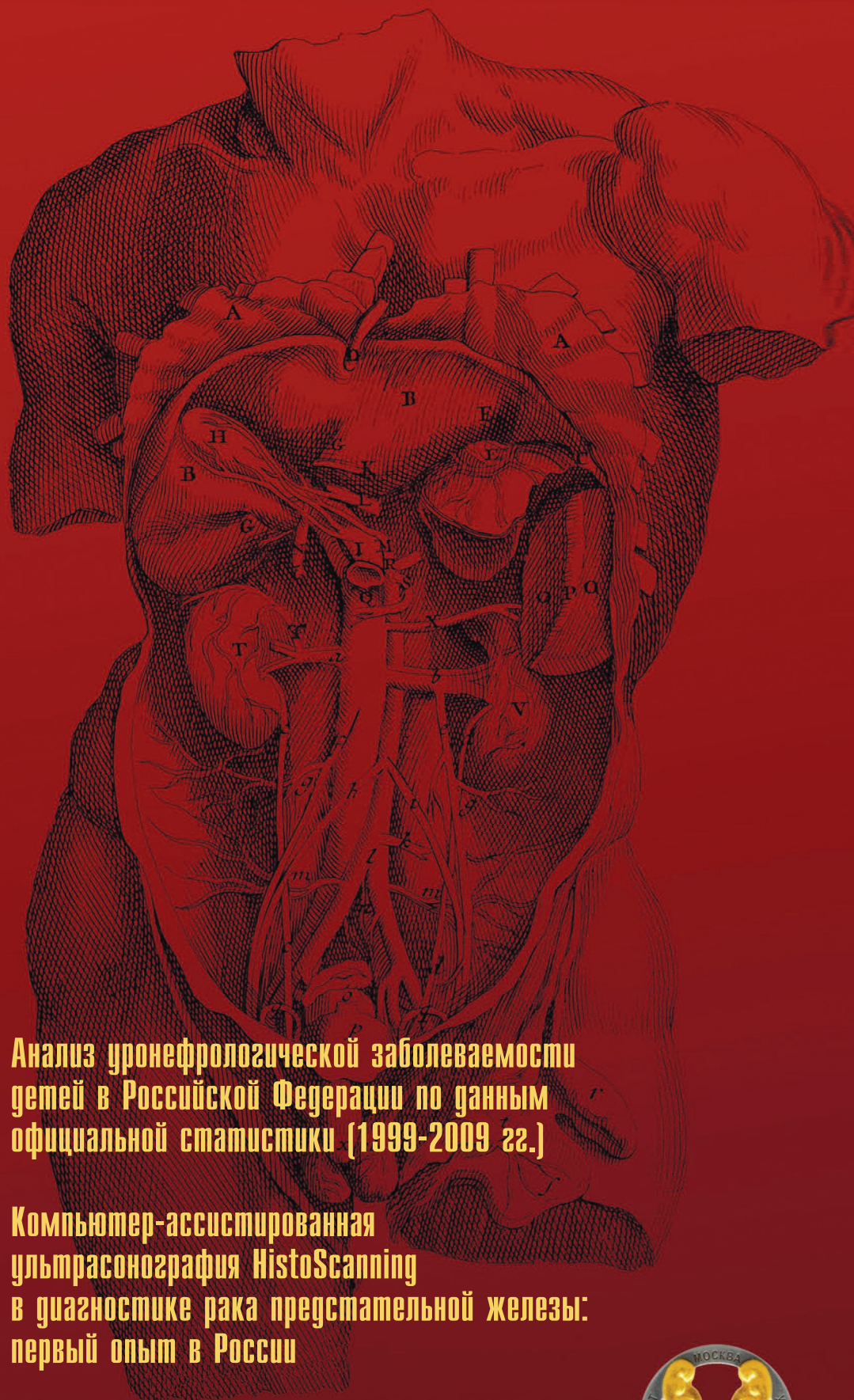


УРОЛОГИЯ



Анализ уронефрологической заболеваемости детей в Российской Федерации по данным официальной статистики (1999-2009 гг.)

Компьютер-ассистированная ультразвукография HistoScanning в диагностике рака предстательной железы: первый опыт в России

Маркеры опухолевого роста в диагностике рака почки



Анализ уронефрологической заболеваемости детей в Российской Федерации по данным официальной статистики (1999-2009 гг.)

Analysis of urological and nephrological disease incidence in kids in Russian Federation due to official statistics (1999-2009)

*O.I. Apolihin, A.V. Sivkov,
N.G. Moskaleva, V.A. Komarova*

Present study dedicated to analysis of urological and nephrological disease incidence in Russian Federation in recent years (2004–2009) according to Health care and social development department official statistics, specialized regional institutions and federal government statistics department reports.

Urinary tract diseases, glomerular, tubulointerstitial, other diseases of kidneys and ureter, renal failure, urolithiasis, kidney and male genitalia malignant tumors incidences were analyzed. Kidney and male genitalia malignant tumors prevalence, dynamics and oncological mortality rates in 2004–2009 were analyzed. Maximum and minimum rates of urological diseases occurrence in absolute scores and per 100 000 of children population in Russian Federation and federal districts for each category of patients were determined. Analysis of statistical data on morbidity urological diseases in children (0-14 years old) revealed this parameters have tendency to stabilization. Morbidity of children of glomerular, tubulointerstitial diseases decreased during this period at 1.13 times. Incidence rates of renal failure and urolithiasis in child population (0-14 years), is slightly changed in admissible limits. The most severe group of patients with childhood malignant neoplasms of the urogenital tract showed a trend of gradual but progressive increase in the number of children with cancer. Also some stabilization of growth rates for kidney cancer per 100 000 of children population noted. The incidence of testicular cancer isn't stable but its dynamics is a wavelike process.

О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Н.Г. Москалева, В.А. Комарова
НИИ урологии Минздрава России, Москва

Здоровье детей и подростков – важнейший фактор государственной политики в сфере охраны здоровья, образования и национальной безопасности страны. «Для России – охрана здоровья граждан была и остается важнейшим приоритетом. В вопросах профилактики, формирования приверженности к здоровому образу жизни мы продолжаем развивать традиции, заложенные такими нашими выдающимися соотечественниками, как С.П. Боткин и другие. В рамках приоритетного национального проекта по здравоохранению открыто более 200 центров здоровья для детей и подростков» [1]. Благополучие детей, их развитие, своевременное включение в жизнь государства определяют будущее любой страны. Чем ниже качество жизни юных граждан – тем выше риск ухудшения показателей здоровья, социальной напряженности и экономической нестабильности. Свести до минимума, а, в целом, предотвратить подобные тенденции вообще – ключевая задача государственной политики.

В последние годы статистические показатели заболеваемости детей и подростков в Российской Федерации внушают большую тревогу. Научные исследования, проводимые

НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН, подтверждают ухудшение состояния здоровья учащихся младших классов. Кроме того, с возрастом продолжает расти доля хронических, в т.ч. и урологических, заболеваний у детей (от 10% в дошкольном до 60% – в старшем подростковом возрасте) [2]. При этом различные пороки, требующие хирургического лечения, составляют в среднем 22% от всех оперированных детей. Верзилина И.Н. с соавт. относит заболевания мочеполовой системы к числу болезней, для которых в последние годы характерен беспрецедентный рост распространенности [3]. Характерно, что увеличение заболеваемости происходит в условиях снижения качества жизни и экологического неблагополучия. В исследовании Зелинской Д.И. с соавт. показано, что в структуре причин детской инвалидности заболевания мочеполовой системы по России составляют более 3,5% от всей детской инвалидности [4]. Это около 14% от всех соматических заболеваний, приводящих к инвалидности.

В связи с изложенным, в настоящее время становятся особенно актуальными меры, осуществляемые правительством по обеспечению охраны здоровья детей и подростков. Это, прежде всего, дальнейшая

Таблица 1. Динамика показателей заболеваемости детей (в абсолютных цифрах)

Нозологическая форма	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Болезни мочеполовой системы (млн чел.)	1,732	1,838	1,846	1,214	1,209	1,23	1,236	1,232	1,241
Гломерулярные болезни (тыс. чел.)	660	671	591	449	433	443	430	417	399
Почечная недостаточность (чел.)	2442	2504	2489	1767	1652	1867	1779	1728	1750
Мочекаменная болезнь (чел.)	11785	11685	11233	5442	4965	4966	5081	4749	5072

Таблица 2. Динамика показателей заболеваемости детей (на 100 тыс. детского населения)

Нозологическая форма	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Болезни мочеполовой системы	5412,5	5854,2	6163,9	5548,5	5706,5	5792,2	5927,7	5914,0	5887,3
Гломерулярные болезни	2064,1	2136,6	2099,2	2052,1	2043,4	2084,6	2060,2	2004,1	1896,3
Почечная недостаточность	7,6	8,0	7,9	8,1	7,8	8,8	8,5	8,3	8,3
Мочекаменная болезнь	36,8	37,2	36,9	24,9	23,4	23,4	24,4	22,8	24,0

разработка и реализация законодательных актов в области охраны здоровья детей, развитие национального приоритетного проекта в сфере здравоохранения, совершенствование финансирования и кадровое обеспечение системы мер по охране здоровья детей, разработка и осуществление национальных отраслевых программ с учетом особенностей возрастного-полового состава, уровня и структуры заболеваемости детского населения субъектов Российской Федерации, климатогеографических условий региона и транспортной доступности. Реализация вышеуказанных положений, достижение высокого уровня здоровья детского населения, развитие текущего и стратегического планирования ресурсов здравоохранения, создание механизма содействия структурным преобразованиям в здравоохранении в субъектах Российской Федерации, контроль за деятельностью медицинских учреждений невозможны без подробного и постоянного анализа статистической информации, развития и совершенствования методов изучения здоровья населения, оценки эффективности реализации территориальных программ с учетом критериев доступности и качества медицинской помощи (с использованием современных информационных технологий). Такой анализ дает возможность провести оценку величины показателей, их сравнение и сопоставление, уста-

новление взаимосвязи, получение характеристики явления, его описание, оценки, выявление тенденций и закономерностей, обоснование направлений дальнейшего развития.

Настоящее исследование посвящено анализу детской урологической заболеваемости за последние годы по данным официальной медицинской статистики. Собранные информация позволит стимулировать научные исследования в области организации детской урологической помощи и инициировать принятие своевременных адекватных организационных решений с учетом всей совокупности влияющих на заболеваемость факторов: медико-демографических, социально-экономических, медицинских и экологических. Цель работы – получение объективной информации об уронефрологической заболеваемости детей в РФ и информирование об этом региональных органов здравоохранения, а также широкой медицинской общественности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования была собрана и обобщена информация по основным показателям, характеризующим уронефрологическую (2004-2009 гг.), онкоурологическую (1999-2009 гг.) заболеваемость детского населения России по данным официальной статистики Министерства здравоохранения и социального развития РФ, отчетов региональных специализиро-

ванных учреждений и федерального государственного статистического управления [5-7]. Необходимо отметить, что в официальных статистических источниках до 2004 г. расчет заболеваемости производился для детей от 0 до 17 лет. С 2004 года этот показатель рассчитывается для детей от 0 до 14 лет. Этим объясняется резкое снижение показателя урологической заболеваемости детей, начиная с 2004 года (таблица 1).

Проведен анализ данных о заболеваниях мочеполовой системы, гломерулярных, тубулоинтерстициальных болезнях почек, других болезнях почки и мочеточника, почечной недостаточности, мочекаменной болезни. Изучена распространенность злокачественных новообразований почек, мужских половых органов в 1999-2009 гг. и динамика заболеваемости ими, а также показатели смертности детей от злокачественных новообразований мочевых путей и мужских половых органов. Определены максимальные и минимальные показатели частоты встречаемости урологических заболеваний в абсолютных числах и на 100 тыс. детского населения в РФ и по Федеральным округам для каждой из вышеперечисленных категорий больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на появление в последнее время все более полных статистических данных по отдельным

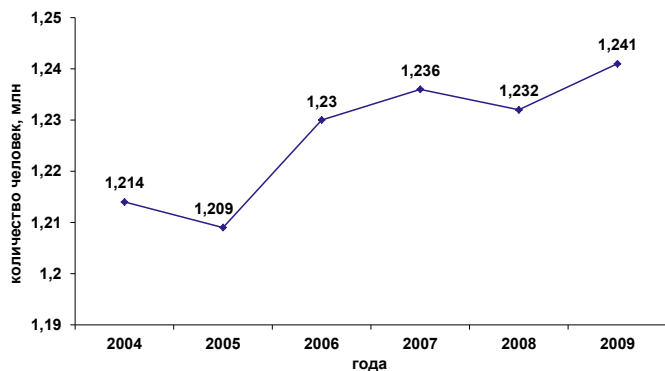


Рисунок 1. Динамика показателей заболеваемости детей болезнями мочеполовой системы

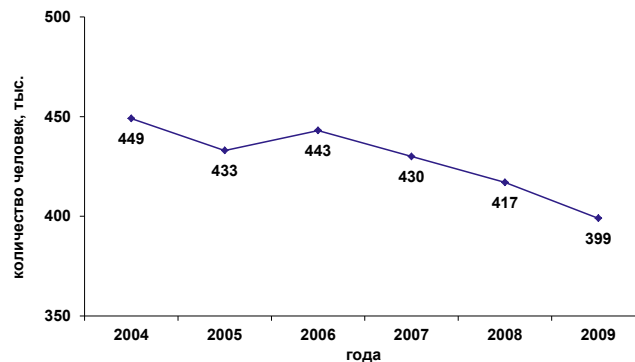


Рисунок 2. Динамика показателей заболеваемости детей гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек, другими болезнями почек и мочеочника

уронефрологическим заболеваниям, изучение и анализ этих материалов имеет большое научное и практическое значение. Поэтому в данной статье мы подвергнем анализу стандартные статистические данные, касающиеся заболеваний мочеполовой системы, представленные четырьмя основными группами.

I. Заболевания мочеполовой системы

Динамика показателей **абсолютного числа зарегистрированных больных** детского возраста (0-14 лет) с заболеваниями мочеполовой системы в РФ в период с 2004 по 2009 гг. в целом имела тенденцию к стабилизации. Так, в 2004 г. абсолютное число зарегистрированных больных составляло 1 213 942 чел. и оставалось практически таким же в 2009 г. – 1 241 767 чел. (рисунок 1). Несколько иная картина выявлена в динамике показателя числа зарегистрированных больных на 100 тыс. детского населения. В 2004 г. количество зарегистрированных больных составило 5548,5 чел. С этого момента начинается постепенный рост заболеваемости, достигший к 2008 г. 5914,0 чел. и некоторое снижение этого показателя в 2009 г. (таблица 2).

