пребывания пациентов в клинике и расходы на стационарное лечение [5, 6].

Научно-обоснованное снижение рисков в эпоху государственного регулирования

Снижение степени риска развития SSI требует понимания того, что факторы риска у конкретного пациента могут играть существенную роль в усилении микробной вирулентности в хирургической ране. Неполный перечень внутренних и внешних факторов риска, способствующих развитию послеоперационных SSI, представлен в таблице 1 [7]. Методы профилактики послеоперационных SSI предусматривают тщательный контроль инфекции и адекватную технологию лечения. Недавняя попытка в США снизить степень риска развития SSI привела к принятию национальной стратегии по данному вопросу в виде Проекта по улучшению хирургической помощи (SCIP). SCIP представляет собой результат сотрудничества специализированных и правительственных организаций на национальном уровне, целью которого является улучшение качества хирургической помощи за счет существенного (25%) снижения заболеваемости и летальности к 2010 году. Разработаны SCIP-критерии для профилактики венозных тромбозов, нарушений деятельности сердца, инфекционных и респираторных осложнений. Представлены основные меры профилактики этих осложнений (таблица 2). Эти меры были определены на основании доказательных критериев практической медицины, способных реально снизить послеоперационную летальность и частоту осложнений [8]. Научно-обоснованные мероприятия

по антимикробной профилактике включают введение профилактической дозы соответствующего препарата за 1 час до выполнения разреза, а так же выбор средства в соответствии с принятыми опубликованными принципами и прекращение введения выбранного препарата через 24 часа после окончания операции [9, 10]. Оставшиеся 3 направления (контроль уровня глюкозы в крови у пациентов при операциях на сердце и сосудах, надлежащее удаление волосяного покрова (с использованием специальных инструментов или без них) и поддержание нормальной температуры тела у пациентов после колоректальных вмешательств) завершают комплекс доказательных мероприятий, являющихся ключевыми моментами программы профилактики инфекций в рамках SCIP [11–16].

В условиях рыночной экономики больницы стремятся улучшить исходы путём повышения репутации учреждения, влияния на рыночное положение организации. В связи с этим Федеральный акт о сокращении бюджетного дефицита от 2005 г. дал право Центрам программ медицинской помощи Medicare и Medicaid (CMS) отказывать в возмещении расходов тем учреждениям, которым не удастся уменьшить число неблагоприятных исходов для стационарных пациентов. CMS представляет собой агентство Федерального министерства здравоохранения и социального обеспечения, ответственное за управление программами Medicare и Medicaid, а также Государственной программой медицинского страхования детей и рядом других программ здравоохранения в США. По состоянию на 1 октября 2008 г. CMS не возмещали расходы на лечение некоторых, таких осложнений как инфекции, связанные с установками

Таблица 1. Факторы риска развития послеоперационной хирургической раневой инфекции [7].

Внутренние факторы (пациент)	Внешние факторы (манипуляции)
Возраст	Отсутствие гигиенической обработки кожи (водной процедуры) перед операцией
Диабет (заболевание обмена веществ)	Бритье кожи в зоне операции накануне вечером
Периоперационная гипергликемия	Увеличенная длительность операции
Курение	Недостаточная антисептическая обработка кожи
Сопутствующая инфекция (отсроченная)	Недостаточная хирургическая профилактика
Ожирение	Дефекты асептики
Пониженное питание (иммунная недостаточность)	Гипотермия или гипоксия
Низкий уровень сывороточного альбумина перед операцией	Периоперационная гемотранфузия
Прием стероидов	Хирургическая техника: неадекватный гемостаз или избыточная травматизация тканей
Продолжительный срок пребывания в клинике до операции	
Предшествующее облучение области операционного поля	
Колонизация Staphylococcus aureus	

центрального сосудистого доступа, катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей и SSI, включая медиастиниты после аортокоронарного шунтирования. В 2009 году этот ощутимый недостаток финансовых поступлений, связанный с вышеперечисленными причинами, еще более увеличился за счет расширения перечня неоплачиваемых послеоперационных осложнений на ряд ортопедических и бариатрических вмешательств [17]. Конечно, быть может, федеральное правительство США пытается таким образом ликвидировать плохо работающие организации здравоохранения, однако это все же можно считать хорошим стимулом к повышению качества работы. Учреждения, работающие в приемлемом диапазоне условий SCIP, будут реально получать несколько более высокую компенсацию за улучшение качества деятельности [18]. Следовательно, снижение степени риска развития SSI сейчас находится на переднем плане для всех организаций здравоохранения США, и во многих случаях мы видим признаки

слияния традиционных подходов к снижению рисков с новыми технологиями в целях улучшения исходов.

КЛАССИЧЕСКИЕ И ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К СНИЖЕНИЮ РИСКА SSI

Микрофлора кожи сложна и многообразна (микробное число колеблется от 10^3 на сухих поверхностях кожи до $>10^6$ в таких областях, как пах или промежность) [19]. Многие из этих микроорганизмов гнездятся в сальных железах, по волосяному стержню постоянно выделяются на поверхность кожи и распространяются во внешней среде [20].

Возникает вопрос: есть ли польза от душевой процедуры перед плановой операцией? Доказательный анализ свидетельствует о том, что никаких преимуществ такой подход не дает [21]. Однако по данным критического обзора публикаций Кокрановского сотрудничества методология и дизайн прежних клинических исследований не лишены изъянов. Например, отсутствовала стандар-

тизованная методика проведения гигиенических водных процедур перед операцией (пациенты могли принимать душ один или несколько раз), длительность антисептической водной процедуры не была стандартизована, хирургические вмешательства существенно отличались друг от друга (чистые, условно чистые и контаминированные плановые операции). И, наконец, не был организован контроль приверженности пациентов. В недавнем исследовании мы получили данные о том, что если следовать продуманному и хорошо документированному протоколу, то можно получить стабильно высокие уровни хлоргексидина глюконата (CHG) на поверхности кожи (рис. 1) [22].

Практика поощрения пациентов в отношении принятия двух душевых процедур перед плановыми операциями имеет свои достоинства. Во-первых, антисептический душ или гигиеническая процедура снижает микробное представительство на поверхности кожи, особенно на участках с повышенным увлажнением. ❏

Таблица 2. Ключевые SCIP-критерии снижения частоты осложнения развития инфекций и летальности после оперативных вмешательств.

Профилактика инфекций	Профилактическое назначение антимикробных препаратов в течение 1 часа до выполнения разреза ^А
	Профилактическое применение антимикробных средств в соответствии с принятыми опубликованными принципами
	Прекращение применения профилактических антимикробных препаратов в течение 24 часов после окончания операции ^В
	Контроль уровня глюкозы в крови у пациентов при кардиохирургических вмешательствах
	Адекватное удаление волосяного покрова (с использованием специальных инструментов или без них)
	Поддержание нормальной температуры тела у пациентов при колоректальных операциях
Профилактика венозных тромбозов	Профилактические мероприятия в соответствии с действующими правилами
	Принятие соответствующих мер по профилактике венозных тромбозов в течение 24 часов до или после операции
Профилактика нарушений деятельности сердца	Периоперационное назначение β -блокаторов пациентам, которые принимали их до поступления в клинику
Профилактика респираторных осложнений	Поднятие головного конца кровати минимум на 30° для пациентов, находящихся на искусственной вентиляции
	Профилактика стрессовых язв у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции
	Реализация стандартного протокола отучения пациентов от искусственной вентиляции

^А для пациентов, нуждающихся в назначении ванкомицина или фторхинолонов для хирургической профилактики, - за 2 часа до выполнения разреза

^В в кардиохирургии - в течении 48 часов

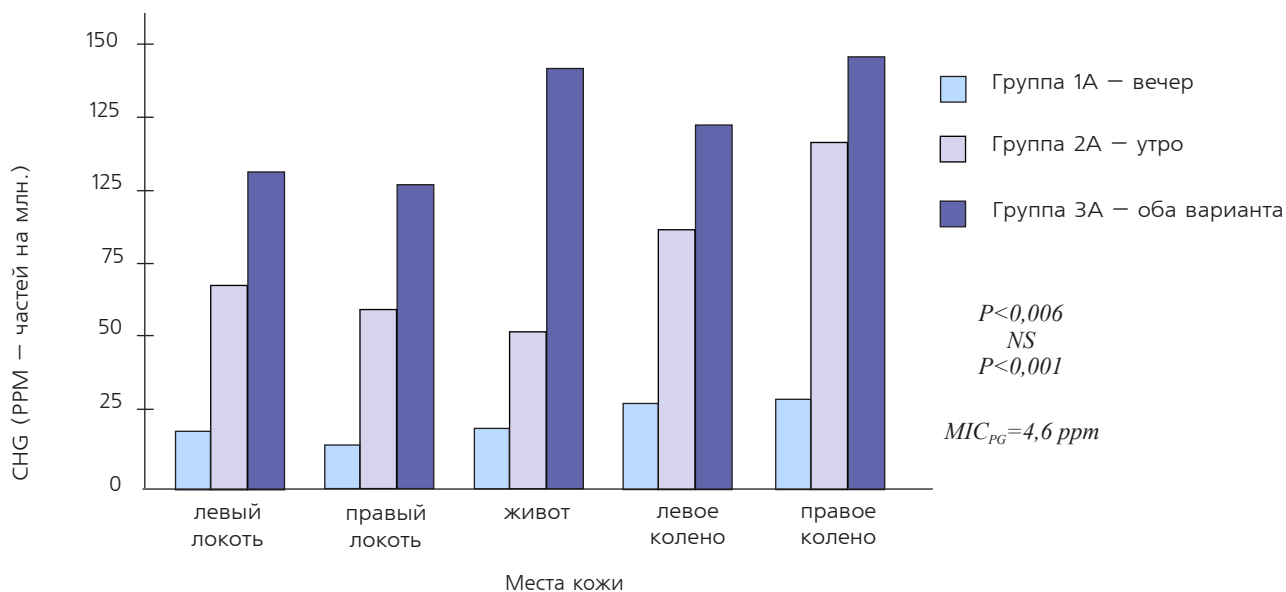


Рис. 1. Графическое отображение данных проспективного рандомизированного исследования: концентрации хлоргексидина на поверхности кожи 5 анатомических областей после 3 различных схем обработки 4% хлоргексидином (накануне вечером, утром и оба варианта - двукратная обработка) перед взятием проб [22].

Во-вторых, тактика двух процедур обеспечивает наличие на поверхности кожи высоких концентраций CHG, которые сохраняются даже на некотором протяжении послеоперационного периода. Стоимость такого метода снижения степени риска минимальна (<US \$1.50 за 4 жидких ун-

ции на 1 пациента), тогда как другие подходы, например контроль гликемии, могут потребовать привлечения значительных ресурсов учреждения. Наконец, целесообразность и простота такого подхода имеют большое значение для медперсонала хирургических отделений, которые непосред-

ственно проводят предоперационную подготовку пациентов [23].

В ходе реализации SCIP-инициативы выяснилось, что, несмотря на относительную простоту концепции периоперационной антимикробной профилактики, внедрение эффективной программы с

обеспечением своевременного применения надлежащего препарата в адекватной дозе и прекращением его использования по истечении 24 часов зачастую требует существенных изменений в области культуры (психологии) хирургов, анестезиологов, фармацевтов и сестер. Достижение эффективного результата в объеме 95% приверженности инициативам SCIP требует безоговорочного сосредоточения усилий на междисциплинарном уровне. Каждая хирургическая специальность представляет собой уникальную область практической медицины, поэтому режимы профилактики следует соответствующим образом адаптировать, чтобы обеспечить проведение мероприятий до начала хирургического вмешательства. В различных областях хирургии понятие «времени от прибытия пациента до разреза» может быть очень разным. Например, в кардиохирургии этот интервал может достигать 80 минут, а в ортопедии может быть менее 25 минут. В связи с этим, если пациенту до операции необходимо назначить ванкомицин или фторхинолон, то лучше всего это сделать в предоперационной, нежели в операционном зале. Эти разграничения имеют большое значение, однако для реализации всех этих мероприятий необходим междисциплинарный подход [24]. Второстепенная проблема, находящаяся в поле зрения некоторых практических врачей – это проблема дозирования по массе тела. Исторически сложилось так, что максимальная профилактическая доза цефазолина составляет 2 г и обычно назначается пациентам с массой тела >70 кг. Однако при высоких значениях индекса массы тела (ИМТ), что характерно для населения многих индустриально развитых стран, эта доза может оказаться недостаточной для достижения нужного эффекта в

периоперационном периоде.

В литературе содержится недостаточное количество работ, касающихся выбора дозы при высоком ИМТ. В 2004 г. хирурги Висконсинского медицинского колледжа изучили динамику концентрации цефазолина в сыворотке крови и тканях после его назначения в периоперационном периоде в дозе 2 г бариатрическим пациентам. Пробы тканей и сыворотки крови получали на протяжении всей операции (обходной желудочно-кишечный анастомоз по Ру [Roux-en-Y]) у 38 пациентов. В результате анализа взятых проб выяснилось, что менее чем у 29% пациентов концентрация препарата в тканях была достаточной для противодействия *S. aureus* или *Staphylococcus epidermidis* в хирургической ране [25]. Эти находки позволили сделать заключение о том, что при высоком ИМТ (>40) 2 г β -лактаманного антибиотика являются субоптимальной дозой. Пришло время рассмотреть вопрос о повышении периоперационной дозы цефазолина при высоком ИМТ у пациентов при плановых операциях.

Как уже отмечалось выше, факторы риска можно разделить на внутренние (присущие пациенту) и внешние (связанные с процедурами). При этом фактор самой операционной в отношении риска SSI рассматривался как некий пассивный момент. Как правило, в конструкции современных операционных залов предусмотрена многократная смена атмосферы (20-25 раз в течение 60 минут), и это считается эффективным методом снижения контаминации воздушной среды жизнеспособными микроорганизмами. Некоторые авторы, однако, считают, что этого недостаточно для снижения риска интраоперационной контаминации, особенно при операциях, связанных с имплантацией биомедицинских устройств. В одном исследовании

1999 г. было выявлено, что присутствие в операционном зале персонала повышает активность микробного распространения в 40 раз [26]. Более того, 40 лет назад были получены сведения о том, что 20–30% медицинских работников являются потенциальными носителями *S. aureus* в полости носа, а некоторые лица способны распространять микроорганизмы с поверхности своей кожи со скоростью 10 000 бактерий/мин⁻¹ [20, 26, 27]. Роль воздуха в операционной в этиологии SSI до настоящего времени неясна, но в недавних исследованиях выяснилось, что биомедицинские устройства-имплантаты могут оказаться весьма уязвимыми объектами контаминации и стать причиной развития инфекций [28].

Поздние инфекции, связанные с сосудистыми шунтами (от 5 до 41 месяца после имплантации), случаются нечасто, но считаются грозными осложнениями. В отличие от острых инфекций, связанных с сосудистыми имплантатами и обусловленными *S. aureus*, эти поздние инфекции вызываются *S. epidermidis* и обычно приводят к возникновению псевдоаневризмы анастомоза, образованию наружного свища и ухудшению функционирования имплантата. Сканирующая электронная микроскопия наружной поверхности инфицированного имплантата после его удаления часто выявляет наличие обильного покрытия из пленкообразующих стафилококков [29]. Этиология этих инфекций остается предметом серьезных разногласий. Изучая культуры микроорганизмов, взятых с поверхности кожи пациентов с сосудистыми заболеваниями, Levy с сотрудниками в 1989 г. опубликовали данные о том, что с поверхности кожи в области планируемого хирургического разреза можно высеять множество пленкообразующих штаммов коагулазо-негативных ■

стафилококков. Это значит, что интраоперационная контаминация имплантата может быть обусловлена в том числе и собственной микрофлорой кожи пациента [30]. В недавнем исследовании с применением методов молекулярной эпидемиологии было выявлено, что распространение микроорганизмов из носоглотки одного из ассистентов хирурга привело к контаминации хирургической раны и развитию послеоперационных SSI у пациентов после аорто-коронарного шунтирования [31].

Данные исследований, проведенных в отделении сосудистой хирургии Висконсинского медицинского колледжа с применением инновационной технологии с непрерывным взятием проб воздуха неподалеку от операционной раны, показали, что все члены хирургической бригады были активными распространителями носоглоточной флоры. В течение 38-50% времени периода контроля из зон, находящихся поблизости от операционной раны, высевались *S. aureus* и/или *S. Epidermidis*, а также другие типы бактерий (рис. 2).

Более того, с помощью молекулярных методов анализа удалось идентифицировать конкретных членов операционной бригады как распространителей микроорганизмов, ставших причиной контаминации раны [32]. Эти исследования также показали, что защитные свойства обычных хирургических масок с течением времени снижаются, и уже через 90 минут появляется высокая вероятность выделения микроорганизмов во внешнюю среду по краям маски за счет «вентиляции». Утверждение о том, что воздушно-капиллярный путь может быть важным фактором захвата и диссеминации микроорганизмов для стационарных пациентов, рассматривается с известной долей скептицизма. Тем не менее, в исследованиях было показано, что

Процентный состав микрофлоры воздуха операционной, полученной во время операций на кровеносных сосудах [32]

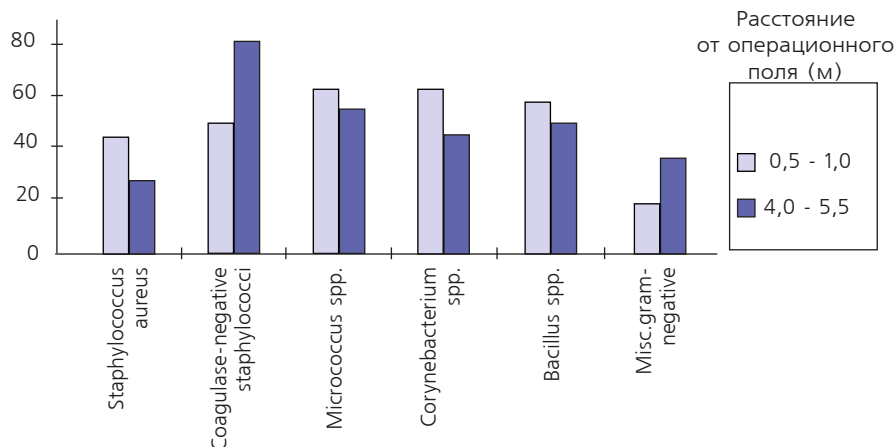


Рис. 2. Средние данные по 70 различным операциям на кровеносных сосудах с получением грамположительных и грамотрицательных микробных аэрозолей из воздуха операционной.

носоглоточное распространение является обычным явлением, которое еще более усиливается в условиях сопутствующей риновирусной инфекции [33,34]. Действительно, наш собственный опыт свидетельствует о том, что насморк у сотрудника, присутствующего в операционной, способен значительно увеличить микробную нагрузку на окружающую среду помещения [32].

С учетом растущего числа факторов, свидетельствующих в пользу роли аэрозолей в развитии инфекций, связанных с медицинскими процедурами, FDA (Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных препаратов США) в 2007 г. создало экспертную группу по разработке альтернатив обычной хирургической маске с соответствующими техническими и функциональными характеристиками. Следующее поколение хирургических масок будет, вероятно, совсем другим. Имеются предложения ввести в материал маски антимикробное вещество, эффективно уничтожающее бактерии до их выделения (распространения) в окружающую среду. Еще одно предложение связано с модификацией нынешней респираторной маски N-95 в направлении повышения удобства

для пользователя с сохранением защитных свойств изделия. Доработка маски N-95 представляется наиболее жизнеспособным вариантом, направленным на снижение степени риска попадания носоглоточной флоры в атмосферу операционной. Воздушный путь передачи считается важным путем распространения вирусов и некоторых патогенов, таких как *Mycobacterium tuberculosis*, однако сообщество специалистов в области контроля инфекций несколько сомневается в том, что такой механизм может участвовать в распространении госпитальных инфекционных патогенов, например MRSA. В недавнем отчете по результатам Австралийского исследования, проведенного с применением механических пробоотборников воздуха и осадительных пластин, сказано, что MRSA выделялся из воздуха 80% палат в концентрациях от 1 до 128 колониеобразующих единиц [35]. Эти данные четко указывают на воздух как на важный источник микробной контаминации воздуха больничных палат и операционных. К сожалению, участие этого механизма в развитии инфекций имеет зачастую катастрофическое значение для хирургов и

пациентов, поскольку инфекции, связанные с имплантатами, почти всегда ведут к хирургическому удалению устройств, повышению расходов на лечение, ухудшению состояния пациентов и исходов в целом.

КАКОВА РОЛЬ ИМПРЕГНАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ХИРУРГИИ?

Технологии импрегнации в качестве метода снижения степени риска возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, существуют уже более 15 лет и применяются при изготовлении самых различных медицинских устройств, включая урологические катетеры, устройства центрального сосудистого доступа, раневые повязки, а также некоторые ортопедические и урологические имплантаты [36-41]. В нескольких исследованиях доказательного уровня была подтверждена эффективность таких изделий, импрегнированных (покрытых) антимикробными средствами, у некоторых групп пациентов. Последняя инновация в области импрегнационных технологий в хирургии – шовный материал с триклозановым покрытием. При рассмотрении

вопросов, связанных с этими технологиями необходимо учитывать два фундаментальных вопроса: действительно ли шовный материал является источником инфекции?; какие имеются клинические свидетельства эффективности таких изделий? Из литературы известно, что если шовный материал подвергся контаминации (рис. 3), то местные механизмы деконтаминации раны, опосредуемые гранулоцитами, становятся неэффективными [42, 43]. Помимо всего прочего, структурный состав нити и тканевая реактивность также влияют на инфицирующую способность, при этом плетеная нить в большей степени уязвима для микробной контаминации, чем моноволоконная [44, 45]. Следовательно, внедрение в практику плетеного материала с триклозановым покрытием, очевидно, можно считать полезным дополнением к попыткам снизить риск SSI.

Однако прежде чем полностью внедрять эту технологию в практику, необходимо получить ответ на несколько вопросов. Во-первых, безопасны ли эти изделия, и не увеличит ли наличие триклозана в организме риск развития резистентности к другим патогенам, присутствующим в

клиниках? Во-вторых, каков спектр антимикробной активности этих нитей, и будут ли они активно противостоять именно той флоре, которая чаще всего встречается в хирургической практике?

Для клинической пользы применения любого изделия с антимикробным покрытием (импрегнацией) первый вопрос, имеющий ключевое значение, состоит в том, где именно в организме будет находиться имплантат. Хирургическая рана представляет собой динамическую систему взаимодействия микробных контаминантов и защитных средств организма. Помещение импрегнированного изделия в эту среду не должно неблагоприятно влиять на течение процессов воспаления и созревания, имеющих основополагающее значение для нормального заживления раны. Модельные эксперименты с тканями животных показывают, что плетеные нити с триклозановым покрытием не препятствуют заживлению раны [46]. Кроме того, в клинических исследованиях с участием педиатрических пациентов нити из полилактина 910, покрытые триклозаном, не оказывали неблагопри-

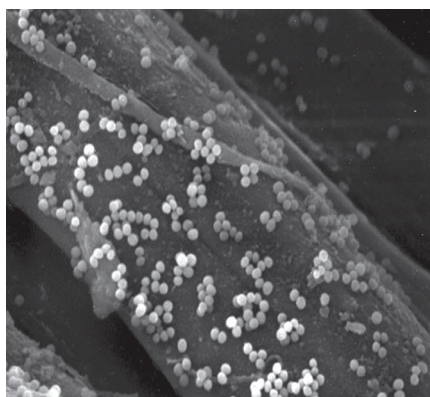


Рис. 3. Сканирующая электронная микрофотография плетеной лигатуры, контаминированная метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus*. При контакте шовного материала с кровью и/или тканевыми белками контаминация его поверхности ускоряется.

Результаты посевов: стандартные нити из полилактина 910 (V) и плетеные нити из полилактина 910, покрытые триклозаном (VT) [51].

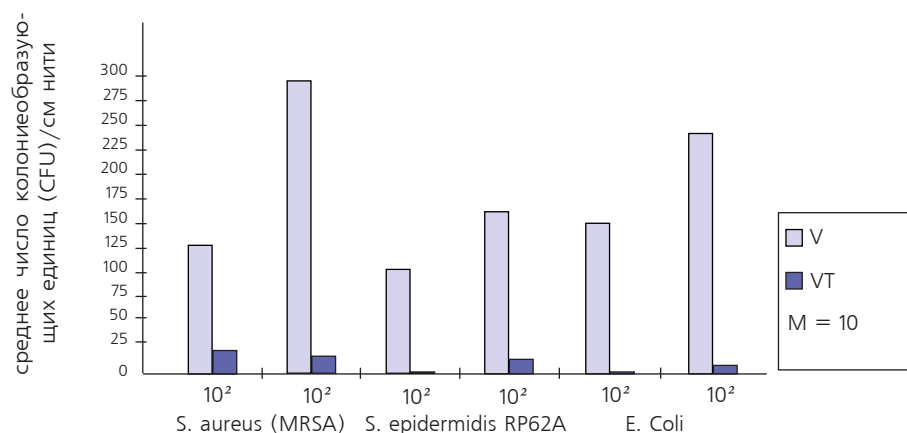


Рис. 4. Результаты изучения бактериальной адгезии: шовный материал с триклозановым покрытием существенно снижает ($P < 0.01$) адгезию клинических изолятов MRSA, штамма *Staphylococcus epidermidis*, образующего биопленки, и штамма *Escherichia coli*, устойчивого к β -лактамазе в сравнении с обычными плетеными нитями без покрытия в двух различных инокулятах.

ятного влияния на заживление ран после операций общехирургического профиля [47].

Вопрос возможного развития устойчивости также представляется проблематичным, особенно для изделий, остающихся в ране в течение длительного периода времени. Триклозан является антисептиком широкого спектра действия с доказанной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [48]. Результаты двух исследований свидетельствуют о том, что субингибиторное или длительное воздействие триклозана не вызывает снижения активности препаратов или повышения антимикробной устойчивости при использовании минимальных ингибиторных концентраций [49, 50]. Эти исследования доказали, что учитывая данные минимальных ингибиторных концентраций, уровень резистентности микроорганизмов к триклозану очень невелик. Однако не следует забывать о том, что некоторые популяции бактерий, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивы к многим антисептикам, включая триклозан, и, следовательно, потенциальный риск формирования клинической резистентности к триклозану нельзя считать нулевым.