Максимальный показатель **частоты встречаемости заболеваний** мочеполовой системы на 100 тыс. детского населения в 2009 г. отмечался в Северо-Западном и Приволжском федеральных округах (6552,5 и 6533,1 соответственно), а минимальный – в Северо-Кавказ-

ском федеральном округе (4194,4). По регионам максимальные показатели частоты встречаемости заболеваний мочеполовой системы на 100 тыс. детского населения были отмечены в Приморском крае (9206,7) и в Чувашской Республике (9772,7), а минимальные – в Чеченской республике (3035,0).

Полученные данные 2009 г. практически аналогичны данным 2008 г., т.к. в Северо-Западном и Приволжском федеральных округах продолжается реализация национального проекта «Здоровье» и демографической политики РФ, в связи с чем продолжают активно проводиться мероприятия, способствующие более раннему и полному выявлению болезней мочеполовой системы: дополнительная диспансеризация и углубленные медицинские осмотры; расширенное обследование новорожденных детей на врожденные заболевания; оснащение поликлиник и стационаров новым диагностическим оборудованием. В других же регионах, реализация национального проекта «Здоровье» происходит еще не столь активно, с чем связано меньшее количество обследованных больных и, соответственно, более низкий уровень выявления заболеваний.

II. Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек и другие болезни почки и мочеочника

Абсолютное число зарегистрированных больных детского воз-

раста с гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек и другими болезнями почки и мочеочника в РФ в период с 2004 по 2009 гг. уменьшилось в 1,13 раза: с 449 000 человек в 2004 г. до 399 981 человек в 2009 г. (рисунок 2). Показатель числа зарегистрированных больных на 100 тыс. детского населения в 2004-2009 гг. изменялся незначительно с тенденцией к уменьшению в пределах от 2052,1 в 2004 г. до 1896,3 – в 2009 г. (таблица 2).

Максимальный **показатель частоты встречаемости** гломерулярных, тубулоинтерстициальных болезней почек и других болезней почки и мочеочника на 100 тыс. детского населения в 2009 г. отмечался в Приволжском федеральном округе (2109,4), а минимальный – в Северо-Кавказском федеральном округе (617,9), что более чем в 2 раза ниже по сравнению с минимальными показателями по федеральным округам в 2008 г. По регионам максимальные показатели на 100 000 детского населения были отмечены в Ивановской области (4190,1), а минимальные – в Оренбургской области (606,8). Причина таких различий показателей между регионами нуждается в дополнительном изучении, однако погрешности сбора статистической информации, с большой вероятностью, также имеют место.

III. Почечная недостаточность

Абсолютное число зарегистрированных случаев почечной недо-

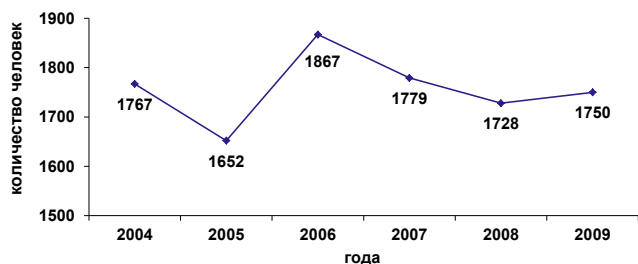


Рисунок 3. Динамика показателей заболеваемости детей почечной недостаточностью

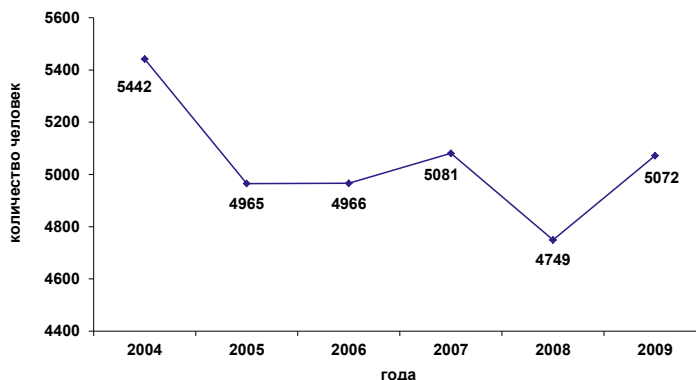


Рисунок 4. Динамика показателей заболеваемости детей мочекаменной болезнью

статочности в РФ с 2004 по 2009 г. оставалось практически неизменным в пределах 1767 – 1750 (рисунок 3). Такая же тенденция отмечена и для показателя числа зарегистрированных больных на 100 тыс. детского населения: его колебания составили от 8,1 в 2004 г. до 8,3 в 2009 г. (таблица 2).

Максимальный **показатель частоты встречаемости** почечной недостаточности на 100 тыс. детского населения в 2009 г. отмечался в Северо-Кавказском федеральном округе (23,4), а минимальный – в Уральском и Северо-Западном федеральных округах (4,7 и 5,2 соответственно). По регионам максимальные показатели частоты встречаемости почечной недостаточности на 100 тыс. детского населения были отмечены в Чеченской Республике (53,8), а минимальные – в Республике Адыгея (1,4), в Амурской (1,4) и Псковской областях (1,1).

Анализ полученных данных может свидетельствовать, как о низкой выявляемости интерстициальных заболеваний почек, так и о недостаточном лечении данной группы детей, что, как следствие, приводит к увеличению частоты развития почечной недостаточности.

IV. Мочекаменная болезнь (МКБ)

Абсолютное число зарегистрированных больных детского возраста мочекаменной болезнью в РФ с 2004 по 2009 г. имело тенденцию к незначительному снижению с 5442 в

2004 г. до 5072 в 2009 г. (рисунок 4). Показатель числа зарегистрированных больных на 100 тыс. детского населения сохранялся практически на стабильном уровне в указанный период времени (24,9 и 24,0 соответственно) (таблица 2).

Максимальный **показатель частоты встречаемости** мочекаменной болезни на 100 тыс. детского населения в 2009 г. отмечался в Северо-Кавказском федеральном округе (52,7), а минимальный – в Уральском и Южном федеральном округах (15,8 и 16,2 соответственно). По регионам максимальные показатели частоты встречаемости мочекаменной болезни на 100 тыс. детского населения были отмечены в Магаданской области (140,8), а минимальные – в Республике Бурятия (9,1) и Курганской области (4,2).

V. Онкоурологическая заболеваемость детского населения

В 2010 г. Минздравсоцразвития России продолжил разработку и осуществление мероприятий по совершенствованию организации медицинской помощи больным детского возраста с онкологическими заболеваниями с целью улучшения лечебно-диагностической помощи данному контингенту больных в специализированных учреждениях с учетом многофакторности и многоэтапности лечения и мониторинга. Организационные мероприятия проводились в целях формирования основы для дальнейшего ак-

тивного выявления онкологических больных на ранних стадиях заболевания. Во всех субъектах, участвующих в реализации мероприятий, продолжилось ведение национального канцер-регистра. Представляемые данные позволят проводить анализ распространенности различных форм онкологических заболеваний среди населения, в том числе и детского, применяемых методов диагностики и лечения для последующего совершенствования как методов диагностики и лечения, так и изучения причин развития данной группы заболеваний.

При анализе динамики заболеваемости детского населения новообразованиями в целом в 2001-2009 гг. отмечается тенденция постепенного увеличения числа зарегистрированных больных, как в абсолютных числах, так и на 100 тыс. детского населения. В 2001 г. абсолютное число зарегистрированных больных составляло 147 004 чел., а в 2009 г. – уже 172 255 чел. (рисунок 5). Показатель числа зарегистрированных больных новообразованиями на 100 тыс. детского населения в 2001 г. составлял 459,5, а в 2009 г. увеличился в 1,78 раза и достиг 816,7 (рисунок 6).

Максимальный **показатель частоты встречаемости** новообразований на 100 тыс. детского населения в 2009 г. отмечался в Приволжском федеральном округе (883,9), а минимальный – в Северо-Кавказском федеральном округе (310,4). По регионам максимальные показатели частоты встречаемо-

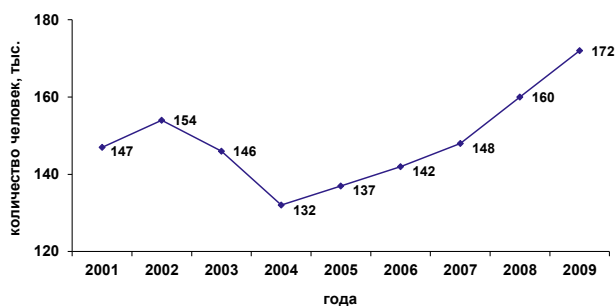


Рисунок 5. Динамика показателей заболеваемости детей новообразованиями всех локализаций

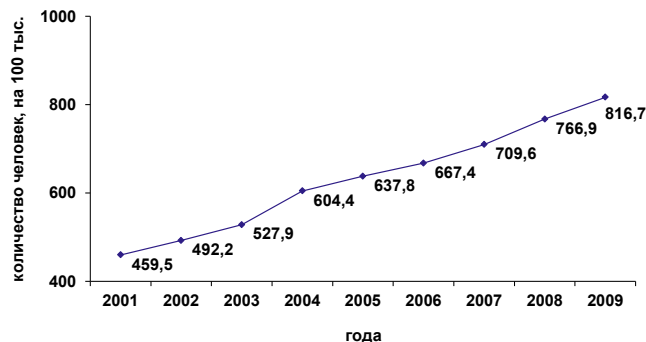


Рисунок 6. Динамика показателей заболеваемости детей новообразованиями всех локализаций

сти новообразований на 100 тыс. детского населения были отмечены в Ненецком автономном округе (2067,4) и Камчатском крае (1966,7), а минимальные – в Чеченской Республике (184,8).

На конец 2009 г. на учете в онкологических учреждениях России состояло 13 050 детей в возрасте 0-14 лет и 16 942 ребенка в возрасте 0-17 лет. Из них состояли на учете в течение 5 лет и более – 35,7% и 46,3% соответственно.

В 2009 г. в России было выявлено 2706 злокачественных новообразований у детей до 15 лет, что составило 0,54% всех выявленных новообразований. У пациентов 0-17 лет – 3 260 (0,65%).

Лишь 4,2% новообразований у детей до 15 лет были выявлены активно на профилактических осмотрах. На IV стадии процесса опухоль диагностирована у 9,6%, а летальность на первом году наблюдения составила – 11,9%. В 2009 г. выявляемость на I-II стадиях равнялась 21,4%, III стадии – 14,4%. Морфологическое подтверждение диагноза было получено в 92,3% случаев.

Абсолютное число зарегистрированных больных злокачественными новообразованиями в

2009 г. – 2706 человек: мальчиков – 1487, девочек – 1219 (таблица 3). Среди них на долю злокачественных новообразований почки пришлось 193 случая (мальчики – 86, девочки – 107), на долю опухолей мочевого пузыря – 5 (мальчики – 4, девочки – 1) и опухолей яичка – 16.

В структуре заболеваемости детского населения России (0-14 лет) злокачественными новообразованиями в 2009 г. удельный вес **злокачественных опухолей почек** составил 7,1% всех злокачественных опухолей и 12,6% солидных опухолей. Удельный вес новообразований почек в структуре общей заболеваемости детей старшей возрастной группы (10-14 лет) в 12 раз ниже, чем в младшей возрастной группе (0-4 года) – 0,9 и 10,9% соответственно.

Сохраняется тревожная тенденция к возрастанию заболеваемости раком почки на 100 тыс. детского населения в РФ в 1999-2009 гг. с 0,67 до 0,91 для обоих полов (рисунок 7, таблица 4). Причем, среднегодовой темп прироста составил 5,2%, а общий прирост – 65,6%. Следует отметить, что на фоне общей отрицательной динамики, повышение заболеваемости раком почки за вышеуказанный временной период среди

девочек более значительное – от 0,68 в 1999 г. до 1,03 в 2009 г. (общий прирост – 76,9%), в то время как увеличение данного показателя среди мальчиков более плавное – с 0,65 в 1999 г. до 0,79 в 2009 г. (общий прирост – 55,0%). Однако по сравнению с 2008 г. отмечается некоторая положительная тенденция к снижению данного показателя заболеваемости по всем параметрам.

Удельный вес злокачественных новообразований яичка в структуре онкологической заболеваемости детей составил 0,9% всех новообразований. При анализе динамики заболеваемости раком яичка отмечается нестабильность данного показателя, заключающаяся в его волнообразном увеличении и снижении в различные годы от 0,1 до 0,23. Так, первый пик заболеваемости (0,21) был отмечен в 2001-2002 гг., второй (0,23) – в 2006 г. В 2009 г. заболеваемость раком яичка примерно соответствовала уровню 2000 г. – 0,14 и 0,15 соответственно (рисунок 8).

Анализ статистических показателей, касающихся детей со злокачественными новообразованиями органов мочеполовой системы, позволяет выявить следующие закономерности:

Таблица 3. Заболеваемость детского (0-14 лет) населения злокачественными новообразованиями (в абсолютных цифрах)

Локализация, нозологическая форма	Мальчики (чел.)					Девочки (чел.)					Оба пола (чел.)				
	2002 г.	2003 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2002 г.	2003 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2002 г.	2003 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Все новообразования	1344	1351	1316	1450	1487	1080	1114	1077	1127	1219	2424	2465	2393	2577	2706
Солидные опухоли	674	684	688	804	799	650	631	612	681	727	1324	1315	1300	1485	1526
Почки	78	81	80	101	86	81	83	78	112	107	159	164	158	213	193
Яичко	25	20	16	13	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Мочевой пузырь	-	-	-	-	4	-	-	-	-	1	-	-	-	-	5

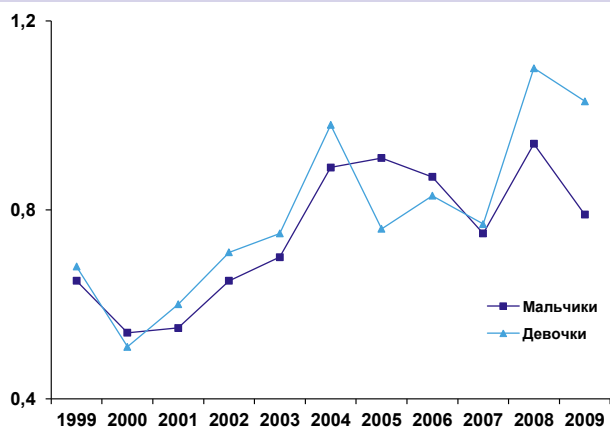


Рисунок 7. Динамика заболеваемости раком почки детского (0-14 лет) населения России (на 100 тыс. населения)

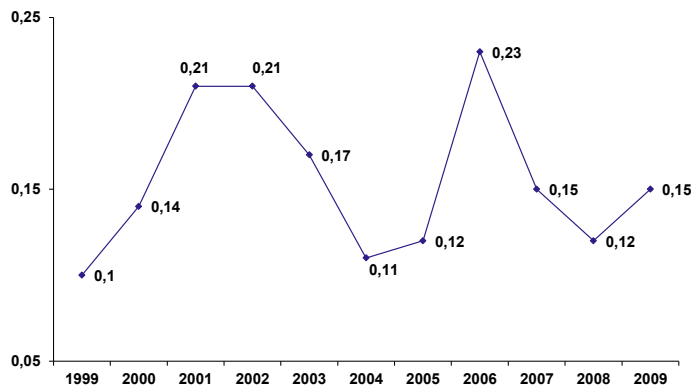


Рисунок 8. Динамика заболеваемости раком яичка у мальчиков (0-14 лет) (мальчики – на 100 тыс. населения)

- выявлена тенденция постепенного, но прогрессивного увеличения числа детей со злокачественными новообразованиями;
- отмечается значительный прирост заболеваемости раком почки на 100 тыс. детского населения, причем в большей степени это относится к девочкам.