На рисунке 4 представлены сведения об активности плетеных нитей с триклозановым покрытием в адгезионной модели *in vitro* с хирургическими изолятами MRSA, *S. epidermidis* и штамма *Escherichia coli* с расширенным спектром устойчивости к β -лактамам, выделенными из инфицированной раны после абдоминальной гистерэктомии. При сравнении с контрольными изделиями без покрытия, триклозановый ма-

териал способствовал снижению ($P < 0.01$) микробной адгезии на плетеной поверхности [51]. В дальнейших исследованиях было показано, что при контаминации поверхности нити сывороточными белками, снижения антимикробной активности не происходит, а анализ активности триклозана в течение 96 часов не выявил существенных различий (снижения) его эффективности на 4-й день по сравнению с 1-м. Исследования *in vitro* подтверждают как спектр активности триклозана в отношении отдельных хирургических патогенов, так и ее поддержание в течение времени, необходимого для устранения контаминации раны и заживления.

Лабораторные исследования подтверждают решения FDA, однако окончательное суждение о клинической эффективности остается за результатами независимых клинических исследований. Данные двух таких исследований в настоящее время обсуждаются в медицинской литературе (одно в кардиохирургии, другое в детской нейрохирургии). В кардиохирургическом исследовании приняли участие 479 пациентов (у 103 был применен шовный материал с триклозановым покрытием, а у 376 - обычный). В исследовании был применен перспективный принцип «случай-контроль», в котором использование триклозанового шовного материала рассматривалось как «воздействие», а обычных плетеных нитей – как контроль. Пациенты были стратифицированы по критериям риска Национальной сетевой программы по безопасности здравоохранения. Состояние каждого пациента контролировалось в течение 2-15 месяцев (у некоторых пациентов были применены имплантируемые

изделия). Необходимо отметить, что на протяжении всего исследования антимикробная профилактика проводилась по стандартизованной методике. В контрольной группе выявлено 24 случая инфекций, вызванных как чувствительными, так и резистентными ко многим препаратам штаммами MRSA, в то время как среди пациентов, у которых был применен шовный материал с триклозановым покрытием, случаев инфекций зарегистрировано не было. По данным экономического анализа дополнительные расходы, связанные с применением антимикробного шовного материала, оказываются ничтожными, «если удастся предотвратить хотя бы один случай инфекции» [52]. Во втором проспективном двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании участвовали педиатрические пациенты, которым выполнялась имплантация шунтирующих устройств для отвода ликвора. Частота инфекций шунтов после установки составила 5-15%, причем большинство хирургов считает, что при интраоперационной контаминации этот показатель увеличивается [53, 54]. В этом исследовании пациенты были рандомизированы по группам антимикробного и обычного шовного материала. Главной конечной точкой была определена частота инфекций шунта через 6 месяцев после операции, которая в контрольной группе составила 21%, а в опытной – 4.3% ($P = 0.038$). При этом ни в одной из групп не было выявлено случаев неблагоприятных явлений, связанных с шовным материалом. Авторы сделали заключение о том, что применение шовного материала с антимикробным покрытием было «безопасным и эффективным и, возможно, способствовало сниже-

нию степени риска инфицирования шунта после операции» [55].

Данные этих двух независимых исследований, проведенных с участием пациентов, для которых послеоперационная инфекция означала серьезное ухудшение состояния и повышение риска летального исхода, свидетельствуют о том, что в плане стратегии снижения риска инфекционных осложнений применение антимикробного шовного материала для закрытия раны является безопасным и эффективным.

Следует, однако, обратить внимание на один важный момент: пользу, которую можно извлечь из импрегнационных технологий в плане снижения степени риска инфекций у хирургических пациентов, следует всегда рассматривать как дополнительную перспективу. В настоящее время, усилия по снижению частоты инфекций, связанных с установкой центрального венозного доступа, или пневмоний, обусловленных искусственной вентиляцией, привели к тому, что клиники на доказательной основе начали разрабатывать «пакетные» методики, однако в области профилактики SSI никаких подобных консенсусных мер не существует. Снижение степени риска для хирургических пациентов представляет собой задачу значительно более высокого уровня согласованности, решение которой требует не только создания межотраслевых рабочих групп, но также умения классифицировать большое количество факторов риска, влияющих на исходы лечения. Поэтому импрегнированные изделия, такие как шовный материал с триклозановым покрытием, не являются «чудодейственным» средством, а скорее важным дополнительным элементом исчерпывающей доказа-

тельной системы снижения степени риска.

СИТУАЦИЯ ПРОЗРАЧНА ИЛИ МЫ НЕДООЦЕНИВАЕМ ЗНАЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ?

В 2007 г. в хирургической литературе появились 4 отдельных публикации, которые заслуживают обсуждения по следующим причинам:

- прозрачность;
- дискуссия по раневой инфекции, начатая по инициативе хирургов;
- осознание того, что повышение ИМТ и снижение активности гранулоцитов являются важными факторами риска;
- признание того, что частота случаев раневой инфекции во всех областях хирургии фактически выше тех значений, которые называют правительственные организации, такие как Национальная сетевая программа по безопасности здравоохранения.

Исследователи из Далласа (Техас) опубликовали свои данные, согласно которым частота инфекций после колоректальных операций в течение 4 лет составила 25%, и идентифицировали ряд факторов риска, независимо влияющих на возникновение инфекций в области разреза и инфекций внутренних структур, одним из которых является ИМТ [56].

Исследователи из Гейнсвилла (Флорида) сообщили, что у женщин после органосохраняющих операций по поводу ранних стадий рака молочной железы частота случаев инфекции колеблется в широких пределах и зависит от способа закрытия раны. При поверхностном закрытии раны частота инфекций составила 11.7%, а при полнослойном - 5.7%. Это весьма примечательное наблюдение с учетом того, что большинство врачей считают мастэктомию чистой (I

класс) операцией. Очевидно, что это не так [57].

По данным группы хирургов, занимающихся лечением воспалительных заболеваний кишечника, частота послеоперационных инфекций у этих пациентов превышает 15% [58]. У большинства таких пациентов на момент операции активность гранулоцитов в ране оказывается сниженной из-за длительного приема лекарственных препаратов, таких как кортикостероиды или метотрексат. Акушеры-гинекологи провели исследование с целью выявления истинной частоты SSI после операций кесарева сечения в соответствии с определением CDC и идентификации независимых факторов риска для этих осложнений. Общая частота случаев инфекций в течение 30 дней после операции составила 8.9%, а на момент выписки - 1.8%. Продолжительность операции оказалась важной переменной риска, а ИМТ >30 был в равной степени важным фактором, как при плановых, так и при экстренных операциях кесарева сечения. Более того, авторы делают вывод о том, что ныне принятый (CDC) показатель частоты инфекций после кесарева сечения занижен относительно истинного, и в действительности эти осложнения наносят значительный вред здоровью женщин [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что наблюдаемая в США тенденция к открытому обсуждению вопросов инфекционных осложнений в медицине диктует необходимость объединения междисциплинарных ресурсов и коллегальных усилий, направленных на разработку эффективных и научно обоснованных путей снижения риска SSI у наиболее подверженных им пациентов [60]. ■

Ключевые слова: хирургическая раневая инфекция, факторы риска, периоперационная профилактика, микрофлора кожи, инфицированность воздуха в операционной, импрегнационные технологии.

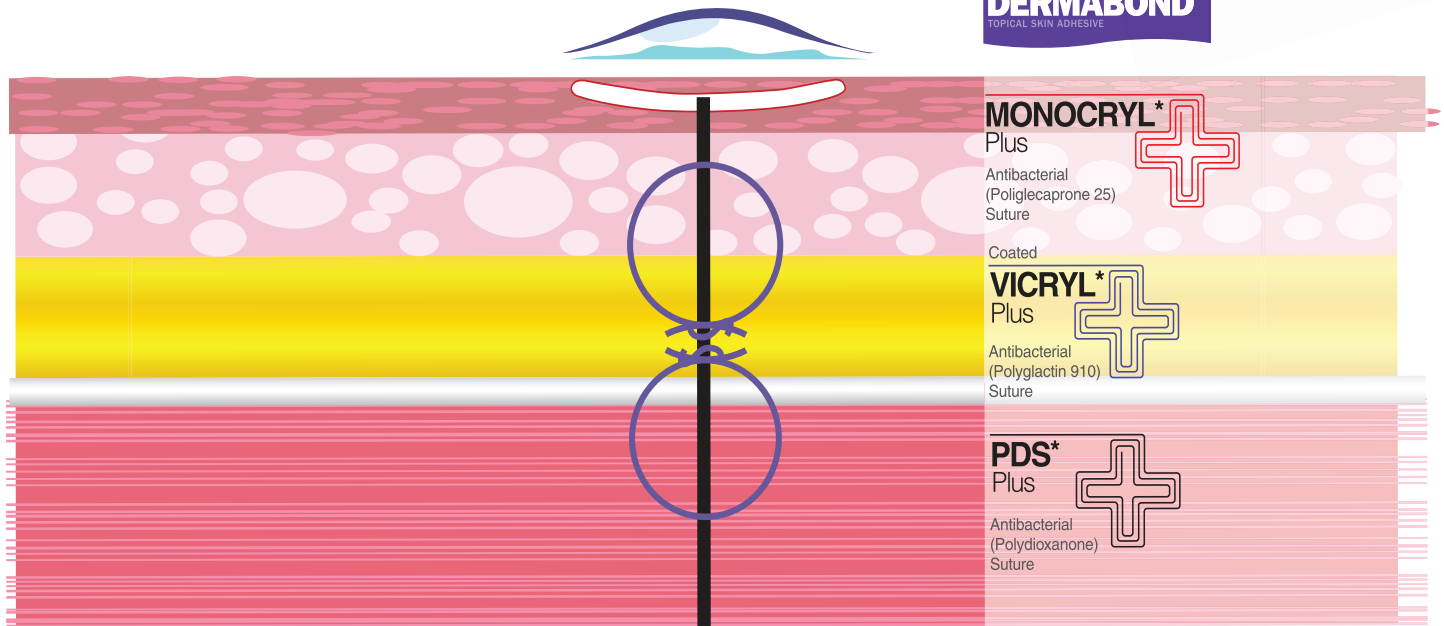
Keywords: surgical site infections, risk factors, perioperative care, skin microflora, infection rate the air in the operating room, impregnation technology.