VI. Смертность детского населения от уроонкологических заболеваний

Несмотря на то, что Правительством Российской Федерации утвержден целый ряд целевых программ и подпрограмм, направленных на борьбу с социально-значимыми (в т.ч. и онкологическими) заболеваниями у детей, показатели смертности детского населения от злокачественных новообразований органов мочевой системы сохраняются на довольно высоком уровне [8].

Смертность детского (0-14) населения от злокачественных новообразований в целом, в 2009 г. по РФ составила в абсолютных цифрах – 909 человек (таблица 5).

В структуре детской смертности от злокачественных новообразований в 2009 г. на долю опухолей почек и мочевого пузыря приходится 4,95% (4,8 и 0,11% соответственно). Причем, смертность от рака почки среди девочек данной возрастной группы на 2% больше, чем среди мальчиков, и составляет 5,9 и 3,9% соответственно. Что касается смертности от рака мочевого пузыря, то в 2009 г. среди девочек не было зарегистрировано ни одного случая, а среди мальчиков этот показатель составил 0,21%.

В 2009 г. показатели смертности от злокачественных новообразований почки среди обоих полов в различных возрастных группах имели тенденцию к значительному снижению в зависимости от возраста: 0-4 года – 7,3%, 5-9 лет – 4,7%, 10-14 лет – 0,82% и 15-19 лет – 0,4%. Подобная тенденция сохраняется и при рассмотрении данного показателя отдельно для девочек и мальчиков. Смертность от рака почки среди мальчиков в различных возрастных группах составила соответственно: 0-4 года – 6,3%; 5-9 лет – 4,1%. В группах мальчиков 10-14

лет и 15-19 лет смертности от рака почки выявлено не было. Среди девочек: 0-4 года – 8,3%; 5-9 лет – 5,5%; 10-14 лет – 1,8%; 15-19 лет – 0,9%.

Что касается смертности от рака мочевого пузыря, то для обоих полов показатели составили: 0,24% в возрастной группе 0-4 года (за счет мальчиков – 0,49%) и 0,19% в возрастной группе 15-19 лет (за счет девочек – 0,45%). Следует отметить, что смертности среди детского населения от злокачественных новообразований других органов мочеполовой системы в 2009 г. не выявлено.

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММЫ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «ЗДОРОВЬЕ» В РЕГИОНАХ

Анализ статистических данных является важным и необходимым для оценки и прогнозирования развития как самих уронефрологических заболеваний в детском возрасте, так и определения эффективности проводимых мероприятий у данной группы больных. В частности, статистические материалы позволяют подтвердить эффективность мер, реализуемых в реги-

Таблица 4. Динамика заболеваемости раком почки детского (0-14 лет) населения России в 1999-2009 гг. (на 100 тыс. детского населения)

Года	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Оба пола	0,67	0,53	0,57	0,68	0,72	0,94	0,84	0,85	0,76	1,02	0,91
Прирост, %	65,56%										
Мальчики	0,65	0,54	0,55	0,65	0,7	0,89	0,91	0,87	0,75	0,94	0,79
Прирост, %	55,05%										
Девочки	0,68	0,51	0,6	0,71	0,75	0,98	0,76	0,83	0,77	1,1	1,03
Прирост, %	76,9%										

онах в связи с Национальным проектом «Здоровье» и определить круг возможных недостатков, приводящих к снижению объема и качества оказываемой медицинской помощи [9-16].

Так, например, в **Белгородской области** постоянно увеличиваются объемы оказания высокотехнологичной помощи населению, в т.ч. и детям. Особое значение в реализации мероприятий по снижению заболеваемости и смертности детского населения придается профилактической работе. На протяжении ряда лет реализуются областные программы профилактической направленности: «Улучшение качества жизни населения», «Пропаганда здорового образа жизни», «Охрана и укрепление здоровья здоровых». В частности, за период реализации проекта в 2009 г. обследован 7745 новорожденный ребенок с целью выявления пороков развития органов и систем, в т.ч. и органов мочеполовой системы.

В **Архангельской области** наиболее крупным и значимым является раздел, направленный на укрепление здоровья детей. В частности, в 2009 г. в регионе успешно выполнена задача диспансеризации детей, находящихся в трудной жизненной ситуации и открыто 5 Центров здоровья.

В **Дальневосточном регионе** действия государства направлены на эффективное расходование бюджетных средств, смещение акцента оказания медицинской помощи в первичное звено, профилактическую направленность здравоохранения, а также удовлетворение потребности населения в высокотехнологичной медицинской помощи.

Кроме того, одной из основных и успешно реализуемых задач Национального проекта «Здоровье» является обеспечение медицинским обследованием жителей, особенно детей, отдаленных районов. Так, в Республику Саха (Якутия), Приморский и Камчатский края, Амурскую и Сахалинскую области были поставлены многофункциональные автоматизированные комплексные лаборатории «Дельфия-Вектор» с комплектом сопутствующего оборудования для обследования детей разного возраста.

В последние годы усилия Министерства здравоохранения **Республики Коми** направлены на формирование качественно обновленной, эффективной системы здравоохранения. В этой связи большое внимание уделяется расширению профилактического направления деятельности учреждений здравоохранения республики, дальнейшему развитию и совершенствованию организации медицинской помощи матерям и детям, улучшению качества оказываемой медицинской помощи, оптимизации лечебно-диагностического процесса, повышению доступности медицинской помощи, оптимизации лекарственного и материально-технического обеспечения учреждений здравоохранения и поддержке развития медицинской науки и внедрении высоких медицинских и информационных технологий.

В рамках реализации профилактического направления приоритетного национального проекта «Здоровье» в 2009 г. в полном объеме выполнены мероприятия по дополнительной диспансеризации детей-

сирот, удалось выявить большое количество заболеваний на ранних стадиях патологического процесса, разработать индивидуальные программы лечения и реабилитации таких больных. Это существенно сократило риск развития тяжелых инвалидизирующих проявлений хронических неинфекционных заболеваний у данных пациентов.

Будет продолжено внедрение принципиально новых направлений в деятельности учреждений здравоохранения, ориентированных на повышение качества оказания медицинской помощи населению республики, особенно детскому, и развитие профилактического направления медицины с одновременным ростом уровня подготовки медицинских кадров и созданием системы непрерывного медицинского образования.

В **республике Северная Осетия – Алания** за три года реализации национального проекта «Здоровье» сформированы условия для повышения эффективности деятельности первичного звена здравоохранения, обеспечения населения качественной и доступной медицинской помощью.

Проведенная модернизация лечебно-профилактических учреждений республики способствовала повышению качества диагностики, сокращению сроков обследования пациентов детского и взрослого возраста в амбулаторных условиях и своевременному выявлению заболеваний. Жители сельских районов получили возможность на базе районных поликлиник бесплатно пройти необходимые обследования.

Впервые в республике появилась возможность своевременно вы-

Таблица 5. Смертность детского (0–14 лет) населения от злокачественных новообразований (в абсолютных цифрах)

Локализация, нозологическая форма	Мальчики (чел.)					Девочки (чел.)					Оба пола (чел.)				
	2002 г.	2003 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2002 г.	2003 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2002 г.	2003 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Все новообразования	636	564	489	451	486	548	472	401	367	423	1184	1036	890	818	909
Почки	25	21	25	23	19	28	34	19	15	25	53	55	44	38	44
Мочевой пузырь	-	-	-	0	1	-	-	-	1	0	-	-	-	1	1
Другие мочевые органы	-	-	-	0	0	-	-	-	0	0	-	-	-	0	0

являть у новорожденных тяжелые наследственные заболевания, а, следовательно, и принимать меры по предупреждению инвалидизации детей раннего возраста. С 2008 г. проводится диспансеризация находящихся в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации. На основании сведений о результатах диспансеризации составлены индивидуальные программы профилактических мероприятий, обеспечено дополнительное обследование, проводится лечение.

Однако проведение диспансеризации сопряжено с определенными проблемами, основной из которых является крайне низкая активность населения при прохождении диспансерных осмотров.

Как видно из представленных выше данных, проблема охраны здоровья детей и подростков, а также оказания данному контингенту населения качественной медицинской помощи, в том числе и пациентам с уронефрологическими заболеваниями, является приоритетным направлением для всех субъектов

Российской Федерации в рамках реализации ПНП «Здоровье».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ статистических данных по уронефрологической заболеваемости детей (0-14 лет) в период 2004 – 2009 гг. выявил следующие закономерности.

1. В целом, заболеваемость детского населения России болезнями мочеполовой системы имела тенденцию к стабилизации.

2. Заболеваемость детей гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек уменьшилась в указанный период в 1,13 раза.

3. Что касается показателей заболеваемости детского населения (0-14 лет) почечной недостаточностью и мочекаменной болезнью, то отмечено их незначительное колебание.

Отдельно следует выделить некоторые статистические закономерности, касающиеся наиболее тяжелого контингента больных детского возраста со злокачественными новообразованиями органов мочеполовой системы:

- выявлена тенденция постепенного, но прогрессивного увели-

чения числа детей со злокачественными новообразованиями;

- отмечается некоторое снижение показателей прироста заболеваемости раком почки на 100 тыс. детского населения по сравнению с 2008 г.;

- показатель заболеваемости раком яичка является нестабильным, а его динамика представляет собой волнообразный процесс.

Указанные закономерности могут быть связаны в одних регионах с экологической обстановкой, в других – со сложившейся экономической ситуацией и недостаточным числом онкоурологических кабинетов и специалистов, что не позволяет достичь полного охвата детского населения профилактическими осмотрами и приводит к позднему направлению пациентов на лечение.

Считаем, что представленная информация позволит стимулировать научные исследования в области эпидемиологии уронефрологических заболеваний у детей и окажется полезной при организации урологической помощи детям в центре и регионах. ■

Ключевые слова: организация урологической службы, уронефрологическая заболеваемость у детей, онкоурологическая заболеваемость у детей, эпидемиология.

Keywords: urologic services organization, children uronephrological morbidity, children oncurologic morbidity, edidemiology.

ЛИТЕРАТУРА

1. Первая глобальная министерская конференция, 28-29 апреля 2011 г. Сайт Минздравсоцразвития.
2. Ходжемирова Н.Д. Дополнительное гигиеническое воспитание детского и взрослого населения по сохранению и укреплению здоровья детей и подростков. // Руководство для медицинских и педагогических работников. М. 2008. С. 308.
3. Верзилина И.Н., Агарков Н.М., Чурносов М.И. Распространенность и структура врожденных аномалий развития у новорожденных детей г. Белгорода. // Педиатрия. 2009. Т. 87, № 2. С. 151-154.
4. Зелинская Д.И., Балева Л.С. Детская инвалидность. Медицина. М., 2001. 136 с.
5. Заболеваемость населения России в 2009 году: Статистические материалы: в 3 ч. - Ч. III. Сборник Министерства здравоохранения и социального развития РФ (Департамент развития медицинской помощи и курортного дела) и ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения (отдел медицинской статистики). М., 2010. 128 с.
6. Социально значимые заболевания населения России в 2009 году: Статистические материалы. Сборник Министерства здравоохранения и социального развития РФ (Департамент развития медицинской помощи и курортного дела) и ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения. М., 2010. 66 с.
7. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность): Сборник материалов ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена. Под редакцией В.И. Чиссова. М., 2011. 260 с.
8. Кваша Е.А., Харьковская Т.Л. Программы, направленные на снижение смертно-
9. сти приняты. Каковы их результаты? // Интернет-версия: <http://demoscope.ru/weekly/2011/0463/analit04.php>
10. Голикова Т.А. Итоги реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в 2006-2010 годах // (Интернет версия). <http://www.minzdravsoc.ru/health/prior/75>
11. Белоусов Н.И. Итоги реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в Белгородской области // Интернет-версия. http://www.mednp.ru/realizaciya_proekta_zd.
12. Лихно Т.И. Национальный проект «Здоровье» – это прежде всего профилактика заболеваний и снижение смертности // Интернет-версия. http://www.mednp.ru/realizaciya_proekta_zd
13. Сафонов О.А. Нацпроект «Здоровье» на Востоке России // Интернет-версия: http://www.mednp.ru/realizaciya_proekta_zd
14. Мурашко М.А. Развитие отрасли «Здравоохранение» в Республике Коми // Интернет-версия: http://www.mednp.ru/realizaciya_proekta_zd
15. Легкоев В.В. Итоги реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» и региональных целевых программ в Республике Северная Осетия-Алания // Интернет-версия: http://www.mednp.ru/realizaciya_proekta_zd
16. Рубин А.Д. Реализация приоритетного национального проекта «Здоровье» в Мурманской области // Интернет-версия: http://www.mednp.ru/realizaciya_proekta_zd
17. Тхакушинов А.К. Об итогах реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в Республике Адыгея за 2006-2008 годы // Интернет-версия: http://www.mednp.ru/realizaciya_proekta_zd

Структура урологических заболеваний в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов

The structure of urological diseases in a population of HIV-infected patients

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

The paper analyzes the statistics of Moscow City Clinical Hospital № 47, in providing urological care for 352 HIV-infected patients during the period June 1996 to May 2011.

It was estimated the dynamics of hospitalisation of HIV-infected patients in the urological clinic, studied the distribution of urological diseases in these patients. Predominance of acute infectious and inflammatory diseases of the genitourinary system was noted, requiring the immediate start of antibiotic therapy in the empirical mode, in some cases, emergency surgery. Kidney stones, non-complicated by obstructive pyelonephritis (uncomplicated renal colic) play significant role in the structure of urological nosologies. Acute pyelonephritis (41.5%) and acute epididymitis (30.1%) prevail among infectious and inflammatory diseases of the genitourinary system. The frequency of acute prostatitis is low (13.8%) and 2.15 times lower than the frequency of acute epididymitis and orhoepididymitis. Predisposition to acute infectious-inflammatory diseases of the scrotum was revealed as a feature of HIV-infected patients.

Article also includes analysis of the main approaches to the treatment of infectious and inflammatory diseases of the urogenital tract in HIV-infected patients. Additionally the most significant drug interactions of antiretroviral drugs and drugs used in urologic practice were marked.

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

Городская клиническая урологическая больница № 47, НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. В связи с ростом числа ВИЧ-инфицированных, остро возник вопрос об организации монопрофильной медицинской помощи этой категории пациентов. Эта проблема затрагивает интересы не только врачей-инфекционистов, непосредственно проводящих специфическую антиретровирусную терапию, но и врачей смежных дисциплин, в том числе и урологов [1, 2].

Согласно приказу № 404 Департамента Здравоохранения г. Москвы от 28.06.96 г. «О дополнительных мерах по совершенствованию профилактики ВИЧ-инфекции в г. Москве» Городская клиническая урологическая больница № 47 оказывает специализированную урологическую помощь ВИЧ-инфицированным больным. Между тем нередки ситуации, когда ВИЧ-инфицированные пациенты по витальным показаниям госпитализируются в другие урологические стационары. Современное законодательство обязывает специализированные отделения оказывать экстренную урологическую помощь всем больным, независимо от наличия сопутствующих заболеваний. Поэтому в современных условиях вопрос о фармакотерапии ВИЧ-инфицированного больного, страдающего инфекционно-воспалительным заболеванием органов мо-

чеполовой системы, может встать перед каждым врачом-урологом [3].

КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ урологической заболеваемости ВИЧ-инфицированных пациентов

Всего за период с июня 1996 г. по май 2011 г. в больнице проведено лечение 352 ВИЧ-инфицированных пациентов с различными урологическими заболеваниями, из них 233 – мужчин, 119 – женщин.

Изучены статистические данные за 2007-2008 гг. В указанные сроки наметился резкий рост числа больных с ВИЧ (рисунок 1). За этот период на лечении находилось 89 ВИЧ-инфицированных пациентов с урологическими заболеваниями. Основная причина обращения в урологический стационар ВИЧ-инфицированных лиц – острые инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовых органов (56,2% поступлений).

Частота встречаемости острых воспалительных поражений почек и мужских половых органов распределились практически поровну (27,0% и 29,2% соответственно). Важное место занимает мочекаменная болезнь без клинических проявлений острого воспалительного процесса (частота 23,6%). Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) составляла малый процент (2,3%). Травма органов мочеполовой системы – 3,4%. Отмечена незначительная частота поступлений ВИЧ-

инфицированных с новообразованиями мочеполовых органов – за 2 года под наблюдением находился только один больной с раком мочевого пузыря. Несмотря на литературные данные, подтверждающие увеличение частоты новообразований у ВИЧ-инфицированных, по всей видимости, большинство больных с этим заболеванием не доживают до рака и погибают от генерализованных инфекционных процессов [4, 5].

Подавляющее большинство ВИЧ-инфицированных больных были госпитализированы по срочным показаниям с экстренными урологическими заболеваниями, имевшими место в 82 наблюдениях, что составляет 92,1% от общего числа пролеченных за 2 года ВИЧ-инфицированных больных. В плановом порядке было госпитализировано всего 7 человек. Показаниями к плановой госпитализации послужили мочекаменная болезнь, ДГПЖ, гидронефроз. Необходимо отметить, что и эти заболевания нередко (острая задержка мочеиспускания, гематурия) могут потребовать экстренной госпитализации.

Учитывая большую социальную значимость и недостаточную изученность, целесообразно подробнее остановиться на заболеваниях нижних мочевых путей и мужских половых органов на фоне ВИЧ-инфекции.

С 1996 г. по настоящее время урологическая помощь была оказана 159 ВИЧ-инфицированным пациентам, страдающим заболеваниями нижних мочевых путей и мужских половых органов, из них 104 – мужчин, 55 – женщин. На рисунке 2 представлена динамика роста числа поступлений этой категории больных в ГКУБ № 47.

Распределение урологических заболеваний в изучаемой группе пациентов отражено на рисунке 3. Представленные данные позволяют предположить склонность ВИЧ-инфицированных к острым инфекционно-воспалительным заболеваниям мошонки, на долю которых приходится 51% поступлений, что более чем вдвое (в 2,2 раза) превышает

частоту острого простатита (23,7%). Согласно нашим данным за 2010 г. в общей популяции частота «первичного», то есть не связанного с инвазивными вмешательствами, острого простатита в 2,7 раза превышает частоту «первичного» острого эпидидимита и орхоэпидидимита вместе взятых. Выявлен сравнительно небольшой процент острого цистита в структуре урологической заболеваемости ВИЧ-инфицированных.

На рисунке 4 отражена динамика числа поступлений ВИЧ-инфицированных больных по наиболее распространенным у этой категории пациентов урологическим заболеваниям, которая наглядно демонстрирует ранее отмеченные тенденции. Рост числа ВИЧ-инфицированных лиц, требующих урологической помощи, происходит главным образом за счет острых инфекционно-воспалительных заболеваний – пиелонефрита, эпидидимита и эпидидимоорхита, в меньшей степени – простатита.

Таким образом, основная проблема лечения урологических больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией – это назначение адекватной эмпирической антимикробной терапии и оказание экстренной оперативной помощи [3, 6, 7].

Особенности медикаментозного лечения заболеваний органов мочеполовой системы у ВИЧ-инфицированных

Иммунодефицит, обусловленный вирусом иммунодефицита человека, создает предпосылки для развития инфекционно-воспалительных процессов с атипичной клинической картиной и очень широким спектром возможных возбудителей [8, 9, 10]. Свою роль играет и внутривенная наркомания, регистрируемая у значительной части пациентов, которая также является фактором риска гематогенных инфекций, в том числе и органов мочеполовой системы [4].

Мы неоднократно наблюдали ВИЧ-инфицированных больных, у которых пиелонефрит был обуслов-

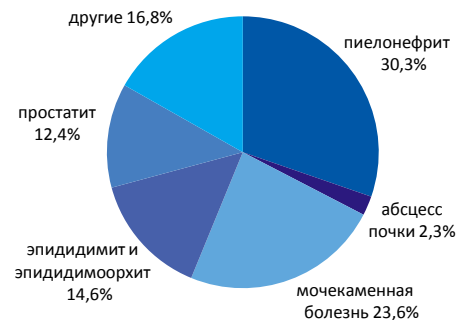


Рисунок 1. Частота урологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных ГКУБ №47 2007-2009 год

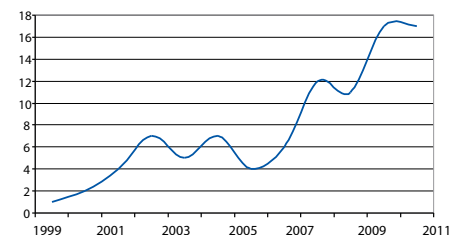


Рисунок 2. Динамика числа ВИЧ-инфицированных пациентов, страдающих заболеваниями нижних мочевых путей, поступивших в ГКУБ №47

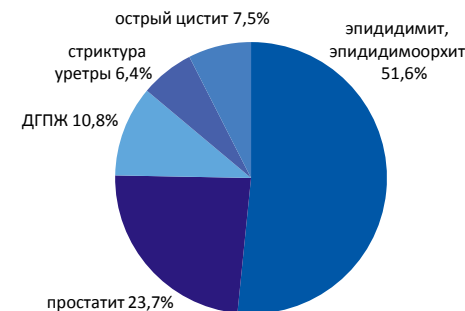


Рисунок 3. Структура заболеваний нижних мочевых путей у ВИЧ-инфицированных больных

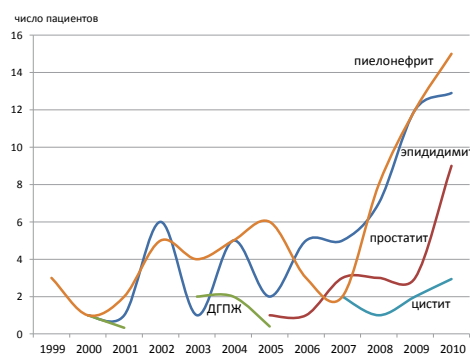


Рисунок 4. Динамика поступлений ВИЧ-инфицированных пациентов в ГКУБ №47

лен зеленым стрептококком, трихомонадами, гонококком и т.д. Для любого выраженного иммунодефицита характерны микробактериозы, в том числе и туберкулез. Возможны грибковые и вирусные поражения. Что касается микозов и микобактериозов при ВИЧ-инфекции, то

эта проблема настолько актуальна, что в настоящее время инфекционистами разработаны четкие критерии начала специфической профилактики и методики лечения [2].

Основным принципиальным требованием к проведению эмпирической антибактериальной схемы является выбор препарата, обладающего наиболее широким спектром действия. При этом, если больной не принимал антибактериальные препараты в течение длительного времени, не подвергался оперативным вмешательствам и инвазивным методам исследования, то наличие полирезистентной микрофлоры маловероятно [3].

В настоящее время на первом этапе лечения эмпирически наиболее часто мы назначаем офлоксацин 200 мг внутривенно 2 раза в сутки в сочетании с метронидазолом 500 мг внутривенно или *per os* (в зависимости от тяжести состояния) 3 раза в сутки. При одновременном проведении антиретровирусной терапии доза метронидазола снижается до 500 мг 2 раза в сутки. Длительность терапии четко не регламентирована, однако в связи со склонностью инфекционно-воспалительных процессов на фоне ВИЧ-инфекции к затяжному течению с низкой активностью антибактериальные препараты назначаются на срок не менее 14 суток.

Вышеуказанная схема обладает широким спектром активности, включающим большинство грамотрицательных палочек, внутриклеточные возбудители, трихомонады, анаэробы, негоспитальные грамположительные кокки, палочку Коха и атипичные микобактерии. За пределами спектра остаются полирезистентные грамотрицательные палочки, особенно неферментирующие, MRSA, MRSE и все виды энтерококков. Немаловажной особенностью выбранных препаратов является низкая токсичность и невысокая стоимость.

При наличии поверхностного кандидоза любой локализации и степени выраженности, а также при выявлении кандидурии одновременно назначается флуконазол внутривенно.

В качестве альтернативной схемы при низкой вероятности инфекций, передаваемых половым путем, рассматривается ингибиторзащищенный аминопенициллин в сочетании с амикацином. Резервными препаратами являются цефтазидим, карбопенемы и ванкомицин. Последний может быть назначен и в эмпирическом режиме, если пиелонефрит у больного развился на фоне рецидивирующего воспалительного заболевания предположительно стафилококковой этиологии, например, остеомиелита.

Особенности фармакокинетики и лекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов и лекарств, применяемых в урологической практике

Важной особенностью фармакотерапии урологических заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции является необходимость учета лекарственных взаимодействий со специфическими антиретровирусными препаратами, назначаемыми по жизненным показаниям для подавления репликации ВИЧ [10, 11].

В настоящее время согласно инструкции НМЦ ПБ СПИД в качестве базовых рассматриваются следующие режимы антиретровирусной терапии: эфавиренз / зидовудин / ламивудин, эфавиренз / зидовудин / диданозин; в качестве альтернативных – эфавирен / фосфазид / ламивудин (диданозин), эфавиренз / ставудин / ламивудин, зидовудин / ламивудин (диданозин) / атазановир.

Большинство препаратов, подавляющих репликацию ВИЧ, метаболизируются в печени системой цитохрома P-450 до неактивных метаболитов, которые затем выводятся почками. Поэтому мы вправе ожидать увеличение частоты побочных реакций и токсических эффектов у больных, имеющих печеночную недостаточность (они крайне нехарактерны для урологической клиники) или при одновременном назначении ингибиторов цитохрома P-450. Исключением является

диданозин, значительный процент которого выводится почками в активном виде. Однако антиретровирусные средства в связи с их низкой эффективностью и быстрым развитием резистентности практически никогда не назначаются в режиме монотерапии, поэтому система цитохрома P-450 в любом случае оказывается заинтересованной [2].

Урологические заболевания не являются показанием к отмене антиретровирусной терапии. Отсюда становится актуальным вопрос о возможных лекарственных взаимодействиях препаратов антиретровирусной терапии и лекарственных средств, назначаемых для лечения урологических заболеваний. Актуальность этого вопроса возрастает с каждым годом, если учесть, что антиретровирусные препараты достаточно токсичны и, прежде всего, в отношении костного мозга, печени, нервной системы. По токсическим эффектам указанная группа лекарственных средств как по частоте, так и по выраженности далеко превосходит антибиотики и сходна с противоопухолевыми средствами. Это неудивительно, так как нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы по сути своей очень близки к антиметаболитам [4, 7].

Из антибактериальных препаратов, широко используемых в урологической практике, основная часть имеет почечный путь выведения, что существенно облегчает их назначение в описываемой ситуации. Особого внимания заслуживают антибактериальные препараты, проходящие биотрансформацию в печени. В многочисленной и широко применяемой группе цефалоспоринов большинство препаратов выводится почками в неизменном виде. Цефотаксим – единственный из цефалоспоринов, который проходит биотрансформацию с образованием активного метаболита, что делает его плохо сочетаемым с антиретровирусными средствами. И проблема здесь не столько в токсичности, сколько в непредсказуемой и неуправляемой эффектив-

ности цефотаксима. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной, но преимущественно печеночный путь выведения в неизменном виде. Особенности фармакокинетики этих препаратов вынуждают ограничивать их использование главным образом в условиях печеночной недостаточности. Это же относится и к пefлоксацину – единственному фторхинолону, имеющему клинически значимый двойной путь выведения [3].

Проблемными препаратами у больных, получающих антиретровирусную терапию, являются макролиды и нитроимидазолы. Макролиды – одни из самых безопасных антибактериальных препаратов. Они малотоксичны и редко вызывают дисбактериоз, так как не подавляют энтерококк и кишечную палочку. Но они метаболизируются цитохромом Р-450 и выводятся с желчью. Это позволяет безопасно назначать их в полной дозировке при любой стадии почечной недостаточности, но при сочетанном назначении макролидов (особенно эритромицина) и препаратов антиретровирусной терапии значительно увеличивается риск токсичности последних [12].