ЛИТЕРАТУРА

- Graves EJ, Gillum BS. Detailed diagnoses and procedures, National Hospital Discharge Survey, 1994. // *Vital Health Stat*. 1997. Vol. 127. P. 1-145.
- Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. // *Clin Microbiol Rev*. 1993. Vol. 6, N 4. P. 428-432.
- Zinn CS, Westh H, Rosdahl VT. An international multicenter study of antimicrobial resistance and typing of hospital *Staphylococcus aureus* isolates from 21 laboratories in 19 countries or states. // *Microb Drug Resist*. 2004. Vol. 10, N 2. P. 160-168.
- Kuehnert MJ, Hill HA, Kupronis BA, Tokars JI, Solomon SL, Jernigan DB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospitalizations, United States. // *Emerg Infect Dis*. 2005. Vol. 11, N 6. P. 868-872.
- Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, Fowler VG, Bronstein MZ, Trivette SL, Briggs JP, Sexton DJ, Kaye KS. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. // *Clin Infect Dis*. 2003. Vol. 36, N 5. P. 592-598.
- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta analysis. // *Clin Infect Dis*. 2003. Vol. 36, N 1. P. 53-59.
- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. // *Am J Infect Control*. 1999. Vol. 27, N 2. P. 97-132.
- Lin DM. Surgical care improvement project: improve performance, reduce complications, and comply with CMS. Marblehead, MA: HC Pro, Inc; 2007.
- Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Prevention Project. // *Clin Infect Dis*. 2004. Vol. 38, N 12. P. 1706-1715.
- Itani KMF, Wilson SE, Awad SS, Jensen EH, Finn TS, Abramson MA. Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery. // *N Engl J Med*. 2006. Vol. 355, N 25. P. 2640-2651.
- Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. // *Ann Thorac Surg*. 1997. Vol. 63, N 2. P. 356-361.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. // *N Engl J Med*. 2001. Vol. 345, N 19. P. 1359-1367.
- Latham R, Lancaster AD, Covington JF, Pirolo JS, Thomas CS. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. // *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001. Vol. 22, N 10. P. 607-612.
- Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. // *N Engl J Med*. 1996. Vol. 334, N 19. P. 1209-1216.
- Ko W, Lazenby WD, Zelano JA, Isom OW, Krieger KH. Effects of shaving methods and intraoperative irrigation on suppurative mediastinitis after bypass operations. // *Ann Thorac Surg*. 1992. Vol. 53, N 2. P. 301-305.
- Horgan MA, Piatt JH Jr. Shaving of the scalp may increase the rate of infection in CSF shunt surgery. // *Pediatr Neurosurg*. 1997. Vol. 26, N 4. P. 180-184.
- Ferman JH. Payments will be based on quality not quantity. CMS plans to stop paying for secondary infections. // *Healthc Exec*. 2008. Vol. 23, N 2. P. 52-54.
- Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), HHS. Medicare program; hospital outpatient prospective payment system and CY 2007 payment rates; CY2007 update to the ambulatory surgical center covered procedures list; Medicare administrative contractors; and reporting hospital quality data for FY 2008 inpatient prospective payment system annual payment update program-HCAHPS survey, SCIP, and mortality. Final rule with comment period and final rule. // *Fed Regist*. 2006. Vol. 71, N 226. P. 67959-8401.
- Edmiston CE, Seabrook GR, Johnson CJ, Paulson DS, Beausoleil C. Comparison of a new and innovative 2% chlorhexidine impregnated cloth with 4% chlorhexidine as topical antiseptic for preparation of the skin prior to surgery. // *Am J Infect Control*. 2007. Vol. 35, N 2. P. 89-96.
- Schaal KP. Medical and microbiological problems arising from airborne infection in hospitals. // *J Hosp Infect*. 1991. Vol. 18, Suppl. A. S451-459.
- Webster J, Osborne S. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection (review). The Cochrane Collaboration. London: J Wiley & Sons; 2006. P. 1-21.
- Edmiston CE, Krepel CJ, Seabrook GR, Lewis BD, Brown KR, Towne JB. The preoperative shower revisited: can high topical antiseptic levels be achieved on the skin surface prior to surgical admission? // *J Am Coll Surg*. 2008. Vol. 207, N 2. P. 233-239.
- Pottinger JM, Starks SE, Steelman VM. Skin preparations. // *Perioperative Nurs Clinics*. 2006. Vol. 1. P. 203-210.
- Zvonar RK, Bush P, Roth B. Practice changes to improve delivery of surgical antibiotic prophylaxis. // *Healthc Q*. 2008. Vol. 11, N 3 Spec. P. 141-144.
- Edmiston CE, Krepel C, Kelly H, Larson J, Andris D, Hennen C, Nakeeb A, Wallace JR. Perioperative antimicrobial prophylaxis in the gastric bypass patient: do we achieve therapeutic levels? // *Surgery*. 2004. Vol. 136, N 4. P. 738-747.
- Ritter MS. Operating room environment. // *Clin Orthop Relat Res*. 1999. Vol. 369. P. 103-109.
- Berard F, Gandon J. Postoperative wound infections: the influence of ultraviolet irradiation of the operating room and of various other factors. // *Ann Surg*. 1964. Vol. 160, Suppl. 2. P. 1-92.
- Clarke MT, Lee PT, Robert CP, Gray J, Keene GS, Rushton N. Contamination of primary total hip replacement in standard and ultraclean operating theaters detected by polymerase chain reaction. // *Acta Orthop Scand*. 2004. Vol. 75, N 5. P. 544-548.
- Hasanadka R, Seabrook GR, Edmiston CE. Vascular graft infections. In: Rello J, Kollef M, Diaz M, Rodrigues A (eds.) Critical care infectious diseases, 2nd edition. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2007. pp. 531-541.
- Levy ME, Schmitt DD, Edmiston CE, Bandyk DF, Krepel CJ, Seabrook GR, Towne JB. Sequential analysis of staphylococcal colonization by body surface cultured on patients undergoing vascular surgery. // *J Clin Microbiol*. 1990. Vol. 28, N 4. P. 664-669.
- Faibis F, Laporte C, Fiacre A, Delisse C, Lina G, Demachy M-C, Botterel F. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infections initiated by a healthcare worker with chronic sinusitis. // *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005. Vol. 26, N 2. P. 213-215.
- Edmiston CE, Seabrook GR, Cambria RA, Brown KR, Lewis BD, Sommers JR, Krepel CJ, Wilson PJ, Sinski S, Towne JB. Molecular epidemiology of microbial contamination in the operating room environment: is there a risk for infections? // *Surgery*. 2005. Vol. 138, N 4. P. 572-588.
- Sherertz RJ, Reagan DR, Hampton KD, Robertson KL, Streed SA, Hoen HM, Thomas R, Gwaltney JM Jr. A cloud adult: the *Staphylococcus aureus*-virus interaction revisited. // *Ann Intern Med*. 1996. Vol. 124, N 6. P. 539-547.
- Bischoff WE, Bassetti S, Bassetti-Wyss BA, Wallis ML, Tucker BK, Reboussin BA, D'Agostino RB Jr, Pfäller MA, Gwaltney JM Jr, Sherertz RJ. Airborne dispersal as a novel transmission route of coagulase-negative staphylococci: interaction between coagulase negative staphylococci and rhinovirus. // *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004. Vol. 25, N 6. P. 504-511.
- Beckingham W, Senanayake S, Collignon P, McKenzie G. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* aerosolized when healthcare workers carry out activities for patients. // *Healthc Infect*. 2008. Vol. 13, N 3. P. 77-82.
- Crnich CJ, Maki DG. Are antimicrobial-impregnated catheters effective? Don't throw the baby out with the bath water. // *Clin Infect Dis*. 2004. Vol. 38, N 9. P. 1287-1292.
- Stensballe J, Tvede M, Looms D, Lippert FK, Dahl B, Tonnesen E, Rasmussen LS. Infection risk with nitrofurazone-impregnated urinary catheters in trauma patients: a randomized study. // *Ann Intern Surg*. 2007. Vol. 147, N 5. P. 285-293.
- Paddock HN, Fabia R, Giles S, Hayes J, Lowell W, Adams D, Besner GE. A silver-impregnated antimicrobial dressing reduces hospital costs for pediatric burn patients. // *J Pediatr Surg*. 2007. Vol. 42, N 1. P. 211-213.
- Walenkamp GH, Keijn LL, de Leeuw M. Osteomyelitis treated with gentamicin-PMMA beads: 100 patients followed for 1-12 years. // *Acta Orthop Scand*. 1998. Vol. 69, N 5. P. 518-522.
- Darouiche RO, Mansouri MD, Zakarevic D, AlSharif A, Landon GC. In vivo efficacy of antimicrobial-coated devices. // *J Bone Joint Surg Am*. 2007. Vol. 89, N 4. P. 792-797.
- Carson CC. Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prostheses in decreasing infection in original implant. // *J Urol*. 2004. Vol. 171, N 4. P. 1611-1614.
- Rodeheaver GT, Kurtz LD, Belamy WT, Farris H, Edlich RB. Biocidal braided sutures. // *Arch Surg*. 1983. Vol. 118, N 3. P. 322-327.
- Uff CR, Scott AD, Pockley AG, Phillips RK. Influence of soluble suture factors on in vitro macrophage function. // *Biomaterials*. 1995. Vol. 16, N 5. P. 355-360.
- Scher KS, Bernstein JM, Jones CW. Infectivity of vascular sutures. // *Am Surg*. 1985. Vol. 51, N 10. P. 577-579.
- Shuhaiber H, Chugh T, Burns G. In vitro adherence of bacteria to sutures in cardiac surgery. // *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1989. Vol. 30, N 5. P. 749-753.
- Storch M, Perry LC, Davidson JM, Ward JJ. A28-day study of the effect of coated Vicryl Plus antibacterial suture on wound healing in guinea pig linear skin wounds. // *Surg Infect (Larchmt)*. 2002. Vol. 3, Suppl. 1. P. 89-98.
- Ford HR, Jones P, Gaines B, Reblock K, Simpkins DL. Intraoperative handling and wound healing: controlled clinical trial comparing coated Vicryl Plus antibacterial suture (coated polyglactin 910 suture with triclosan) with coated Vicryl suture (coated polyglactin 910 suture). // *Surg Infect (Larchmt)*. 2005. Vol. 6, N 3. P. 313-321.
- Jones RD, Jampani HB, Newman JL, Lee AS. Triclosan: a review of effectiveness and safety in health care setting. // *Am J Infect Control*. 2000. Vol. 28, N 2. P. 184-196.
- Suller MTE, Russell AD. Triclosan and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. // *J Antimicrob Chemother*. 2000. Vol. 46, N 1. P. 11-18.
- Aiello AE, Marshall B, Levy SB, Dell-Latta P, Larson E. Relationship between triclosan and susceptibility of bacteria isolates from hands in the community. // *Antimicrob Agents Chemother*. 2004. Vol. 48, N 8. P. 2973-2979.
- Edmiston CE, Goheen MP, Krepel C, Seabrook GR, Johnson CP, Lewis BD, Brown KR, Towne JB. Bacterial adherence to surgical sutures: is there a role for antibacterial-coated sutures in reducing the risk of surgical site infections? // *J Am Coll Surg*. 2006. Vol. 203, N 4. P. 481-489.
- Fleck T, Moidl R, Blacky A, Fleck M, Wolner E, Grabenwoger M, Wissner W. Triclosan-coated sutures for the reduction of sternal wound infections: economic considerations. // *Ann Thorac Surg*. 2007. Vol. 84, N 1. P. 232-236.
- Ammirati M, Raimondi AJ. Cerebrospinal fluid shunt infections in children. A study on the relationship between the etiology of hydrocephalus, age at the time of shunt placement, and infection rate. // *Childs Nerv Syst*. 1987. Vol. 3, N 2. P. 106-109.
- McGirt MJ, Zaas A, Fuchs HE, George TM, Kaye K, Sexton DJ. Risk factors for pediatric ventriculoperitoneal shunt infection and predictors of infectious pathogens. // *Clin Infect Dis*. 2003. Vol. 36, N 7. P. 858-862.
- Rozzelle CJ, Leonardo J, Li V. Antimicrobial suture wound closure for cerebrospinal fluid shunt surgery: a prospective, double-blinded, randomized controlled trial. // *J Neurosurg Pediatrics*. 2008. Vol. 2, N 2. P. 111-117.
- Blumetti J, Luu M, Sarosi G, Hartless K, McFarlin J, Parker B, Dineen S, Huerta S, Asolati M, Varela E, Anthony T. Surgical site infections after colorectal surgery: do risk factors vary depending on the type of infection considered? // *Surgery*. 2007. Vol. 142, N 5. P. 704-711.
- Indelicato D, Grobmyer SR, Newlin H, Morris CG, Haigh LS, Copeland EM 3rd, Mendenhall NP. Association between operative closure type and acute infection, local recurrence, and disease surveillance in patients undergoing breast conserving therapy for early-stage breast cancer. // *Surgery*. 2007. Vol. 141, N 5. P. 645-653.
- Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Pocard M, Vicaut E, Valleron P. Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. // *Dis Colon Rectum*. 2007. Vol. 50, N 3. P. 331-336.
- Poipien HK, Valbo A, Grinde-Andersen A, Walberg M. Post-cesarean surgical site infections according to CDC standards: rates and risk factors. A prospective cohort study. // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007. Vol. 86, N 9. P. 1097-1102.
- McKibben L, Horan T, Tokars JI, Fowler G, Cardo DM, Pearson ML, Brennan PJ. Guidance on public reporting of healthcare-associated infections: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. // *Am J Infect Control*. 2005. Vol. 33, N 4. P. 217-226.



ПЛЮС НИТИ И DERMABOND – НАДЕЖНОЕ ЗАКРЫТИЕ И ЗАЩИТА РАНЫ



ЗАЩИТА ХИРУРГИЧЕСКОГО РАЗРЕЗА ИЗНУТРИ И СНАРУЖИ



ETHICON
a Johnson & Johnson company

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614 Москва, ул. Крылатская 17, корп. 3, этаж 2

Тел.: +7 (495) 580 77 77 Факс: +7 (495) 580 78 78

РУ № ФЗС 2007/00529 от 05.05.2010, РУ № ФЗС 2010/07135 от 04.06.2010, РУ № ФЗС 2010/06042

от 10.09.2010, РУ № ФЗС 2009/04557 от 15.06.2009. Товар Сертифицирован.

DERMABOND®
TOPICAL SKIN ADHESIVE

Перспективное исследование эффективности хирургической реконструкции тазового дна с применением сверхлегких сетчатых эндопротезов «Пелвикс»

Prospective evaluation of pelvic floor repair effectiveness with super-light mesh Pelvix

D.D. Shkarupa, I.A. Gorgotsky, N.P. Yarova, E.A. Shkarupa

This article evaluates the outcomes of pelvic organ prolapse (POP) repair with innovative super-light vaginal mesh Pelvix. The main feature of this mesh is unique surface density – only 29 g/m². The results of 165 operations were analyzed at 4 to 15 month (mean-9,6 month) after surgery. All operations were performed vaginally utilizing subfascial implantation technique. Objective success rate was 94,8 to 95,8%. Good subjective results were achieved in 84,2% of cases, satisfactory results – in 11,6%. There were no serious intra- and postoperative complications. Vaginal erosion rate was only 0,6%. Vaginal surgery with Pelvix mesh is safe and effective procedure to correct POP in short-term follow up.

Д. Д. Шкарупа, И. А. Горгоцкий, Н. П. Ярова, Е. А. Шкарупа

Санкт-Петербургский клинический комплекс ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, отделение урологии

В 2005 году на Конгрессе Международного общества удержания мочи в Монреале (ICS, 2005) миру были представлены технологии оперативного лечения пролапса органов малого таза с помощью фигурных сетчатых эндопротезов анатомической формы. Французская группа TVM (Trans-Vaginal Mesh) представила эндопротез Prolift в трех вариантах: anterior, posterior, total [1], а американские исследователи – сетки Apogee и Perigee [2, 3].