Нитроимидазолы также метаболизируются печенью с образованием активных и неактивных метаболитов. Они могут конкурировать с противовирусными препаратами за ферментные системы печени.

Отметим, что макролиды и нитроимидазолы в урологической практике применяются главным образом при лечении воспалительных

заболеваний нижних мочевых путей, вызванных, соответственно, внутриклеточными возбудителями и трихомонадой. ВИЧ-инфицированные пациенты поступают в стационар уже при развернутой клинике обострения, которое подразумевает экстренное начало эмпирической антибактериальной терапии. По этой причине бактериологическое исследование мочи, ПЦР-диагностика выполняются в более поздние сроки. Исходя из этого, от назначения макролидов (особенно эритромицина) больным, получающим антиретровирусную терапию, скорее всего, необходимо воздержаться. При подозрении на трихомониаз нитроимидазолы являются безальтернативными препаратами. Однако возможное развитие токсических реакций со стороны противовирусных препаратов вынуждает снижать дозировку нитроимидазолов.

В урологической практике есть еще одна область, где антиретровирусная терапия существенно усложняет выбор лекарственных препаратов. Это профилактика развития стрессовых язв желудка и двенадцатиперстной кишки (противоязвенная профилактика). В настоящее время нормативные документы, регламентирующие медицинскую помощь, не содержат требований обязательного проведения противоязвенной профилактики. Однако значительный риск развития стрессовых эрозивно-язвенных поражений органов желудочно-кишечного тракта, а также существенные финансовые затраты на лечение этих осложнений диктуют не-

обходимость широкого профилактического назначения противоязвенных средств [4]. В настоящее время в ГКУБ № 47 все оперативные вмешательства большого объема, тем более у осложненных пациентов, проводятся на фоне профилактического назначения H₂-блокаторов или ингибиторов протонной помпы. Все они в той или иной степени метаболизируются микросомальными ферментами печени, и могут увеличить риск опасных побочных эффектов от противовирусных средств. Решением проблемы является применение лекарственных препаратов с минимальным резорбтивным эффектом, действующих главным образом местно. Препаратами выбора являются сукральфат (Вентер) и соединения висмута (Де-нол).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ статистических данных показал, что рост числа ВИЧ-инфицированных лиц, требующих урологической помощи, происходит главным образом за счет острых инфекционно-воспалительных нозологий – пиелонефрита, эпидидимита и эпидидимоорхита, в меньшей степени – простатита. Частота острого эпидидимита и эпидидимоорхита на фоне ВИЧ-инфекции в 2,2 раза превышает частоту острого простатита.

Основная проблема оказания урологической помощи ВИЧ-инфицированным пациентам заключается в выборе антибактериальных препаратов с учетом возможных лекарственных взаимодействий со средствами антиретровирусной терапии. ■

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, урологическая заболеваемость, острый простатит, острый пиелонефрит, острый эпидидимит, эмпирическая антимикробная терапия, лекарственные взаимодействия.

Keywords: HIV infection, urological morbidity, acute prostatitis, acute pyelonephritis, acute epididymitis, empirical antimicrobial therapy, drug interactions.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазо Е.Б., Попов С.В. Хронический простатит у ВИЧ-инфицированных. // Фарматека. 2008. № 19. С.18-22.
2. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ инфекции. М., Медицина для Вас, 2003.
3. Рациональная фармакотерапия в урологии. Под общей редакцией Н.А. Лопаткина и Т.С. Перепановой. М., Литтерра, 2006.
4. Francum B.S., Savdie E. HIV and Renal Disease // Managing HIV / Ed. G. Stewart, 1997. P. 94.
5. Santillo V.M., Lowe F.C. The management of chronic prostatitis in men with HIV // Curr Urol Rep. 2006. Vol. 4. P. 313-319.
6. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Под общей редакцией В.П. Яковлева и С.В. Яковлева. М., Литтерра, 2003.
7. Шашкова Г.В., Перепанова Т.С., Бешлиев Д.А. Лекарственные средства, применяемые в урологии. М., РЦ «ФАРМЕДИНФО», 2002.
8. Грехам-Смит Д.Г., Аронсон Дж. К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. М., Медицина, 2000.
9. Покровский В.И. ВИЧ-инфекция или СПИД? // Терапевтический архив. 1989. № 11. С.3-6.
10. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Л.С. Стречунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск, МАКМАКС, 2007. 464 с.
11. Wyatt M.Ch., Morgello S., Katz- Malamed R., Wei C., Klotman M.E., Klotman P.E., D'Agati V.D. The spectrum of kidney disease with AIDS in the era of antiretroviral therapy // Kidney International. 2009. Vol. 75. P. 428-434.
12. Briggs W.A. HIV Nephropathy: to Treat or not to Treat? Baltimore: Hopkins HIV Report. 1996. Vol. 8, № 2. P.4.

Физиология и патология механизма удержания мочи у женщин: теоретические и практические аспекты проблемы (часть 2)*

Physiology and pathology of continence in women: theoretical and practical aspects of the problem

Savickiy G.A., Bezhnari V.F., Savickiy A.G., Rusin E.I., Mareva G.G.

The article continues review of the scientific research on the fundamentals of the physiology and pathology of the continence mechanism in women.

The mechanism of transmission of pulses of increased intra-abdominal pressure while straining is represented. Among the factors that maintain a positive urethral-vesical pressure gradient at the time of the actual physical stress, are the own urethral factors, periurethral supporting and retaining structures and the structures of the pelvic floor. Preservation of the positive pressure gradient at the time of physical stress is provided by synergistic interaction of the sphincter apparatus of the urethra, and all tissue structures, providing the transmission of pulses of increased abdominal pressure on the proximal urethra. Therefore, a positive result of surgical interventions for urinary incontinence, is due to the restoration of the mechanism of transmission of pulses of increased intra-abdominal pressure on urethra. The positive effect of the operation is only achieved by prosthesing the biomechanical effect of pubo-urethral ligaments, pubovesical fascia and the anterior pelvic floor and is determined by two factors – the «return» of the proximal urethra in the so-called «Zone of hydraulic protection» and successful re-establishment or replacement of its «mainstay». One of the main issues, affecting the outcomes of the operation is the reliability of fixation and preservation of floating ability of the distal part of the proximal urethra. Inadequate fixation of the urethra leads to rapid recurrence of stress urinary incontinence, while hyperfixation, prevents the involuntary leakage of urine, but often creates new problems with urination – from urinary retention to the obstructive type of urination.

Г.А. Савицкий, В.Ф. Беженарь, А.Г. Савицкий, Е.И. Русина, Г.Г. Марьева

НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Что происходит с запирающей системой женской уретры при физиологическом напряжении и какие механизмы сохраняют положительный уретрально-пузырный градиент давления? Ответов на эти вопросы сегодня слишком много. Это значит, что удовлетворяющего всех специалистов ответа до сих пор нет. Бесспорно, любое повышение напряжения мышечного корсета брюшной полости повышает величину внутрибрюшного давления. Под воздействием импульсов повышения этого давления оказываются все органы и тканевые структуры, расположенные кнутри от мышечного корсета брюшной полости, локализованные как внутрибрюшинно, так и в забрюшинном пространстве. Тазовое дно, со всеми его фасциально-мышечными образованиями и структурами, является органичной частью корсета брюшной полости, поэтому любые органы и тканевые структуры, лежащие выше тазового дна, необходимо рассматривать как локализованные в брюшной полости. При этом органы и тканевые структуры, расположенные внутрибрюшинно, могут подвергаться воздействию импульсов повышенного внутрибрюшного давления в большей степени, чем

расположенные забрюшинно, воздействие на которые указанных импульсов может «гаситься» демпферными свойствами тканевых структур и образований, расположенных между брюшиной и поверхностью органов.

На схеме (рисунок 1) видно, что мочевой пузырь может считаться органом с внутрибрюшинной локализацией, и импульс повышенного внутрибрюшного давления воздействует на его стенки и внутреннее содержимое без каких-либо потерь. В специально проведенных исследованиях [1] мы показали, что величина внутрипузырного давления всегда определяется величиной внутрибрюшного давления, если величина последнего выше исходного внутрипузырного давления, генерируемого силой натяжения мышечной стенки мочевого пузыря. Поскольку в физиологических условиях в фазу накопления мочи тонус детрузора мочевого пузыря всегда снижен, то практически при любом заполнении мочевого пузыря импульсное давление в его полости в момент повышения внутрибрюшного давления будет равно импульсному давлению в брюшной полости. Иными словами, импульс повышенного внутрибрюшного давления полностью трансмиссируется на мочевой пузырь, обеспечивая адекватное

его реальной величине импульсное давление в полости мочевого пузыря. На схеме (рисунок 1А) видно, что внутренняя часть уретры расположена внутри от основных поддерживающих структур и элементов тазового дна. То есть эта часть уретры может рассматриваться как внутрибрюшинное, но забрюшинно локализованное образование. Средний отдел уретры расположен в толще тканей урогенитальной диафрагмы, то есть вне брюшной полости, явно, как и наружный отдел уретры, расположенный снаружи от урогенитальной диафрагмы. Нам представляется, что периодически возникающие в литературе и обсуждениях на различных конференциях споры [2, 3, 4] о невозможности четкой идентификации внутрибрюшинного отдела уретры, не имеют объективной морфологической основы. Подчеркнем, что с точки зрения формальной морфологии (рисунок 1А, 1В) импульсы повышенного внутрибрюшного давления могут достигать верхнего (проксимального) отдела уретры на всем протяжении ее внутренней части – от уретрально-пузырного соустья до внутренней поверхности урогенитальной диафрагмы. При этом «передний импульс» воздействует на переднюю стенку уретры, преодолевая упругое сопротивление клетчатки, локализованной в предпузырном пространстве, а «задний импульс» – через дно маточно-прямокишечного углубления, преодолевая сопротивление стенок влагалища. При этом на конечном этапе оба импульса, передний и за-

дний, с помощью урогенитальной диафрагмы корректируют направление векторов импульсов, которые в момент контакта со стенками уретры действуют уже по нормали (рисунок 1В). Изложенная на рисунках 1А и 1В схема позволяет понять, что:

- силовой вектор переднего импульса повышенного внутрибрюшного давления [5] действует через околопузырную клетчатку в довольно узком пространстве, ограниченном спереди структурами лонной дуги, сзади передней стенкой мочевого пузыря, а с боков довольно мощными структурами пузырно-шеечно-лонных связок и лонно-пузырной фасцией;

- силовой вектор заднего импульса повышенного внутрибрюшного давления [6] действует через дно дугласова кармана в пространстве, спереди ограниченном стенками влагалища, с боков мощными крестцово-маточными связками, а сзади – передней стенкой прямой кишки, «опирающейся» на крестец;

- при этом абсолютная величина воздействия на стенки проксимальной уретры импульсов повышенного внутрибрюшного давления зависит:

а) от абсолютной величины внутрибрюшного давления в момент физического напряжения;

б) от демпферных свойств тканевых структур, сопротивление которых преодолевает импульс силы от момента его контакта с брюшиной соответствующего «углубления» и до его контакта со стенкой уретры;

в) от направления действия

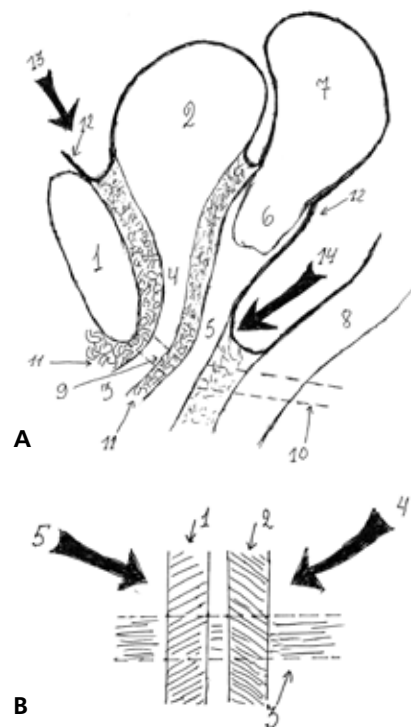


Рисунок 1. Схема воздействия переднего и заднего векторов импульсов повышенного внутрибрюшного давления на проксимальную часть уретры

Обозначения:

А – схема сагиттального среза тазовых органов женщины:

1 – лобковое сочленение, 2 – тело мочевого пузыря, 3 – наружное отверстие уретры, 4 – внутреннее отверстие уретры, 5 – влагалище, 6 – шейка матки, 7 – тело матки, 8 – прямая кишка, 9 – урогенитальная диафрагма, 10 – аноректальная область тазового дна, 11 – мощное венозное сплетение, образуемое сосудами клитора, венами околопузырного и периуретрального пространств, анастомозирующими с хориальными сплетениями подслизистой оболочки уретры, 12 – брюшина, покрывающая тазовые органы, образующая пузырно-брюшно-стеночное, пузырно-маточное и маточно-прямокишечное углубления, 13 – передний вектор импульсов повышенного внутрибрюшного давления, 14 – задний вектор импульсов повышенного внутрибрюшного давления.

В – схема действия векторов сил на:

1 – переднюю и заднюю (2) стенки проксимальной уретры, 3 – урогенитальную диафрагму, 4 – передний вектор импульсов повышенного внутрибрюшного давления, 5 – задний вектор импульсов повышенного внутрибрюшного давления.

Таблица 1. Динамика внутрипузырного, внутриуретрального и запирающего давлений во время изучения «стрессового» профиля уретрального давления, данные о котором отражены на рисунке 1

Порядковый номер кашлевого толчка	Расстояние проекции кашлевого толчка от внутреннего отверстия уретры (мм)		Максимальное импульсное внутрипузырное давление (см вод. ст.)	Максимальное импульсное внутриуретральное давление (см вод. ст.)	Запирающее Давление (см вод. ст.)
	До зоны МУД	После зоны МУД			
1	2		45	32	0 < (-13)
2	7		48	50	+2
3		17 + 2	52	74	+22
4		17 + 7	57	47	0 < (-10)
5		17 + 11	52	22	0 < (-30)

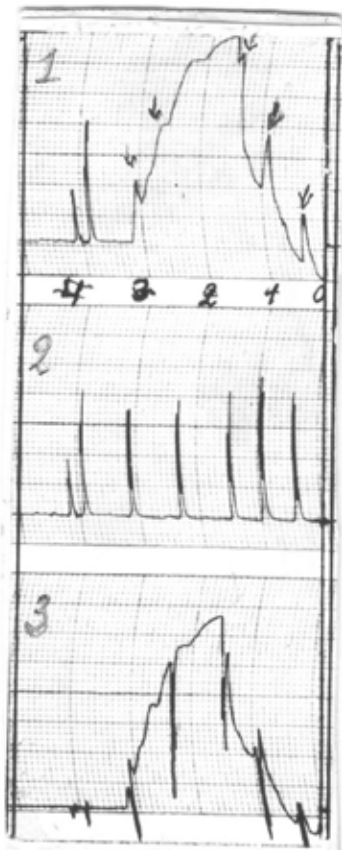


Рисунок 2. «Стрессовый» профиль уретрального давления у континентной женщины 47 лет.

Обозначения:

1 – собственно «стрессовый» профиль уретрального давления, 2 – динамика давления в полости мочевого пузыря во время кашлевых толчков, отражающая величину силы импульсов повышенного внутрибрюшного давления на стенки мочевого пузыря, 3 – «стрессовый» профиль запирающего давления в различных силовых сегментах уретры, отражающий динамику величины запирающего давления в момент воздействия импульсов повышенного внутрибрюшного давления на стенки мочевого пузыря и конкретный силовой сегмент уретры.

силы импульса на стенки проксимальной уретры (по нормам, по касательной, которые определяются положением проксимальной уретры в зоне действия импульсов силы: «манометрическая впадина», «зона гидравлической защиты»). Положение проксимальной и средней уретры, в свою очередь, определяются морфофункциональным состоянием элементов тазового дна (пуво-уретральные связки, пуво-везикальная фасция, передний отдел леваторного комплекса, положение передней стенки влагалища);

г) есть все основания считать, что абсолютная величина силы воздействия вклада импульса повы-

шенного внутрибрюшного давления на переднюю/заднюю стенки уретры может существенно различаться, в зависимости от состояния фиксирующих и поддерживающих уретру структур, которые обеспечивают амплитуду ее экскурсий в передне-заднем направлениях;

д) взаимодействие каждого силового сегмента проксимальной уретры с вектором силы импульса повышенного внутрибрюшного давления индивидуально.

Последний тезис мы считаем исключительно принципиальным! Во-первых, потому что вектор силы импульса повышенного внутрибрюшного давления, достигающий поверхности каждого отдельного силового сегмента проксимальной уретры может иметь разную величину, а, во-вторых, потому, что в полости каждого из силовых сегментов проксимальной уретры поддерживается разная величина давления. К сожалению ни сам G.E. Enhorning [7], создатель «трансмиссионной теории», ни его многочисленные критики [2-4, 8-12] этих факторов не учитывали, а чаще их просто игнорировали, поскольку использовали крайне упрощенные представления о биомеханике этого механизма.

Наши представления об участии механизмов трансмиссии импульсов повышенного внутрибрюшного давления в процессе удержания мочи при напряжении (т.н. стрессе) основаны, прежде всего, на комплексных уродинамических исследованиях, при которых одновременно изучалась динамика внутрипузырного, внутриуретрального и запирающего давлений [1, 6, 13-19]. На рисунке 2 демонстрируется запись так называемого «стрессового» профиля уретрального давления, которая произведена у женщины 47 лет, не предъявлявшей жалоб на наличие эпизодов недержания мочи при напряжении. Исследование выполнено при умеренном (150 мл) заполнении мочевого пузыря, при исходном давлении в его полости в 10 см водн. ст. Цена деления по верти-

кали – 1 см водн. ст., по горизонтали – 1 мм. Функциональная длина уретры у пациентки оказалась равной 28 мм, максимальное уретральное давление 80 см водн. ст., протяженность внутренней части уретры – 17 мм, средней и наружной частей – 11 мм. Слева от записи динамики внутриуретрального (1) и внутрипузырного давлений (2) произведена фиксация двух калиброванных кашлевых толчков, показавших, что датчики регистрируют одинаковое внутриуретральное и внутрипузырное давление. Во время исследования профиля уретрального давления было произведено 5 кашлевых толчков, каждый из которых трансмиссировался на мочевой пузырь и приводил к повышению импульсного внутрипузырного давления до 45-57 см водн. ст. В таблице 1 отражены реальные величины динамики внутрипузырного, внутриуретрального и запирающего давлений как вне, так и во время импульсов повышенного внутрибрюшного давления, генерируемых кашлевыми толчками. Два первых кашлевых толчка (запись идет слева направо) спроецировались на зону внутренней (внутрибрюшной) части уретры, два последующих – на зону ее средней части, локализованной в толще урогенитальной диафрагмы, и последний, пятый – на наружную часть, даже вне зоны функциональной длины уретры. Если судить по динамике запирающего давления, которая является производным разницы между величинами максимального импульсного давления в конкретном сегменте уретры и величиной максимального импульсного давления в мочевом пузыре, то при исследовании конкретного стрессового профиля уретрального давления установлено, что трансмиссия импульса повышенного внутрибрюшного давления, материальным выражением которой является импульсное повышение внутрипузырного и импульсное снижение запирающего давлений, наблюдалась не только во внутрибрюшной, но и

в средней и даже наружной частях уретры, которые расположены вне брюшной полости. Что это означает с биомеханической точки зрения? Это означает, что в организме женщины функционирует механизм прямой трансмиссии импульсов повышенного внутрибрюшного давления на мочевой пузырь и, весьма вероятно, механизм опосредованной трансмиссии этого импульса на различные отделы уретры.

Биомеханическая составляющая опосредованного механизма трансмиссии импульса повышенного внутрибрюшного давления связана с демпферными свойствами тканей, окружающих верхнюю (проксимальную) уретру, локализованную, как известно, во внутрибрюшном пространстве. То есть, в зоне, где импульс повышенного внутрибрюшного давления, пусть и в определенной степени «ослабленный» демпферными свойствами периуретральных тканей, тем не менее, достигает оболочки верхней уретры, влияя на величину внутриполостного давления в каждом из ее силовых сегментов. И сегодня уже нет никаких сомнений в том, что эффективная доля импульса повышенного внутрибрюшного давления, воздействующая на конкретный сегмент уретры, определяется целым рядом взаимосвязанных и взаимообусловленных факторов: абсолютной величиной импульса внутрибрюшного давления, состоянием демпферных свойств периуретральных тканей, положением уретры в зоне гидравлической защиты, функциональной длиной уретры, особенно ее проксимального отдела, и, наконец, мощностью ее сфинктерного аппарата [1, 19].

Но каким образом импульс повышенного внутрибрюшного давления реализует свой биомеханический эффект в зоне средней, а тем более наружной частях уретры, локализованных вне зоны прямого воздействия этих импульсов?

За последние три-четыре десятилетия в литературе довольно мало

обсуждались проблемы произвольно-рефлекторных реакций мышечных структур урогенитальной диафрагмы, тазового дна и самой уретры на импульс повышенного внутрибрюшного давления [3, 8-10, 20]. Идея концепции состоит том, что сокращение компрессора уретры, уретро-вагинального сфинктера, волокон глубокой поперечной мышцы промежности, наружного произвольного сфинктера уретры равно как мышц леваторного комплекса якобы происходит раньше, чем начинает свое воздействие на уретру и ее запирающий аппарат импульс повышенного внутрибрюшного давления, что и нейтрализует его патогенное воздействие на уретрально-пузырный градиент давлений. Действительно, такой механизм «форсажного» воздействия на запирающий механизм уретры существует. С его помощью женщина может остановить начавшийся акт мочеиспускания, и даже в определенных ситуациях предотвратить потерю мочи при напряжении. Но этот механизм волевого подавления цели не может «работать в автоматическом режиме» – он слишком «сложен» для этого. Во всяком случае, убедительных данных о том, что «острая» реакция поперечнополосатой произвольной мускулатуры тазовых структур и самой уретры являются основами механизма удержания мочи при стрессе до сих пор нет. Если бы они были, то вряд ли могли становиться популярными такие концепции как теория «колена» уретры [2, 11, 12]. Наоборот, и мы можем это подтвердить собственными исследованиями в клиническом эксперименте у курарезированных больных [1], основа основ механизма удержания мочи при физическом натуживании у женщин – это «мощность» гладкомышечного сфинктера уретры, функциональная длина проксимальной уретры и ее положение в манометрической впадине.

В то же самое время недостаточно изучена роль гладкомышечных

периуретральных структур в механизме экстренного противодействия смещению проксимального и среднего отдела уретры кзади и вниз, которое происходит под воздействием импульсов повышенного внутрибрюшного давления. Есть все основания считать, что гладкомышечные системы, входящие в различные органы т.н. «урогенитальной сферы», несмотря на глубокие различия, обладают одним общим патофизиологическим свойством – их миоциты являются «рецепторами» растяжения и обладают, следовательно, механорецепторными свойствами. Сегодня хорошо известно, что миоциты, входящие в состав мышечных оболочек, уретры, мочевого пузыря, мочеоточника, тела матки и всего связочного аппарата тазовой фасции одинаково реагируют на импульс растяжения повышением тонического напряжения. Поэтому, например, такие структуры как пубо-уретральная связка, элементы пубо-везикально-шеечной фасции могут рефлекторно реагировать на импульс растяжения, противодействуя ему увеличением силы натяжения и, ограничивая, таким образом, нежелательные экскурсии средней и проксимальной уретры в каудальном направлении.

На схеме, представленной на рисунке 1, нами специально отмечено, что большая часть верхнего, и весь средний и наружный отделы уретры буквально опутаны мощными венозными сплетениями, анастомозирующими с венозными сплетениями мочевого пузыря, клитора, передней стенки влагалища и, главное, с хориальным венозным оплетением подслизистой прослойки уретры, состоящим из большого числа тонкостенных сосудов синусоидального типа. Сегодня хорошо известно, что эти сосудистые сплетения принимают прямое участие в генерации внутриуретрального давления [1-3, 10, 13, 19, 21]. Широкое анастомозирование собственного, расположенного кнутри от мышечного каркаса уретры, сосудистого сплетения

с обширными перевезикальными и периуретральными сосудистыми сплетениями предопределяет, что любой гидродинамический удар, а воздействие импульса повышенного внутрибрюшного давления на содержимое перевезикальных и периуретральных венозных сплетений именно таким ударом и является, по законам гидравлики может обеспечить возникновение феномена импульсного обратного тока крови, что резко, фактически мгновенно, увеличивает объем хориального сосудистого сплетения уретры, повышает в нем внутрисосудистое давление, что не может не оказать влияние на процесс окклюзии просвета уретры. С другой стороны, резкое увеличение объема хориального сосудистого сплетения уретры, локализованного внутри от гладкомышечных структур ее мышечного корсета, в момент гидродинамического удара индуцирует импульс дорастяжения гладких миоцитов наружного и внутреннего слоев ее мышечной оболочки, что, через активацию их механорецепторных свойств, мгновенно повышает величину их тонического напряжения.

Ориентируясь на итоги собственных исследований [1, 5, 6, 13-19, 22, 23] [12-19, 24, 25, 27, 28] с учетом данных литературы [2-4, 7-12, 20, 21], мы предлагаем рассматривать три группы факторов, которые обеспечивают сохранение положительного уретрально-пузырного градиента давлений в момент физического напряжения:

1. Собственно уретральные факторы:

- морфофункциональная сохранность внутреннего продольного и циркулярного наружного гладкомышечного слоя уретры, а также ее наружного поперечно-полосатого сфинктера, которые мы рассматриваем как собственно уретральные образования;

- морфофункциональная сохранность эпителиальной выстилки и подслизистого хориального сосудистого сплетения уретры.

Функционирование указанных

структур обеспечивает сохранение оптимальной функциональной длины уретры, особенно в ее проксимальном, внутрибрюшном отделе, сохранность силовой гетерогенности ее сегментов, с созданием «зоны континенции» за счет поддержания высокого тонического напряжения мышечных волокон внутреннего гладкомышечного сфинктера и, препятствуя образованию цистоуретральной воронки, адекватно использует «прямой» эффект воздействия импульсов повышенного внутрибрюшного давления на проксимальную уретру.

2. Периуретральные поддерживающие и фиксирующие структуры:

- морфофункциональная сохранность тканевых компонентов пубо-уретральной связки – гладкомышечного, эластичного и фиброзно-коллагенового;

- сохранность пубо-везикальной фасции и ее морфофункциональных связей с передними отделами леваторного комплекса.

Основная функциональная задача этих структур состоит в ограничении диапазона каудальных смещений верхней и средней уретры в момент физического напряжения. Предотвращение выхода проксимальной уретры, особенно ее части с зоной максимального повышенного внутриуретрального давления, прилежащей к средней уретре, из «манометрической впадины», оптимизирует эффективность процесса трансмиссии импульсов повышенного внутрибрюшного давления на эти отделы уретры.

3. Структуры тазового дна – комплекс тазовой фасции, леваторный комплекс, урогенитальная диафрагма:

- морфофункциональная сохранность этих тканевых структур позволяет в момент физического напряжения не только минимизировать каудальные экскурсии проксимальной уретры шейки и дна мочевого пузыря, но и ориентировать векторы импульсов повышенного внутрибрюшного давления на пе-

реднюю и заднюю стенки проксимальной уретры. Импульсы силы, действуя по нормали к поверхности оболочки уретры, повышают эффективную долю импульса силы, повышающего внутриуретральное давление в каждом из силовых сегментов внутрибрюшного отдела уретры.

Таким образом, синергичное взаимодействие собственного сфинктерного аппарата уретры и всех тканевых структур и образований, обеспечивающих адекватную трансмиссию импульсов повышенного внутрибрюшного давления на проксимальную уретру обеспечивает сохранение положительного уретрально-пузырного градиента давлений в момент физического напряжения.

Это означает, что многофакторность функционирования механизма удержания мочи при напряжении у женщин предопределяет многофакторность патогенетических механизмов, которые могут приводить к появлению симптома недержания мочи при физическом напряжении [5, 6, 13-19, 22-34]. Из этого постулата вытекает необходимость обязательной патогенетической расшифровки симптома недержания мочи при напряжении у каждой конкретной пациентки.

Еще в начале 80-х годов прошлого века в исследованиях, проведенных в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН, удалось документально показать, что существует ряд факторов функционального, в разной степени обратимого характера, которые оказывают существенное влияние на функционирование различных элементов механизма удержания мочи при напряжении, своевременное выявление и лечение которых может избавить пациентку от ненужного оперативного вмешательства или, если его все же не удастся избежать, то существенно улучшить его результат [1, 5, 6, 13-17, 19, 23, 28, 29].