Эндопротезы поставлялись производителями в виде наборов, содержащих в себе не только сетки, но и одноразовые инструменты для их установки «все в одном». Эффективность оперативного лечения выраженных форм тазового пролапса с применением предложенных технологий на ранних сроках наблюдения значительно превышала таковую у традиционных методов, при этом пациентки лучше переносили лечение: уменьшался болевой синдром, сокращались сроки реабилитации. Последовало много публикаций с оптимистичной оценкой результатов применения новых изделий [4 - 8]. У многих специалистов

сформировалось ощущение того, что проблема лечения опущения тазовых органов близка к решению. Казалось, что технологии оперативной реконструкции тазового дна с помощью эндопротезов Prolift и ему подобных – это нечто похожее на уже повсеместно применяющуюся для лечения недержания мочи операцию TVT.

Начался лавинообразный рост числа клиник и врачей, выполняющих так называемые модные операции. Причем никакой специальной подготовки абсолютное большинство специалистов предварительно не проходило. Не менее активно разные производители медицинских изделий начали клонировать столь успешные продукты, как Prolift, Apogee и Perigee, и с энтузиазмом продвигать их на рынок.

Такое легкомысленное отношение к технологии, требующей глубокого знания анатомии и функций органов малого таза, а также специфических вопросов применения синтетических материалов, привело к резкому увеличению числа так называемых имплант-ассоциированных осложнений, среди них: эрозии слизистой влагалища, хронический болевой

синдром, диспареуния, нарушения мочеиспускания и др. Причем при внимательном анализе этих проблем, становится очевидно, что очень многие из них являлись, скорее, «хирург-ассоциированными», так как указывали на весьма невысокий уровень компетентности исполнителей [9, 10].

В 2010 - 2011 гг. в США началось некое подобие истерии по поводу применения влагалищных сеток в хирургии тазового пролапса. Появились мнения, что это «порочная методика, калечащая больных». При этом известно, что основными авторами подобных выводов являлись юристы, вдохновленные «успешными» судебными процессами, происходившими в 2004 - 2006 гг. по гнойным осложнениям после применения эндопротезов Obtape и Urotape (Porges), сделанных из микропористого нетканого полипропилена, неустойчивого к инфекции [11, 12].

Справедливости ради надо сказать, что истинное число осложнений не так уж велико. С 2008 по 2010 гг. в США было выполнено 225 тыс. операций по имплантации влагалищных сеток, а официально зарегистрировано было лишь 1 503 случая осложнений, что составляет 0,67 % [13]. А ведь к данной проблеме инспектирующие организации относились более чем внимательно.

В августе-сентябре 2011 года FDA (U.S. Food and Drug Administration) - Управление по контролю за продуктами и лекарствами США - опубликовало официальное предостережение, сделанное на основе анализа проблем, связанных с применением влагалищных сеток в хирургии пролапса. Было принято решение о запрете вывода на рынок новых протезов без предварительных многоцентровых клинических исследований. Врачей же обязали проходить специальное обучение методикам имплантации сеток и возможным рискам, а также ставить пациентов в известность о возможных осложнениях. О запрете на применение влагалищных сеток речь не шла. На конференции ассоциации

Женской тазовой медицины и реконструктивной хирургии (FPMRS), проходившей в рамках Конгресса Американской Ассоциации урологов в мае 2012 года (Атланта, США), было объявлено об официальном учреждении одноименной субспециальности в урологии и гинекологии (на государственном уровне). До 2015 года все американские специалисты, желающие заниматься реконструктивной хирургией тазового дна (включая влагалищные сетки), должны будут прочесть и получить сертификат FPMRS или окажутся вне закона. Подобный шаг профессиональной ассоциации был направлен на то, чтобы застраховать хирургов, выполняющих весь спектр операций на тазовом дне от всевозможных инсинуаций [14, 15].

На сегодняшний день уже можно сказать, что урогинекологическая общественность пришла к осознанию того, что применение синтетики в лечении пролапса тазовых органов при наличии показаний обоснованно и целесообразно, а в ряде случаев просто необходимо. Но при этом требуется грамотный подбор больных, строгое соблюдение техники операций и дальнейшее совершенствование эндопротезов.

Целью данного исследования стал анализ результатов оперативного лечения тазового пролапса с применением инновационного отечественного эндопротеза «Пелвикс» («Линтекс», Россия).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2010 году в научно-производственной лаборатории предприятия «Линтекс» (Санкт-Петербург, Россия) был разработан имплантат для оперативной реконструкции тазового дна, имеющий серьезные качественные отличия от всех существующих на рынке аналогов. В новом поколении эндопротеза «Пелвикс» производителю удалось объединить взаимоисключающие характеристики: беспрецедентно малую поверхность

плотность (около 20 г/м²) с высокой прочностью и формоустойчивостью. Ключевым моментом является то, что при столь низкой материалоемкости (в среднем, в два раза меньше, чем у мягких и легких сеток большинства производителей) эндопротез состоит исключительно из сверхтонких полипропиленовых мономеров – без рассасывающегося компонента, неизбежно снижающего биосовместимость имплантата.

С февраля 2011 г. по март 2012 г. в урологическом отделении Санкт-Петербургского клинического комплекса Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова было выполнено 165 операций с применением сверхлегкого эндопротеза «Пелвикс». Оперативное вмешательство выполнялось с использованием стандартных многоцветных инструментов «Урофикс ПЛ» и «Урофикс ТО» («Линтекс», Санкт-Петербург). 103 пациенткам с цистоцеле 3-й и 4-й стадии были имплантированы эндопротезы «Пелвикс» передний, 38 больным с ректоцеле 3-й и 4-й стадии или изолированным апикальным пролапсом – «Пелвикс» задний и 24 женщинам с выраженным пролапсом обоих компартментов тазового дна были одновременно установлены эндопротезы «Пелвикс» передний и «Пелвикс» задний. В 71 наблюдении симультанно с реконструкцией тазового дна по поводу пролапса были имплантированы эндопротезы «Урослинг» в трансобтураторном положении в связи с имевшимся недержанием мочи при напряжении. У 16 женщин имплантация эндопротеза «Пелвикс» передний дополнялась задней кольпоррафией по поводу ректоцеле 2-й стадии, а у 9 пациенток с «Пелвиксом» задним выполнялась передняя кольпоррафия в связи с цистоцеле 2-й стадии и у 3 – перинеопластика по поводу нижнего ректоцеле или дефектов промежности (таблица 1). ■

Таблица 1. Характеристика пациентов и виды хирургического пособия

Тип протеза	Пелвикс передний	Пелвикс задний	Пелвикс задний + Пелвикс передний
Эпидемиологические данные			
Число больных	103	38	24
Средний возраст больных	61,3±7,2	57,1±9,2	63,3±9,7
Предшествовавшие операции по поводу пролапса (исключая гистерэктомию): n(%)	17 (16,5)	4 (10,5)	1 (4,2)
Предшествовавшие гистерэктомии: n(%)	5 (4,9)	6 (15,8)	10 (41,7)
Симультанно выполненные операции			
Имплантирование трансобтураторного слинга: n(%)	51 (49,5)	12 (31,6)	8 (33,3)
Передняя кольпоррафия: n(%)	-	9 (23,7)	-
Задняя кольпоррафия: n(%)	16 (15,5)	-	-
Перинеопластика: n(%)	4 (3,9)	3 (7,9)	4 (16,7)

В качестве специфического пред- и послеоперационного исследования были применены: влагалитный осмотр с оценкой степени пролапса по POP-Q (ICS) и кашлевой пробой, урофлоуметрия с последующей оценкой наличия остаточной мочи, цистоскопия (по показаниям), комплексное уродинамическое исследование (по показаниям), специальные опросники (PFDI-20, PFIQ-7, ICIQ-SF, нестандартизованный опросник по качеству половой жизни).

Анатомическим (объективным) рецидивом считалось появление в прооперированном компартменте пролапса 2-й и последующих стадий по классификации POP-Q вне зависимости от субъективных результатов.

Операции в большинстве случаев выполнялись под спинномозговой анестезией (по показаниям – эндотрахеальный наркоз). Пациентка размещалась на операционном столе в литотомической позиции. В мочевого пузыря устанавливался уретральный катетер «Фoley» 18 - 20 Ch - баллон на 10 - 15 мл.

Для облегчения диссекции паравагинальных тканей применялась гидропрепаровка структур передней

стенки влагалища физиологическим раствором NaCl (40 - 60 мл на компартмент). При этом необходимо отметить, что введение жидкости осуществлялось не в стенку влагалища, а субфасциально (под лобково-шеечную или ректо-вагинальную фасции), жидкость поступала в ткани без сопротивления и не происходило инфильтрации стенок влагалища. Подобная техника в большинстве случаев позволяла на последующих этапах четко дифференцировать слои и выполнять прецизионную и практически бескровную субфасциальную диссекцию.

Производился срединный разрез передней стенки влагалища, при отступе 3 см проксимальнее наружного отверстия уретры и 1,5 - 2 см дистальнее наружного зева шейки матки. При этом рассекалась не только стенка влагалища, но и подлежащая фасция (рис. 1). Это считалось одним из самых принципиальных моментов операции, непосредственно определяющих ее результат. Категорически недопустимым считался вариант диссекции, применяемый в традиционной кольпоррафии, когда ткани расслаиваются в более поверхностном подслизисто-адвентициальном

слое стенки влагалища и эндопельвикальная фасция остается на мочевом пузыре или прямой кишке. Такой подход, безусловно, более комфортен и привычен для хирурга, так как теоретически снижается риск повреждения мочевого пузыря (прямой кишки), но при этом сильно нарушается кровоснабжение слизистой влагалища, что может провоцировать развитие эрозии. Кроме того, диссекция в традиционном гинекологическом слое, как правило, сопровождается довольно значительной кровопотерей из венозной сети подслизистого слоя влагалища, что нередко заставляет прибегать к электрокоагуляции и увеличивает риск образования гематом. В то же время между мочевым пузырем (прямой кишкой) и соответствующими отделами эндопельвикальной фасции имеются так называемые бессосудистые пространства, продвижение в которых происходит без повреждения сосудов, в условиях практически сухого операционного поля [16].

Далее выполнялась широкая мобилизация паравагинальных тканей тупым (предпочтительно) и острым (по необходимости) путем. Мануально идентифицировались ориентиры

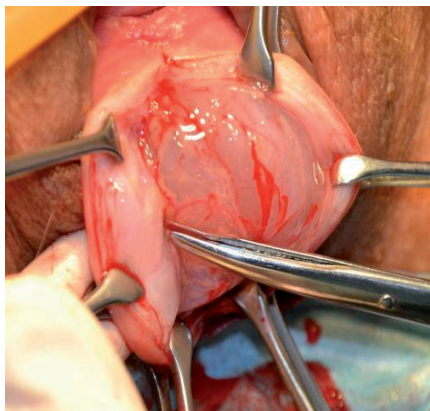


Рисунок 1. Этап имплантации эндопротеза «Пелвикс» передний. Разрез проходит через все слои стенки влагалища и лобково-шеечную фасцию (все эти структуры взяты в зажимы Эллиса). Между стенкой мочевого пузыря и отслаиваемыми тканями остается только инфильтрированная 0,9%-м раствором NaCl бессосудистая паравезикальная рыхловолокнистая соединительная ткань.

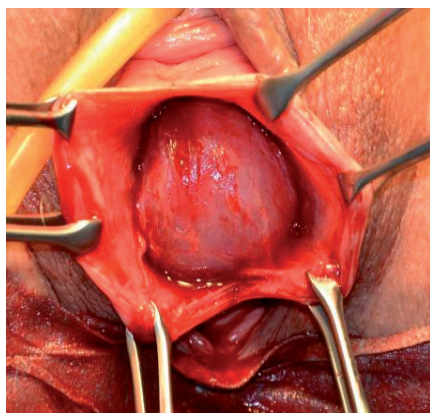


Рисунок 2. Достаточный объем диссекции обеспечивает максимально безопасное и прецизионное проведение ножек эндопротеза через obturatorные отверстия. При этом создаются условия для установки сетки в расправленном состоянии.

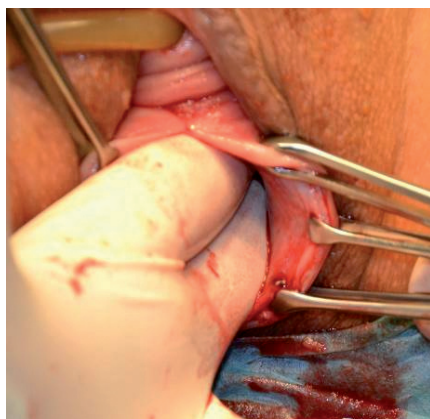


Рисунок 3. Указательный и средний пальцы хирурга, введенные в паравезикальное пространство до стенок таза (седалищной ости и сухожильной дуги внутритазовой фасции), обеспечивают оптимальные условия для проведения инструментов-троакаров.