Среди этих факторов гормональные процессы, ведущие к атрофии слизистой уретры и ее хориального сосудистого сплетения,

гипотрофии ее гладкомышечного аппарата. Это и целый вариантный ряд функциональных аномалий деятельности мышечного аппарата мочевого пузыря, самой уретры, и даже промежности. Это и ряд нейроциркулярных, еще мало изученных состояний, которые оказывают неблагоприятное воздействие на тканевую структуру разных элементов механизма удержания мочи с частым развитием в них дистрофических процессов.

Безусловно, что основная «доля» патологии механизма удержания мочи у женщин связана с морфологическими повреждениями его структурных элементов. Но основное отличие нашей «синтетической» концепции функционирования механизма удержания мочи от «моnofакторных» концепций, например, таких как цитированная выше концепция «колена», состоит в том, что мы рассматриваем и физиологию и патологию этого механизма как многофакторное явление. К примеру, при наличии у пациентки симптома недержания мочи при напряжении у нее практически никогда не бывает строго изолированных, узлокальных и всегда абсолютно необратимых дефектов этого механизма, а всегда есть обязательное сочетание множественных органических и функциональных дефектов, которые в сочетании, но каждый в разной степени, влияют на несостоятельность этого механизма. Поэтому, если врач начинает лечение состояния, основным проявлением которого является симптом недержания мочи при напряжении (НМПН), то он должен в меру своих возможностей сначала выявить и только затем устранить

все присущие этой патологии функциональные и морфологические дефекты. К сожалению, сегодня еще не существует возможностей реальной реабилитации поврежденного сфинктерного аппарата уретры – искусственные сфинктеры пока не в счет, а использование с этой целью стволовых клеток – дело будущего. И, тем не менее, проведенные нами на протяжении многих лет уродинамические исследования показали, что положительный результат любого оперативного вмешательства, предпринятого по поводу НМПН, обусловлен восстановлением механизма трансмиссии импульсов повышенного внутрибрюшного давления на внутрибрюшную часть уретры [1, 13, 15, 16, 19, 32-34].

Положительный эффект любого оперативного вмешательства достигается только с помощью протезирования биомеханического эффекта пубо-уретральной связки, пубо-везикальной фасции и переднего отдела тазового дна, что ограничивает патологические экскурсии проксимальной уретры в каудальном направлении во время стресса и сохраняет ее положение в «манометрической впадине». В таблице 2 отражены реальные уродинамические данные, характеризующие динамику основных показателей эффективности функционирования механизма удержания мочи у двух групп пациенток. В первой группе, клинически излеченных, было 125 женщин, перенесших различные оперативные вмешательства по поводу НМПН, во второй группе, – 52 больные с рецидивами недержания мочи после различных оперативных вмешательств. Как видно из данных таблицы 2, оперативные вмеша-

тельства как в группе с хорошими результатами, так и с неблагоприятным исходом не приводили к статистически значимым изменениям ни функциональной длины уретры, ни к повышению максимальной величины запирающего давления. Положительный эффект от оперативного вмешательства определялся величиной трансмиссионного индекса – выраженного в процентах отношения максимального импульсного давления в уретре к максимальному импульсному давлению в мочевом пузыре, в частности, при использовании кашлевой пробы. Т.е. положительный эффект от антистрессовых оперативных вмешательств определялся двумя факторами – «возвращением» проксимальной уретры в т.н. «зону гидравлической защиты» и успешным воссозданием или протезированием ее «опоры», предотвращающей амплитуду патологического смещения этого отдела уретры в каудальном направлении. При этом, наш личный опыт использования уретральных слингов (TVT, IVS, TVT-Obturator, TVT-Secur, Mini-Ark) и уретровагинопексий (Prolift anterior, Gyn-ATOM, Ser-ATOM, Apogee) показал, что наибольшее значение для результатов операции имеет как надежность фиксации, так и сохранение возможностей люфта самой дистальной части проксимальной уретры, т.е. зона, в которой локализованы силовые сегменты, генерирующие максимум внутриуретрального давления должна оставаться в весьма умеренном натяжении, т.н. принцип «tension-free» [1, 19, 30-34]. В то же время, недостаточная фиксация этого отдела уретры, с сохранением патологического

Таблица 2. Основные уродинамические показатели, характеризующие функционирование механизма удержания мочи при напряжении у женщин с различными результатами хирургического лечения

Группа пациенток	Число наблюдений	Время обследования	Функциональная длина уретры, см (M ± m)	Максимальное запирающее давление, см вод. ст. (M ± m)	Трансмиссионный индекс, % (M ± m)
1	125	До операции	2,57 ± 0,83	44 ± 12	81 ± 7
		Через 2-8 лет после операции	2,64 ± 0,72	51 ± 16	118 ± 12
2	52	До операции	2,41 ± 0,92	34 ± 16	80 ± 21
		Через 0,5-3 года после операции	2,59 ± 1,6	43 ± 14	79 ± 16

каудального люфта, приводит к быстрому рецидиву недержания мочи при напряжении (эта ошибка часто возникает при неправильном выполнении операции TVT-Secur), гиперфиксация, с резким ограничением каудального люфта, наоборот, предотвратит произвольную утечку мочи при напряжении, но и очень часто создаст *de novo* серьезные проблемы с мочеиспусканием – от длительной задержки до «силового», обструктивного типа мочеиспускания.

В заключение мы еще раз хотели бы повторить, что механизм удержания мочи при напряжении у женщин является сложной много-

факторной системой, каждый элемент которой вносит свой вклад в ее успешное функционирование. Поэтому попытки преувеличить значение одних и приуменьшить значение других факторов этой системы, например, при разработке проблем патогенеза недержания мочи при напряжении у женщин, нельзя считать продуктивными. И прекрасная теория G.E. Enhorning [7], и информативная концепция J.O. De Lancey [20], и, безусловно, обстоятельная теория P.E. Petros, U. Ulmsten [11, 12] объективно отражают функциональное значение тех или иных элементов этой системы, акцентируя внимание на особенно-

сти участия конкретных элементов в механизме удержания мочи при напряжении у женщин. И, как показали наши исследования, в каждой из этих значимых концепций есть свое «рациональное зерно», которое во сто крат важнее их часто преувеличиваемых недостатков. Именно их доказательная суть позволяет сегодня создать некую «синтетическую» концепцию механизма удержания мочи при напряжении у женщин, на наш взгляд, крайне необходимую для спокойного обсуждения актуальных проблем, связанных с диагностикой и терапией недержания мочи при напряжении у женщин. ■

Ключевые слова: мочеиспускание, недержание мочи при напряжении, женская уретра, механизмы удержания мочи при напряжении у женщин, физиология, урогинекология.

Keywords: *urination, stress incontinence, female urethra, urinary continence mechanisms during stress in women, physiology, female urogynecology.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г., Беженарь В.Ф. Уродинамические аспекты недержания мочи при напряжении у женщин. СПб: Синтез Бук. 2008. 240 с.
2. Петров С.Б., Куренков А.В., Шкарупа Д.В., Карнаухов И.В. Механизм удержания мочи при напряжении у женщин и предпосылки клинической эффективности синтетического среднеуретрального слинга // Журнал акушерства и женских болезней. 2009. Т. LVIII, вып. 2. С. 86-94.
3. Пушкарь Д.Ю., Гумин Л.М. Уродинамическое исследование у женщины. М., Медпресс-информ. 2006. 136 с.
4. Херт Г. Оперативная урогинекология: руководство для врачей / Пер. с англ. / под ред. Н.А. Лопатника и О.И. Аполихина. М.: ГЭОТАР-Мед. 2003. 531 с.
5. Савицкий А.Г. Нестабильность уретры у женщин с недержанием мочи при напряжении // Урология и нефрология. 1985. № 1. С. 28-31.
6. Савицкий А.Г. Комплексная непрерывная уретростометрия при обследовании женщин с жалобами на недержание мочи при напряжении // Акушерство и гинекология. 1987. № 11. С. 55-59.
7. Enhorning G.E. A concept of urinary incontinence // Urol. Jnt. 1976. Vol. 31, № 1. P. 3-5.
8. Илюхин Ю.А., Переверзев А.С., Шукин Д.В. Урогинекологический атлас. Белгород: Белгородская областная типография, 2007. 214 с.
9. Коршунов М.Ю., Кузьмин И.В., Сазыкина Е.И. Стрессовое недержание мочи у женщин: пособие для врачей. СПб: «Издательство Н.-Л.», 2003. 36 с.
10. Переверзев А.С. Клиническая урология. Харьков: «Факт», 2000. 360 с.
11. Petros P.E., Ulmsten U. An integral theory of incontinence. Experimental and clinical consideration // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1990. Vol. 153, suppl. P. 7-31.
12. Petros P.E. The female pelvic floor: function, dysfunction and management according to the integral theory. Berlin: Springer, 2007.
13. Савицкий А.Г. Клинико-уродинамическая характеристика патогенетических вариантов недержания мочи при напряжении у женщин // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Л., 1987. 24 с.
14. Савицкий А.Г. Доуродинамическая диагностика недержания мочи в связи с напряжением у женщин. (В помощь практическому врачу). СПб, Альбус. 1993. 44 с.
15. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А. Уродинамическая характеристика элевационного теста // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщин / Ред. Э.К. Айламазян. Л.: 1990. С.44-46.
16. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А. Патофизиология нарушений трансмиссии в момент повышения внутрибрюшного давления // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщин / Ред. Э.К. Айламазян. Л.: 1990. С. 112-113.
17. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Симптом недержания мочи при напряжении при различных видах патологии механизма удержания мочи: клинико-патогенетическая классификация // Журнал акушерства и женских болезней. 2000. Т. XLIX. Спецвыпуск. С. 39-40.
18. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Особенности резистентности уретры при опущении стенок влагалища и матки у женщин без уретроцеле // Журнал акушерства и женских болезней. 2000. Т. XLIX. Спецвыпуск. С. 39-40.
19. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Недержание мочи при напряжении у женщин. СПб: «Элби СПб», 2000. 136 с.
20. De Lancey J.O. Structural support of the urethra as it relates to stress incontinence: the hammock hypothesis // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1994. Vol. 170, № 11. P. 1713-1723.
21. Урологическая гинекология (практическое руководство для врачей) / Под ред. Ю.В. Цвелева и С.Б.Петрова. СПб: ООО «Фоллиант», 2006. 272 с.
22. Русина Е.И., Беженарь В.Ф., Савицкий Г.А. Эффективность комплексного уродинамического обследования при планировании оперативного лечения стрессового недержания мочи у женщин // Российский Вестник акушеров-гинекологов. 2008. Спецвыпуск. С. 66-67.
23. Савицкий А.Г. Роль нестабильности мочевого пузыря в патогенезе симптома недержания мочи при напряжении // Журнал акушерства и женских болезней. 2000. Т. XLIX. № 4. С.41-46.
24. Айламазян Э.К., Савицкий Г.А., Ниаури Д.А., Седнев О.В., Зиятдинова Г.М. Симптом недержания мочи при напряжении: проблемы патогенеза, дифференциального диагноза и лечения // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. Т. LIII, № 1. С.11-15.
25. Айламазян Э.К., Беженарь В.Ф., Савицкий Г.А. и др. Алгоритмы диагностики и хирургического лечения больных с недержанием мочи // V Всероссийская конференция «Расстройства мочеиспускания у женщин»: Программа и тезисы. М., 2006. С. 17-18.
26. Айламазян Э.К., Беженарь В.Ф., Савицкий Г.А., Павлова Н.Г., Ниаури Д.А. Алгоритмы диагностики и хирургического лечения больных с недержанием мочи // Акушерство и гинекология. 2007. № 1. С. 34-39.
27. Айламазян Э.К., Беженарь В.Ф., Савицкий Г.А., Ниаури Д.А. Новые алгоритмы хирургического лечения больных со смешанными формами недержания мочи // Казанский медицинский журнал. 2007. Т. 88, № 2. С. 108-113.
28. Алипов В.И., Савицкий А.Г. Роль уретрально-пузырной диссинергии в патогенезе недержания мочи при напряжении // Акушерство и гинекология. 1982. № 11. С. 7-10.
29. Алипов В.И., Савицкий А.Г. Выявление и лечение некоторых видов дисфункций мочевого пузыря у женщин, имеющих симптом недержания мочи при напряжении // Акушерство и гинекология. 1985. № 2. С. 69-74.
30. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д. Позадилонная пластика сфинктера уретры и фиксация шейки мочевого пузыря при недержании мочи // Акушерство и гинекология. 1973. № 3. С. 64-65.
31. Савицкий Г.А. Способ везикоуретеральной суспензии с помощью влагалитных лоскутов // Акушерство и гинекология. 1981. № 4. С. 58-59.
32. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г., Аганезова Н.В. О некоторых принципиальных вопросах хирургического лечения недержания мочи при напряжении // Состояние и актуальные проблемы оперативной гинекологии. СПб, 1992. С. 44-48.
33. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. О некоторых принципиальных вопросах хирургического лечения недержания мочи при напряжении у женщин // Журнал акушерства и женских болезней. 1999. Вып. 1. С. 7-12.
34. Савицкий Г.А. Патогенетическое обоснование целесообразности применения некоторых хирургических процедур при лечении недержания мочи при напряжении у женщин // I съезд Российской ассоциации акушеров-гинекологов (тез. докл.). М., 1995. С. 250-251.

Влияние ботулинического токсина на вегетативную регуляцию нормального и обструктивного мочевого пузыря у крыс

*И.С. Мудрая, А.Р. Ибрагимов, В.И. Кирпатовский,
С.В. Ревенко, А.В. Нестеров, И.Ю. Гаврилов*

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Ботулинический токсин (БТ) нашел свое применение в урологии при детрузорной гиперактивности нейрогенной и идиопатической этиологии у пациентов, невосприимчивых к медикаментозной терапии холинолитиками [1, 2]. Нарушение афферентной и эфферентной иннервации мочевого пузыря лежит в основе детрузорной гиперактивности [3-5], а анальгезирующий эффект БТ связывают с его влиянием на нервную афферентацию [6]. Регуляция функции мочевого пузыря осуществляется центральной нервной системой посредством координированных симпатических и парасимпатических влияний. Однако выявить значение разных отделов вегетативной иннервации для его функции является сложной задачей. В нашей предыдущей работе использована новая импедансная техника для изучения состояния кровообращения и регуляторных процессов, осуществляемых вегетативной нервной системой, в разные фазы активности нормального мочевого пузыря крыс и после моделирования частичной инфравезикальной обструкции [7]. На основании этих исследований высказана гипотеза о том, что пик Майера и респираторный пик в спектре импеданса мочевого пузыря могут

характеризовать его нейрогенную (соответственно, симпатическую и парасимпатическую) активность. Основанием для этого послужили наблюдения о противоположных изменениях этих пиков в разные фазы функциональной активности нормального мочевого пузыря, – рост пика Майера во время накопительной фазы при одновременном снижении респираторного пика и напротив, увеличение респираторного пика при уменьшении пика Майера во время эвакуаторной фазы. Такие изменения, по нашему мнению, отражают реципрокную регуляцию функции мочеиспускания симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. Кроме того, в мочевых пузырях крыс после моделирования инфравезикальной обструкции были выявлены нарушения этих регуляторных процессов.