– седалищные ости, сухожильные дуги внутритазовой фасции (если они были выражены), нижние ветви лонных костей с обеих сторон. Это было следующим ключевым моментом. Широкая мобилизация тканей, обеспечивавшая уверенную пальпацию стенок таза двумя пальцами хирурга, позволяла при последующих этапах операции одним пальцем контролировать продвижение инструмента со стороны кожного разреза, а другим – выполнять надежную ретракцию мочевого пузыря. При этом не требовалось применение специальных ретракторов Брейски (рис. 2 и рис. 3).

На коже паховой области билатерально выполнялись проколы для проведения рукавов эндопротеза: на уровне наружного отверстия уретры по внутреннему краю нисходящей ветви лонной кости и при отступе 1 см латеральнее и на 2 см каудальнее предшествующего прокола. Следует отметить, что указанные локализации проколов очень условны и определяются анатомическими особенностями женщины.

Под контролем указательного и среднего пальцев, введенных в паравезикальные ткани, через кожные проколы выполнялось проведение инструмента «Урофикс ПЛ» (с надетым на него трубчатым проводником) в направлении следующих точек на сухожильной дуге внутритазовой фасции: первая – на 1 см дистальнее седалищной ости, вторая – на 1 см проксимальнее задней поверхности нижней ветви лонной кости. Оптимальное расстояние между точками выхода инструмента – около 3 см. Конец трубчатого проводника выводился в рану. Данная манипуляция осуществлялась строго определенным образом. Трубчатый проводник сталкивался с инструментом «Урофикс ПЛ» надавливанием на наружный конец первого при одновременном поэтапном извлечении инструмента (амплитуда движений – 10 - 15 мм). Надо отметить, что не

следует захватывать внутренний конец трубчатого проводника (рукой или зажимом) и вытягивать его наружу. Это может привести к повреждению (расслоению) мягких тканей стенки таза. Описанные действия осуществлялись симметрично с обеих сторон.

После выполнения каждой перфорации сухожильной дуги внутритазовой фасции гибкий проводник (прикрепленный к рукаву эндопротеза) проводился через трубчатый проводник наружу, который потом удалялся.

Сетчатый эндопротез без натяжения устанавливался непосредственно под дно мочевого пузыря. На данном этапе принципиальным считалась необходимость расправления имплантата. Отсутствие выраженных складок и загибов сетки – профилактика последующего грубого рубцевания, эрозий и краевых рецидивов (рис. 4).

Передний край протеза фиксировался к лобково-шеечной фасции, оставшейся на стенке влагалища у переднего края разреза отдельными рассасывающимися швами (ПГА или «Викрил», USP 2/0). Задний край протеза фиксировался отдельными нерассасывающимися швами («Монофил» или «Пролен» USP 1) к передней поверхности парацервикального фиброзного кольца.

Слизистая влагалища ушивалась быстрорассасывающейся нитью (ПГА-рапид, USP 2/0) непрерывным швом. «Избытки» стенок влагалища не иссекались. Этот момент также считался принципиальным. При таком подходе создавались наилучшие условия для заживления слизистой и профилактики эрозий. Важно отметить, что ретракция «лишней слизистой» происходила уже через несколько суток после операции.

На завершающем этапе концы рукавов эндопротеза сшивались между собой без натяжения (после проведения одного из рукавов к другому в подкожном туннеле). Эта

манипуляция также считается нами целесообразной, так как обеспечивает профилактику смещения протеза и последующего рецидива пролапса, не приводя к каким-либо побочным явлениям.

Восстанавливалась целостность кожи. Выполнялась тугая тампонада влагалища стерильными салфетками с антибактериальными мазями на водной основе («Левосин», «Левомеколь»).

Перечисленные принципы применялись и при имплантации эндопротеза «Пелвикс» задний. При этом основными этапами операции были следующие.

При классическом ректоцеле 3 – 4-й стадии производился срединный разрез задней стенки влагалища, отступив 1,5 - 2 см дистальнее наружного зева шейки матки и проксимальнее гименального кольца на 2 - 3 см. Разрез проходил через все слои стенки влагалища и ректо-вагинальную фасцию – вскрывалось ишиоректальное клетчаточное пространство (рис. 5). Производилась широкая диссекция тканей тупым путем. Мануально идентифицировались ориентиры – седалищные ости, крестцово-остистые связки, передняя поверхность крестца, копчик. На коже перианальной области билатерально выполнялись проколы кожи для проведения рукавов эндопротеза в точках, расположенных на 3 см латеральнее и 2 см ниже ануса.

Под контролем указательного и среднего пальцев, введенных в паравагинальные ткани, через кожные проколы выполнялось перфорирование инструментом «Урофикс ПЛ» (с надетым на него трубчатым проводником) крестцово-остистой связки на расстоянии около 2 см от седалищной ости. По описанной выше методике через трубчатые проводники проводились рукава эндопротеза «Пелвикс» задний.

Сетчатый эндопротез без натяжения устанавливается между прямой кишкой (сзади) и ректо-вагинальной

фасцией (спереди). Выполнялось пальцевое ректальное исследование на предмет целостности слизистой и отсутствия сужения просвета рукавами эндопротеза.

Задний край протеза фиксировался отдельными нерассасывающимися швами («Монофил», USP 1) к задней поверхности парацервикального фиброзного кольца.

При наличии выраженного дефекта в области средней трети влагалища (среднее ректоцеле) выполнялось продольное рассечение передней части эндопротеза (формирование «ласточкиного хвоста»). Нерассеченной оставалась задняя часть имплантата, соответствующая по длине протяженности дефекта задней стенки влагалища. На расстоянии 1,5 - 2 см каудальнее задней спайки половых губ билатерально от срединного шва промежности выполнялись проколы кожи. Через них под контролем пальца, установленного во влагалищный разрез под бульбоспонгиозную мышцу, с помощью изогнутого зажима типа «Москит» выполнялась перфорация всей толщи мягких тканей. Конец «ласточка хвоста» эндопротеза с каждой стороны захватывался зажимом и выводился наружу через кожный прокол. Таким образом, достигалась фиксация переднего края эндопротеза и ликвидация выраженного дефекта средней трети задней стенки влагалища (рис. 6). При отсутствии описанного дефекта передний край протеза обрезался в поперечном направлении и фиксировался рассасывающимися швами к ректовагинальной фасции в передней части разреза стенки влагалища или оставался лежать свободно.

Завершающие этапы имплантации эндопротеза «Пелвикс» задний были аналогичны описанным ранее.

Удаление катетера «Фолей» и влагалищного тампона осуществлялось на следующее утро после операции. Антибактериальная терапия в послеоперационном периоде: пероральные фторхинолоны в течение

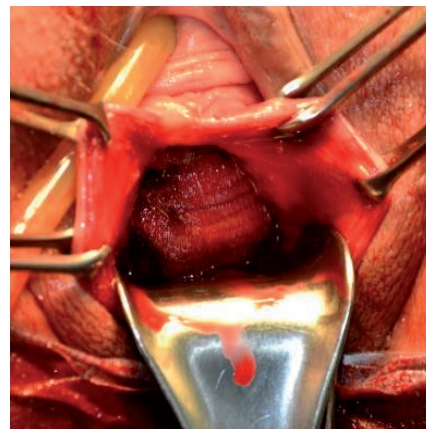


Рисунок 4. Эндопротез «Пелвикс» передний установлен непосредственно между дном мочевого пузыря (сверху) и лобково-шеечной фасцией (снизу) в свободном от натяжения, но расправленном состоянии.

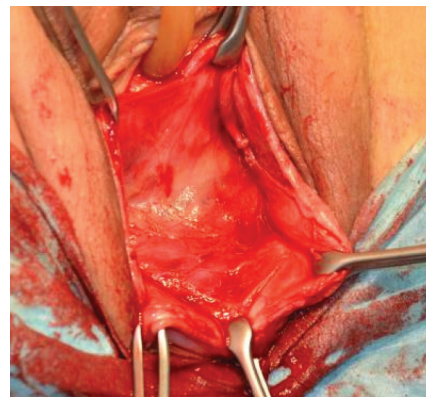


Рисунок 5. Корректный хирургический доступ для имплантации эндопротеза «Пелвикс» задний предполагает разрез задней стенки влагалища через все слои и ректо-вагинальную фасцию – в результате обнажается ишиоректальное клетчаточное пространство (жировая ткань, окружающая прямую кишку, видна на дне раны).

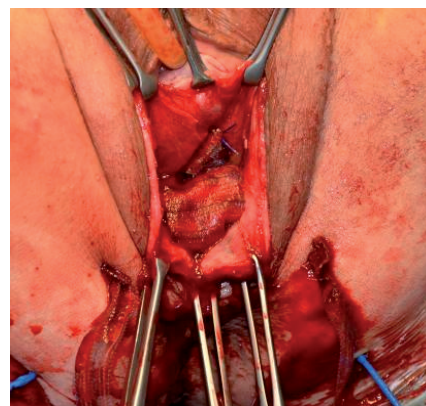


Рисунок 6. Эндопротез «Пелвикс» задний установлен в свободном, но расправленном состоянии. При этом задний край его фиксирован к шейке матки, задние рукава проведены через сакро-спинальные связки и выведены в перианальной области, а передние находятся в мягких тканях позади бульбоспонгиозных мышц и выведены на уровне задней спайки больших половых губ.

трех суток. Санация влагалища не выполнялась.

При выписке больным рекомендовали двухнедельный строгий охранительный режим и ограничение физической активности (подъем тяжестей, фитнес) и половой жизни в течение двух месяцев после операции.

Плановые контрольные осмотры производились через 1, 6 и 12 месяцев после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сроки наблюдения за пациентками составили от 4 до 15 мес (в среднем – 9,6 мес). Основные результаты операций приведены в таблице 2.

В описываемой группе больных произошло только три заметных интраоперационных осложнения: два повреждения мочевого пузыря на этапе паравагинальной диссекции и одно кровотечение из варикозно расширенных вен таза объемом около 350 мл. Раны поврежденного мочевого пузыря были ушиты, а операция продолжена. Кровотечение остановлено тугой тампонадой влагалища и не потребовало гемотрансфузии.

Из 165 пациенток только у одной (0,6 %) за время наблюдения была обнаружена точечная асимптоматическая эрозия в зоне фиксации верхнего края эндопротеза «Пелвикс» передний к шейке матки «Проленом» USP 0. Вероятнее всего, причиной ее образования стали ригидные концы мононити, обращенные в сторону слизистой влагалища. Авторы исследования не меньше читателя удивлены столь низкой частотой эрозий, которые считаются, чуть ли не «главным осложнением» операций с применением влагалищных сеток. Объяснить этот феномен можно, на наш взгляд, тремя обстоятельствами. Во-первых, возможно, недостаточны сроки наблюдения и эрозии все же появятся позже. Однако, по мнению большинства авторов [10], обнару-

жение эрозий наиболее вероятно на сроках от 3 до 12 месяцев после имплантации сетки. Во-вторых, свойства эндопротеза «Пелвикс» действительно уникальны. В литературе еще нет работ, исследовавших клинические результаты применения сеток со столь низкой материалоемкостью (около 20 г/м²). Подобная его характеристика, безусловно, позитивно влияет на процессы репарации окружающих тканей. Необходимо отметить, что при влагалищном исследовании через месяц и более после операции в большинстве случаев эндопротез практически невозможно было пропальпировать, ощущались только его рукава. В-третьих, большое значение имеет техника имплантации сеток. Как уже говорилось, во всех случаях эндопротезы устанавливались строго субфасциально. При этом питание слизистой влагалища нарушалось в минимальной степени. К сожалению, многие специалисты «грешат» тем, что, опасаясь травмировать мочевой пузырь или прямую кишку, выполняют очень поверхностную диссекцию, как при кольпоррафии, – в подслизисто-адвентициальном слое стенки влагалища. Подобный подход в корне неверен и заведомо создает условия для развития эрозий. Кроме того, достаточный объем диссекции тканей позволял устанавливать сетку полностью расправленной (без складок), что, вероятно, также благоприятно влияло на исходы операций.

Число ранних и поздних послеоперационных осложнений в представленной серии наблюдений в целом укладывается в показатели большинства подобных исследований.

Обращает на себя внимание сравнительно высокая частота возникновения недержания мочи при напряжении *de novo* у пациенток с трансобтураторным slingом, имплантированным симультанно с эндопротезом «Пелвикс» передний (16,5 %). Большинству этих пациенток впоследствии были удалены

субуретральные сегменты трансобтураторных петель и установлены slingи в позадилонном положении с отличными результатами. Подобная находка указывает на возможную целесообразность двухэтапного лечения, так как во время первой операции не всегда удается угадать, насколько выраженное недержание мочи разовьется после возвращения мочевого пузыря в нормальное анатомическое положение. Выполнение же позадилонного slingа, способного вызвать обструктивную симптоматику, также нецелесообразно во время первой операции.

Объективная (анатомическая) эффективность операций с применением эндопротезов «Пелвикс» передний, «Пелвикс» задний и одномоментной реконструкции обоих отделов тазового дна составила 95,1 %, 94,8 % и 95,8 % соответственно, что является весьма высоким показателем для подобных методик.

Субъективные результаты операций (по интегрированной оценке результатов опросников) были оценены как отличные у 139 пациенток (84,2 %), удовлетворительные – у 19 (11,6%) и неудовлетворительные – у 7 (4,2%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительные результаты оперативной реконструкции тазового дна с применением сверхлегких эндопротезов «Пелвикс» указывают на высокую эффективность и безопасность данной методики. Особое внимание обращает на себя минимум таких осложнений, как эрозии слизистой влагалища и отсутствие грубого рубцевания паравагинальных тканей, которые были весьма характерны для эндопротезов с большей материалоемкостью и жесткостью. В то же время непродолжительный период наблюдения за пациентками не позволяет сделать окончательные выводы. Требуется проведение дальнейших исследований. ■

Таблица 2. Основные результаты хирургического лечения тазового пролапса с применением эндопротезов Пелвикс

Тип протеза	Пелвикс передний	Пелвикс задний	Пелвикс задний + Пелвикс передний
Общие характеристики операций			
Средняя продолжительность (мин)	37±10,1	32±12,3	55±19,9
Средняя кровопотеря (мл)	70±17,7	84±14,5	160±13,2
Продолжительность пребывания в стационаре (суток)	4,7±1,5	4,4±1,7	5,5±1,9
Интраоперационные осложнения			
Повреждение мочевого пузыря при диссекции: n(%)	1 (0,9)	-	1 (4,2)
Кровопотеря более 300 мл	-	-	1 (4,2)
Всего:	1 (0,9)	-	2 (8,4)
Ранние послеоперационные осложнения			
Транзиторная задержка мочеиспускания: n(%)	5 (4,9)	-	2 (8,4)
Транзиторная ургентность de novo: n(%)	8 (7,8)	-	2 (8,4)
Транзиторные нарушения дефекации: n(%)	-	2 (5,2)	1 (4,2)
Всего:	13 (12,7)	2 (5,2)	5 (21,0)
Поздние послеоперационные осложнения			
Хронический болевой синдром: n(%)	1 (0,9)	1 (2,6)	1 (4,2)
Диспареуния: n(%)	3 (2,9)	-	-
Эрозии слизистой влагалища: n(%)	1 (0,9)	-	-
Деформация протеза (сморщивание) : n(%)	3 (2,9)	-	-
Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей: n(%)	3 (2,9)	-	1 (4,2)
Всего:	11 (10,5)	2 (5,2)	2 (8,4)
Объективная эффективность и частота рецидивов (специфических эффектов)			
Рецидивы в оперированном компартменте: n(%)	5 (4,9)	2 (5,2)	1 (4,2)
Формирование пролапса в противоположном компартменте (≥2 ст. POP-Q): n(%)	13 (12,7)	2 (5,2)	-
Развитие недержания мочи при напряжении de novo (с симультанной имплантацией слинга): n(%)	16 (15,5)	-	2 (8,4)
Развитие недержания мочи при напряжении de novo (без имплантации слинга): n(%)	17 (16,5)	-	2 (8,4)
Анатомическое (объективное) выздоровление: n(%)	98 (95,1)	36 (94,8)	23 (95,8)

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, влагалищные сетки, «Пелвикс» .

Keywords: pelvic organs prolapsed, vaginal mesh, «Pelvic».

ЛИТЕРАТУРА

1. Cosson M., Caquant F., Collinet P., Rosenthal C., Clave H., Debodinance P., Garbin O., Berrocal J., Villet R., Jacquetin B. Prolift mesh (Gynecare) for pelvic organ prolapsed surgical treatment using the TVM group technique: a retrospective study of 687 patients // International Continence Society Meeting Abstracts. Montreal, 2005. P. 121 – 122.
2. Moore R., Miklos J. Cystocele repair utilizing anterior wall mesh graft placed via double trans-obturator approach (Perigee system) // International Continence Society Meeting Abstracts. Montreal, 2005. P. 595.
3. Davila G.W., Beyer R., Moore R., Del Rio S., Lukban J. Restoration of vaginal apical and posterior wall support with the apogee system // International Continence Society Meeting Abstracts. Montreal, 2005. P. 597 – 598.
4. Hinoul P., Ombelet W.U., Burger M.P., Roovers J.P. A prospective study to evaluate the anatomic and functional outcome of a transobturator mesh kit (proliff anterior) for symptomatic cystocele repair // J Minim Invasive Gynecol, 2008. Vol. 15, N 5. P. 615 – 620.
5. Lucioni A., Rapp D.E., Gong E.M., Reynolds W.S., Fedunok P.A., Bales G.T. The surgical technique and early postoperative complications of the Gynecare Prolift pelvic floor repair system // Can J Urol., 2008. Vol. 15, N 2. P. 4004 – 4008.
6. Fattouh B., Amblard J., Debodinance P., Cosson M., Jacquetin B. Transvaginal repair of genital prolapse: preliminary results of a new tension-free vaginal mesh (Prolift technique)—a case series multicentric study // Int. Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2007. Vol. 8, N 7. P. 743 – 752.
7. Nguyen J.N., Burchette R.J. Outcome after anterior vaginal prolapse repair: a randomized controlled trial. // Obstet. Gynecol., 2008. Vol. 111, N 4. P. 891 – 898.
8. Lowman J.K., Jones L.A., Woodman P.J., Hale D.S. Does the Prolift system cause dyspareunia? // Am J Obstet. Gynecol., 2008. Vol. 199, N 6. P. 707 – 712.
9. Moore R.D., Miklos J.R. Vaginal mesh kits for pelvic organ prolapse, friend or foe: a comprehensive review // ScientificWorldJournal, 2009. Vol. 9. P. 163 – 189.
10. Muffly T., Barber M.D. Insertion and removal of vaginal mesh for pelvic organ prolapse // Clin Obstet Gynecol., 2010. Vol. 53, N 1. P. 99 – 114.
11. Mentor obTape vaginal sling. URL: http://www.yourlawyer.com/topics/overview/mentor_obtape_vaginal_sling
12. Geoffrion R., Murphy M., Mainprize T., Ross S. Closing the chapter on obtape: A case report of delayed thigh abscess and a literature review // J Obstet Gynecol Can., 2008. Vol. 30, N 2. P. 143 – 148.
13. Surgical mesh for treatment of women with pelvic organ prolapsed and stress urinary incontinence. FDA executive summary. URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/ObstetricsandGynecologyDevices/UCM270402.pdf>
14. FDA Public Health Notification: Serious Complications Associated with Transvaginal Placement of Surgical Mesh in Repair of Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence. URL: <http://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/publichealthnotifications/ucm061976.htm>
15. Subspecialty Certification. URL: <http://www.augs.org/p/cm/ld/fid=107>
16. Kruger J.A., Heap S.W., Murphy B.A., Murphy B.A., Dietz H.P. Pelvic floor function in nulliparous women using three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging // Obstet Gynecol., 2008. Vol. 111, N 3. P. 631 – 638.

ГИНЕФЛЕКС

*Гинефлекс (в составе системы Пелвикс) –
сверхлегкое решение для сложных проблем*

Сетка Гинефлекс выполнена из сверхтонких биоинертных полипропиленовых монинитей. Структура эндопротеза делает его устойчивым к деформации при растяжении в различных направлениях.

Поверхностная плотность составляет 21 г/м², что в 2 раза меньше, чем у «легких» сеток большинства производителей!

При этом в составе нет рассасывающихся компонентов, снижающих биосовместимость (на ранних сроках после имплантации) и прочность эндопротеза (на поздних сроках).

ВСЕГО 21 Г/М²

*Сверхлегкая сетка
для сакровагинопексии
и реконструкции тазового дна*

Первый опыт лапароскопической геминефруретерэктомии при неполном удвоении мочевых путей

First experience of laparoscopic heminephroureterectomy in patients with incomplete doubling of the urinary tract

A.D. Kochkin, F.A. Sevryukov, D.V. Abramov

The doubling of the upper urinary tract is fairly common congenital malformation, and in 14.6% of cases ureterohydronephrosis develops in one half of the kidney. It leads to the development of chronic urinary tract infections and pain. The only treatment option is surgery. Heminephroureterectomy traditionally performed from a wide traumatic lumbotomy access. One of the most topical issues of Urology is the development of minimally invasive surgical techniques. Thus laparoscopic radical nephrectomy has been recommended by the European Association of Urology as a standard treatment for kidney cancer. Laparoscopic heminephroureterectomy (LapHNE) is not a widely spread surgical intervention. Pediatric urologists are most experienced with such kind of surgeries. No publications about laparoscopic heminephroureterectomy in adult patients with incomplete doubling of the urinary tract were found. This prompted us to share with first experience of this intervention. The clinical case of successful surgical treatment of patient with incomplete doubling of the left upper urinary tract, complicated with terminal hydronephrosis was presented. Medical history, clinical manifestation, laparoscopic technique of heminephroureterectomy, as well as short- and long-term outcomes were reported. We concluded that LapHNE has all advantages of laparoscopic approach like atraumaticity, minimum number of wound complications and rapid rehabilitation of patients.

А.Д. Кочкин^{1,2}, Ф.А. Севрюков¹, Д.В. Абрамов²

¹ Урологический центр НУЗ ДКБ на ст. Горький ОАО "РЖД", г. Н. Новгород

² ФГБУЗ ПОМЦ ФМБА России, г. Н. Новгород

Удвоение верхних мочевых путей является достаточно распространенной аномалией развития, причем в 14,6% случаев формируется уретерогидронефроз одной из половин почки [1-3]. Это обуславливает развитие хронической инфекции мочевыводящих путей и болевого синдрома. Единственный метод лечения – оперативный. Геминефруретерэктомия традиционно выполняется из широкого, достаточно травматического люмботомического доступа [4].

Одним из наиболее актуальных вопросов урологии является развитие минимально инвазивных хирургических методов. Так, лапароскопическая радикальная нефрэктомия уже рекомендована Европейской ассоциацией урологов как стандартный метод лечения рака почки [5].

Лапароскопическая геминефруретерэктомия (ЛапГНЭ) не является распространенным оперативным вмешательством. Наибольшим опытом подобных операций располагают детские урологи, так как современные методы лучевой диагностики позволяют верифицировать патологию почек на этапе диспансеризации новорожденных. В 2011 году G. Jaugram

и его коллеги опубликовали результаты мультицентрового изучения опыта лечения 142 детей, подвергнутых ЛапГНЭ в нескольких педиатрических клиниках Европы и США. Все пациенты оперированы из ретроперитонеоскопического доступа. Средний возраст пациентов составил 11,4 месяцев. Частота конверсий доступа достигла 7,7 %. Ранний послеоперационный период осложнился формированием уриномы в 4,9 % случаях наблюдений. Одному больному в связи с развитием мочевой инфекции потребовалась повторная операция в объеме уретерэктомии. Раневых осложнений авторами не отмечено. Через девять послеоперационных месяцев у семерых детей (4,9%) отмечено значимое нарушение функции оставшейся нижней половины удвоенной почки, потребовавшее удаления последней у трех больных (42%). Все эти пациенты перенесли такие осложнения предыдущего вмешательства, как уринома, гематома и мочевая инфекция. Оценивая результаты исследования, авторы пришли к следующим выводам: ретроперитонеоскопическая геминефрэктомия является эффективным методом лечения. Однако удаление верхней половины удвоенной почки является

технически наиболее сложным вмешательством, сопровождающимся высоким риском развития послеоперационных осложнений [6].

Обнаружить публикации о лапароскопической геминефруретерэктомии при неполном удвоении мочевых путей у взрослых в доступной отечественной литературе не удалось. Последнее побудило поделиться собственным первым опытом подобного вмешательства.

Пациентка 23 лет госпитализирована с жалобами на постоянные ноющие боли и тяжесть в пояснице слева, общую слабость, быструю утомляемость. Из анамнеза известно что в мае 2010 г. больная была госпитализирована в срочном порядке в одну из районных больниц с клинико-лабораторной картиной почечной колики слева. При обследовании выявлена крупная киста верхнего полюса левой почки и конкремент нижней трети левого мочеточника, проведены уретеролитоэкстракция и противовоспалительная терапия. Больная направлена в клинику для определения тактики дальнейшего лечения. Данными магнитно-резонансной томографии верифицирован терминальный гидронефроз верхней половины удвоенной левой почки. Последний и явился показанием к оперативному лечению. В связи с этим 8.02.2011 г. выполнена лапароскопическая геминефруретерэктомия слева.

Первым этапом произведена ретроградная уретеропиелоскопия. Слияние мочеточников верхней и нижней половин удвоенной левой почки определялось в области нижней трети. Мочеточник верхней половины заканчивался выраженной стриктурой на уровне пиелуретрального сегмента. Мочеточник нижней половины был проходим на всем протяжении, патологии лохан-

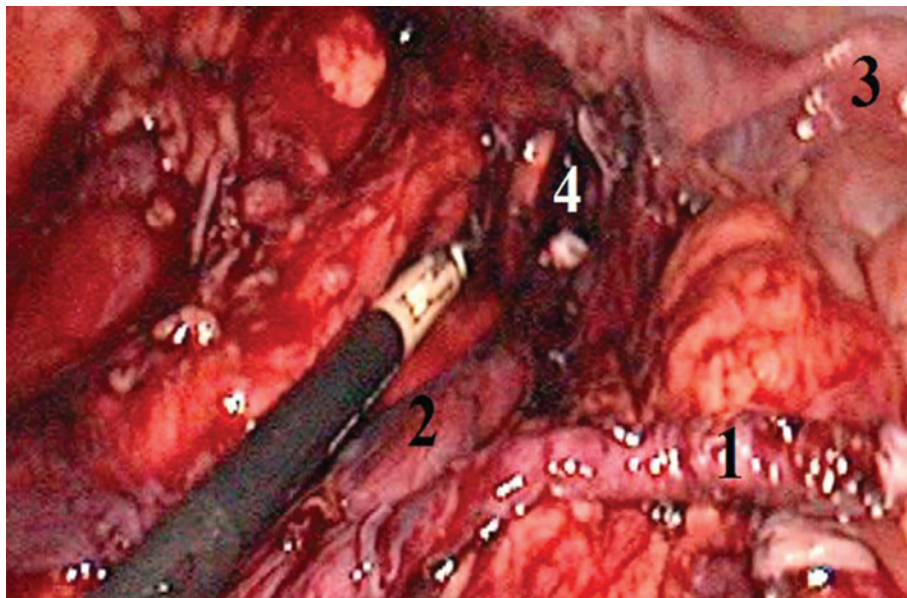


Рисунок 1. 1 – Мочеточник верхней половины удвоенной почки; стриктура пиелуретрального отдела.
2 – Почечная артерия и ее полярные ветви.
3 – Почечная вена.
4 – Передняя губа почки.

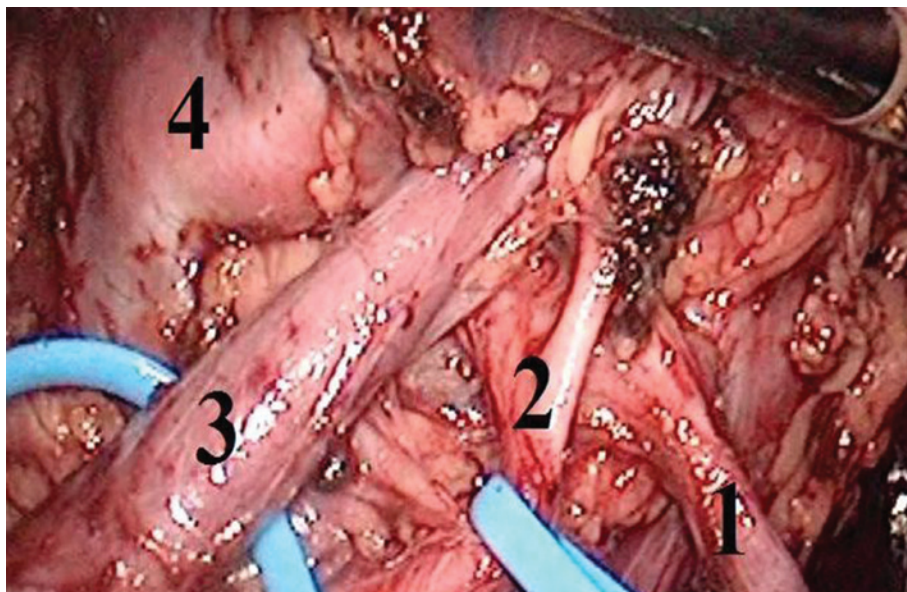


Рисунок 2. 1 – Мочеточник верхней половины удвоенной почки отсечен.
2 – Мочеточник нижней половины.
3 – Матка
4 – Культи мочеточника верхней половины; диссектором отведены подвздошные сосуды на уровне их бифуркации.

ки не выявлено. Последняя дренирована внутренним стентом.

Лапароскопический этап операции выполнен в положении больной на спине с поворотом операционного стола на здоровый бок. Оптический порт - в umbilical области, рабочие троакары - в левой подвздошной области и эпигастрии. После мобилизации нисходящей кишки медиально осуществлен доступ к сосудистой ножке почки. Верифицирован

пиеловазальный конфликт ее верхней половины (рис. 1). Мочеточники обеих половин мобилизованы до уровня маточных сосудов и разделены в области их слияния (рис. 2). По отсечении мочеточник верхней половины проведен краниально. Верхнеполярные сосуды клипированы и пересечены. Гидронефротически трансформированная верхняя половина удвоенной почки мобилизована из паранефральной клетчатки [5].

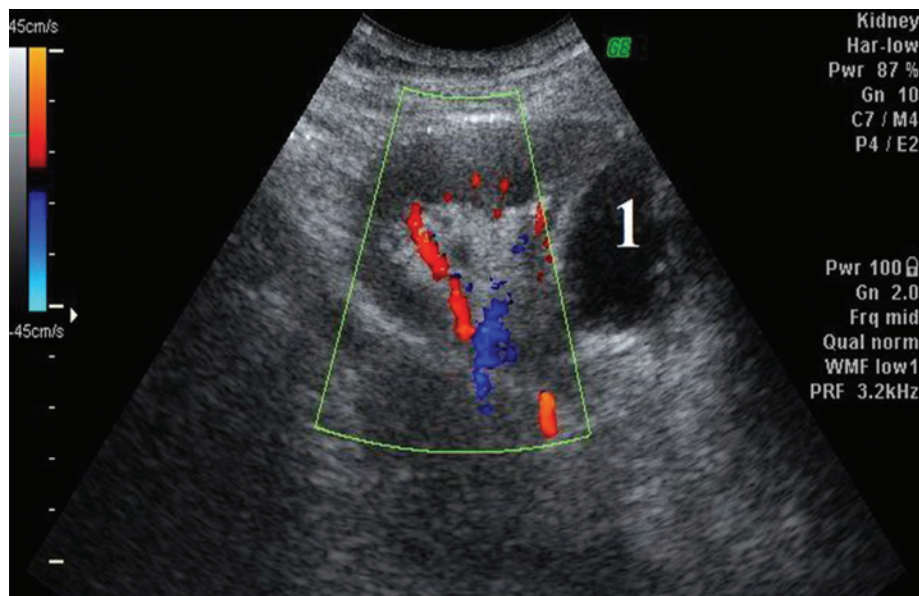


Рисунок 3. Контрольное УЗИ с ЦДК.
1 – Зона резекции.

и отсечена по линии ишемии после аспирации содержимого. Выполнен интракорпоральный обвивной гемостатический шов паренхимы почки. Препарат извлечен из брюшной полости через рану троакара в левой подвздошной области. Через тот же доступ установлен страховый дренаж.

Продолжительность операции составила 360 минут. Объем кровопотери не превысил 100 мл. Пациентка активизирована в первые сутки. Послеоперационный период

протекал гладко. Больная выписана на амбулаторное наблюдение через семь дней после операции.

При контрольном осмотре через год самочувствие пациентки удовлетворительное. По данным экскреторной урографии, функция почек сохранена, своевременна и адекватна, признаков нарушения уродинамики нет. По данным УЗИ, паренхима почки до 26 мм при доплеровском исследовании кровотока не изменен (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Геминефруретерэктомия является достаточно сложным оперативным вмешательством, особенно в эндоскопическом исполнении. Наибольшие трудности обусловлены анатомическими особенностями сосудистой ножки почки, а также необходимостью мобилизации всех отделов верхних мочевых путей. На наш взгляд, трансабдоминальный доступ имеет ряд существенных преимуществ перед ретроперитонеоскопическим, так как обеспечивает наилучший оперативный простор, свободу движений и четкость анатомических ориентиров.

ЛапГНЭ обладает всеми преимуществами лапароскопического доступа, основными из которых являются атравматичность, минимальное количество раневых осложнений и быстрая реабилитация больных.

Первый собственный опыт лапароскопической геминефруретерэктомии при неполном удвоении мочевыводящих путей продемонстрировал перспективность метода, а также его эффективность и безопасность. ■

Ключевые слова: лапароскопическая геминефруретерэктомия, удвоение мочевых путей

Keywords: laparoscopic heminephrectomy, duplex collectine system

ЛИТЕРАТУРА

1. Гимпельсон Э.И. Аномалии почек: клиника, диагностика и лечение. М.: «Медицина», 1949. - С. 81, 97 - 100.
2. Русаков В.Н., Мироненко И.М., Ясько А.В. Об оперативном лечении больных с гидронефрозом одного из сегментов удвоенных почек. // Материалы научно-практической конференции врачей и научных работников, посвященной 80-летию Омской областной клинической больницы. Омск, 2000. С. 289 - 290.
3. Лопаткин Н.А., Люлько А.В. Аномалии мочеполовой системы. Киев, 1987. С. 40 - 54.
4. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А., Еникеев М.Э., Ахвледиани Н.Д., Крупинов Г.Е., Абдусаламов А.Ф. Особенности обследования пациента уретерогидронефрозом верхней половины удвоенной правой почки. // SonoAce-Ultrasound. - 2004. - № 12. - С. 42 - 46.
5. Roupret M., Zigeuner R., Palou J., Boehle A., Kaasinen E., Sylvester R., Babjuk M., Oosterlinck W. Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma. // URL: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines>.
6. Jayram G., Roberts J., Hernandez A., Heloury Y., Manoharan S., Godbole P., LeClair M., Mushtaq I., Gundeti M.S. Outcomes and fate of the remnant moiety following laparoscopic heminephrectomy for duplex kidney: A multicenter review. // J Ped Urol, 2011. Vol. 7, N 3. P. 272 - 275.

К 75-летию Анатолия Фёдоровича Даренкова

(1937-1994)

Анатолий Федорович Даренков родился 18 августа 1937 г. в г. Новороссийске в семье рабочих. В 1960 г. он поступил во II Государственный Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова. По окончании его на протяжении 2 лет он работал главным врачом Знаменской участковой больницы Шаталовского района Белгородской области и избирался депутатом районного совета.

Проходя учебу во II Государственном Медицинском институте, практически с третьего курса он увлекался урологией, изучал научную литературу, посвященную этой специальности, участвовал в операциях, дежурил вместе с врачами в урологическом отделении. Все это явилось основанием для его поступления в аспирантуру на кафедру урологии и нефрологии. С первых месяцев учебы он принимал участие в разработке крайне важной государственной программы «Трансплантация почки». По существу, это большая многогранная работа явилась основой для написания и защиты им в 1966 г. кандидатской, а в 1977 г. - докторской диссертации. На этом этапе его научной, педагогической и практической работы им была опубликована серия крупных научных исследований в отечественной и зарубежной печати, касающихся сложной и многогранной проблемы трансплантации почки, что в значительной степени послужило основой для развития этого направления отечественной урологии.

На кафедре урологии, пройдя путь ассистента и доцента, он стал ученым и прекрасным педагогом. Его ученики, преданные своему учителю (большинство из них учились у А.Ф. Даренкова в студенческом кружке, которым он длительное время руководил), по окончании учебы в Медицинском институте стали ведущими урологами нашей страны.



Профессор А. Ф. Даренков
(фото из личного архива профессора Щеплева П.А.)

А.Ф. Даренков прекрасно владел всеми видами диагностики консервативного и оперативного лечения урологических заболеваний, стремился к внедрению в практическую жизнь новых, более совершенных методов диагностики и лечения.

В 1972 г. был избран секретарем правления Российского общества урологов и длительный срок успешно справлялся с этой не простой работой.

В 1978 г. наступил новый этап в жизнедеятельности А.Ф. Даренкова – его учителем, академиком Н.А. Лопаткиным, Анатолий Фёдорович назначается заместителем директора впервые в нашей стране созданного научно-исследовательского института урологии. На этом этапе еще больше проявились организационные, научные и практические способности А.Ф. Даренкова. Ему удалось создать единую, многогранную научную программу для нового научно-исследовательского института, что позволило институту за короткие сроки стать ведущим, головным урологическим центром нашей страны. Большого труда стоила разработка планов и прогнозирования развития урологии в нашей стране.

Долгое время А. Ф. Даренков был руководителем редакционного отде-

ла журнала «Урология и оперативная нефрология», Медицинского реферативного журнала, членом редколлегии журнала "Урология и нефрология", а также редакционного отдела «Урология» в Большой медицинской энциклопедии. Им опубликовано свыше 300 научных работ, 5 монографий по различным разделам урологии. А.Ф. Даренков был одним из авторов учебника «Урология», за что он, наряду с другими авторами, был удостоен Государственной премии. Им было подготовлено более 20 кандидатов и докторов медицинских наук.

А.Ф. Даренков сыграл неоценимую роль в расширении научных и практических контактов отечественных урологов с зарубежными специалистами. Будучи членом Европейского и Международного обществ урологов он успешно пропагандировал достижения отечественной урологии за рубежом, а так же способствовал внедрению мирового опыта в отечественную урологию.

За существенный вклад в развитие научной и практической урологии А. Ф. Даренков был награжден правительственными орденами и почетными дипломами отечественных и зарубежных научных обществ.

С большой болью отметим, что Анатолий Фёдорович ушел из жизни в самом расцвете сил – в возрасте 56 лет. Это был трудолюбивый, талантливый, скромный человек, очень любивший жизнь. Новые книги, спектакли, музыкальные произведения, творческие дискуссии – это была его жизнь. Им могут гордиться все урологи нашей страны и навсегда сохраняют его в своей памяти.

Заслуженный деятель науки РФ
Профессор А.Г. Пугачев



«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