Настоящее исследование посвящено исследованию симпато-парасимпатической активности и уродинамики нормального и обструктивного мочевого пузыря после инъекций БТ в детрузор.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на анестезированных крысах (эфирно-хлоралозный наркоз) в условиях открытого оперативного доступа к мочевому пузырю. Эксперименты

Effect of botulinum toxin on autonomic regulation of normal and obstructive urinary bladder in rats

Mudraya I.S., Ibragimov A.R., Kirpatovskiy V.I., Revenko S.V., Nesterov A.V., Gavrilov I.Yu.

Effects of botulinum toxin injection into detrusor on autonomic regulation were studied in normal and after 1 month of infravesical obstruction modeling. Investigations were made in acute experiments during infusion cystometry, in which synchronous registration was performed of detrusor pressure and bladder impedance with highly sensitive soft and hardware complex ("Biola"). Analysis of impedance variations were made by Fourier transform in a range of 0.05 - 15 Hz. Evaluation of autonomic and parasympathetic nerve regulation was made basing on changes of spectral peaks of impedance on a very low frequency (0.1 Hz) and breath rate (\approx 1 Hz) and also on relation of these peaks. Obtained results of oppression of both peaks in botulinized rats at rest bladder neurogenic activity oppression, and relation between Mayer peak and respiratory peak in impedance specter of bladder showed shift of sympathetic-covagus balance into sympathetic prevalence side. In experimental rats injected with botulinum toxin lower values of detrusor pressure were observed at rest and during all the phases of infusion cystometry in comparison with rats without botulinum toxin injection, with bladder pressure higher in rats with infravesical obstruction even after botulotoxin injection. On the basis of revealed changes of neurogenic activity of bladder, evaluated by peaks of impedance range, characterizing autonomic and parasympathetic regulation, the reasons of high myogenic tone of bladder in rats with infravesical obstruction is discussed.

Таблица 1. Функциональные показатели мочевого пузыря у крыс разных групп, зарегистрированные в состоянии покоя

Группы крыс	Детрузорное давление (см вод. ст.)	Мощность основных спектральных пиков импедансограммы мочевого пузыря (10^{-3}Ом^2)	
		пик Майера	респираторный пик
Контр	4,64 ± 1,40	13,97 ± 0,3	15,81 ± 0,4
Контр + БТ	2,50 ± 1,30	7,30 ± 0,6	2,08 ± 0,4
ИВО	8,23 ± 2,65	20,89 ± 0,6	21,27 ± 0,8
ИВО + БТ	4,18 ± 2,52	2,58 ± 0,12	1,34 ± 0,1

проведены на 15 intactных крысах, а также 11 крысах с моделированной частичной инфравезикальной обструкцией (ИВО), вызванной перевязкой уретры на предварительно введенном катетере за 1 месяц до исследования. Кроме того, 5 intactным крысам и 6 крысам через 1 месяц после моделирования ИВО инъецировали ботулинический токсин (БТ) «Лантокс» в стенку мочевого пузыря (3 ед. на крысу); обследование производили через 7-10 дней после инъекций. Соответственно, крыс разделили на 4 группы: контрольную – «контр» (n = 10), «ИВО» (n = 5), «контр+БТ» (n = 5) и «ИВО+БТ» (n = 6).

Детрузорное давление (Pdet) регистрировали в условиях открытой брюшной стенки электроманометром ТА-2 (производство НПФ «Биола», Россия) через цистостомический катетер, установленный в дно пузыря. Посредством этого катетера осуществляли инфузионную цистометрию роликовым насосом производительностью 0,09 и 0,9 мл/мин. при сохранении самопроизвольного мочеиспускания по intactному мочеиспускательному каналу. В отдельных экспериментах в мочевой пузырь вводили атропин в составе инфузионного физиологического раствора (0,2 мг/л). Для отведения реограммы (импеданса) мочевого пузыря использованы два проволочных кольцевидных хлорсеребряных электрода, фиксируемых наружно в области тела пузыря и ближе к его шейке. Одновременную регистрацию показателей давления, базового (полного) импеданса и его переменной составляющей осуществляли оригинальным программно-аппаратным комплексом (НПФ «Биола», Россия), включающим высокочувствительный и малощумящий импедансметр с разрешением 250 микро-

ом по каналу переменной составляющей, 4-канальный преобразователь ППШ-04 и ЭВМ. Для анализа вариаций импеданса мочевого пузыря использовали Фурье преобразование в диапазоне частот от 0,05 Гц до 15,0 Гц. Частота дискретизации составляла 160 Гц. Для анализа выбирали фрагменты длиной 12,8 или 25,6 секунд, которые соответствовали определенному функциональному состоянию мочевого пузыря. Измерения проводили в разные периоды функциональной активности мочевого пузыря: исходное состояние («покой»), во время наполнения физиологическим раствором (инфузионная цистометрия), а также после окончания инфузии. Длительность записей составляла 4-минуты в каждом состоянии. Результаты обрабатывались статистически с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После инъекций БТ в стенку мочевого пузыря выявлены изменения функционального состояния детрузора и его нейрогенной регуляции у крыс с нормальным и обструктивным мочевым пузырем (таблица 1).

Детрузорное давление у крыс с обструктивным мочевым пузырем было выше на 77% по сравнению с контрольной группой крыс. В состоянии покоя диапазон его изменений составлял 5-15 см вод. ст., по сравнению с 1-3 см вод. ст. в контрольной группе крыс с неизменными мочевыми пузырями. При этом средняя мощность пика Майера у крыс с ИВО была больше на 50%, а мощность респираторного пика – на 34% больше, чем в контрольной группе крыс. Таким образом, формирование ИВО ведет к активизации обоих звеньев вегетативной регуляции

функции мочевого пузыря, что может быть связано с перестройкой его функциональной активности.

После инъекций БТ наблюдали более низкие, чем без БТ, значения внутрипузырного давления и мощности обоих пиков, характеризующих нейрогенную активность мочевого пузыря. Так, детрузорное давление было ниже после инъекционного введения БТ в стенку МП крыс с нормальным мочевым пузырем на $2,14 \pm 0,55$ см вод. ст. (-46%, $p < 0,01$) и крыс с моделированной обструкцией мочевого пузыря на $4,05 \pm 1,96$ см вод. ст. (-49%, $0,1 < p > 0,05$) при сравнении этих показателей с соответствующими им группами крыс «контр» и «ИВО». При этом пик Майера и респираторный пик, отражающие нейрогенную активность мочевого пузыря, также были снижены после введения БТ у крыс с ИВО (-88% и -94% соответственно), и у крыс с прежде нормальными мочевыми пузырями (-48% и -83% соответственно). Полученные результаты объяснимы с позиций механизма действия БТ, который блокирует высвобождение ацетилхолина из холинергических нервных синапсов, в результате чего происходит химическая денервация мочевого пузыря и угнетение его нейрогенной активности.

Во время инфузионной нагрузки рост детрузорного давления сопровождался определенными изменениями спектральных характеристик импеданса мочевого пузыря в разных группах экспериментальных крыс, которым инъецировали токсин (рисунок 1).

В предыдущей работе было показано, что при наполнении мочевого пузыря у крыс контрольной группы (рисунок 1А) внутрипузырное давление возрастало почти в 6 раз, при этом мощность волны Майера уве-

личивалась (+32%). После прекращения инфузии раствора в пузырь и снижения детрузорного давления происходило уменьшение пика Майера на 75% от исходного уровня, наблюдаемого до инфузии. Изменения респираторного пика во время инфузионной цистометрии имели противоположный характер: его мощность уменьшалась в начале инфузии раствора в пузырь (-73%) и увеличивалась до 92% от исходного уровня в конце процедуры, когда происходило выделение жидкости по уретре.

У крыс с ИВО (рисунок 1В) наблюдали более выраженный прирост детрузорного давления во время инфузионной цистометрии, чем в контрольной группе, – средний прирост детрузорного давления в ответ на нагрузку превышал прирост давления в контрольной группе крыс на 88%, и его величина оставалась повышенной после прекращения инфузионной цистометрии на 81% по отношению к исходному уровню, зарегистрированному до начала инфузии раствора в пузырь. Однако, несмотря на высокие подъемы давления в пузыре во время его наполнения у крыс с ИВО, показатели импедансного спектра мочевого пузыря, отражающие нейрогенную активность, снижались во время и после инфузионной нагрузки. Мощность майеровского и респираторного пиков уменьшилась в среднем почти в 2 раза (-48% и -55% соответственно) во время инфузионной нагрузки в сравнении со значением до ее начала, и оставалась сниженной на 63-66% после инфузии. Следовательно, в динамике исследуемых показателей во время инфузионной цистометрии у крыс с ИВО не выявлено противоположных изменений волны Майера и респираторного пика, как в неизмененных пузырях контрольной группы, которые мы объясняем реципрокными связями симпатического и парасимпатического отдела вегетативной иннервации мочевого пузыря. В нормальных пузырях показатель отношения мощностей пика Майера и респираторного, отражающий симпатовагусный баланс, уменьшался от 4,3 до 0,5 при переходе от

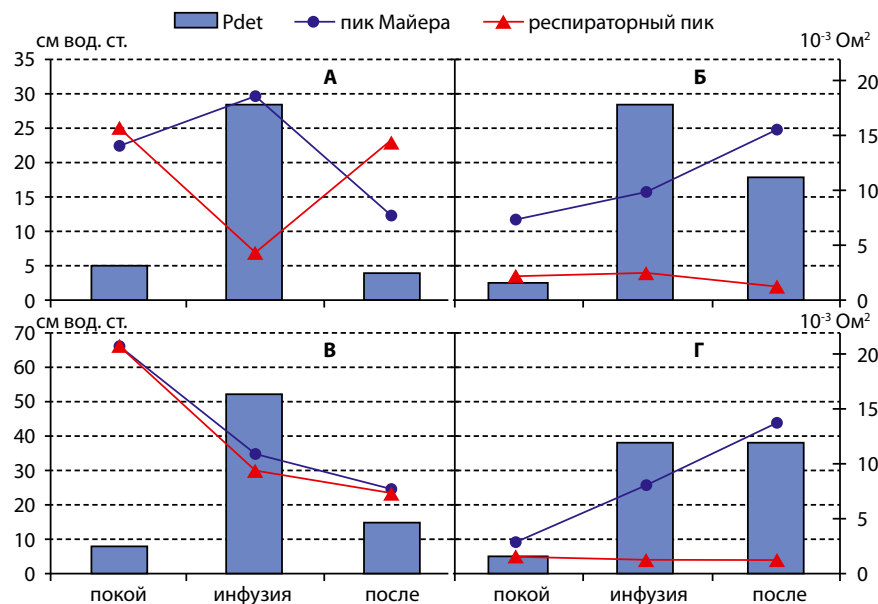


Рисунок 1. Изменение внутрипузырного давления (Pdet) и спектральных пиков импеданса мочевого пузыря, характеризующих нейрогенную активность, во время инфузионной цистометрии у крыс А – контрольной, Б – «контр + БТ», В – «ИВО», Г – «ИВО+БТ» групп.

(Столбиками обозначены величины детрузорного давления в см вод. ст., а линейные диаграммы представляют динамику мощности пика Майера (кружочки) и респираторного пика (треугольники) в 10⁻³ Ом²)

накопительной к эвакуаторной фазе, а в обструктивных пузырях этот показатель практически не менялся, составляя, соответственно 1,1 и 1,0. Эти результаты демонстрируют нарушения нейрогенной регуляции функции пузыря при ИВО, осуществляемых вегетативной нервной системой.

После инъекций БТ в стенку пузыря (рисунки 1Б и 1Г) наблюдалась иная динамика детрузорного давления и показателей импедансного спектра. В обеих группах экспериментальных крыс, которым инъецировали токсин, при неравнозначных подъемах детрузорного давления в ответ на одинаковую инфузионную нагрузку изменения спектральных характеристик импеданса мочевого пузыря были приблизительно одинаковыми. Мощность волны Майера у крыс, которым токсин вводили в стенку прежде нормального мочевого пузыря (Б), увеличивалась при подъеме детрузорного давления до $9,8 \pm 0,1 \cdot 10^{-3} \text{ Ом}^2$ во время инфузионной нагрузки и достигала максимального значения $15,4 \pm 0,8 \cdot 10^{-3} \text{ Ом}^2$ по окончании инфузии. У крыс, которым токсин вводили в обструктивный мочевой пузырь (Г), мощность волны Майера возрастала до $8,1 \pm 0,1 \cdot 10^{-3} \text{ Ом}^2$ во время наполнения мочевого пузы-

ря и достигала максимально $13,8 \pm 0,7 \cdot 10^{-3} \text{ Ом}^2$. Мощность респираторного пика в импедансном спектре была низкой в обеих группах (диапазон 0,4-1,3 и 0,1-2,5 10^{-3} Ом^2 соответственно, в группах «контр + БТ» и «ИВО + БТ»). Таким образом, после введения БТ наполнение мочевого пузыря, которое должно стимулировать мочеиспускание, не сопровождалось усилением парасимпатической активности, свидетельствуя о блокаде этого нейрогенного звена регуляции.

Полученные результаты свидетельствуют об угнетении холинергического механизма регуляции его функции после действия токсина и активизации симпатической активности, оцениваемой по возрастанию пика Майера в абсолютных и в относительных значениях. Так, расчетный показатель отношения мощностей пика Майера и респираторного пика в импедансном спектре мочевого пузыря показывал смещение симпатовагусного баланса в сторону преобладания симпатической активности, причем этот сдвиг был более выражен у крыс, получавших инъекции БТ, с ИВО, чем с нормальными пузырями. Этот показатель был низким (3,8) в группе «контр + БТ» в фазу накопления, но возрастал до 12,8 во время

Таблица 2. Детрузорное давление у экспериментальных крыс при инфузионной цистометрии

Время регистрации	Детрузорное давление (см вод. ст.) в группах крыс	
	Контр + БТ	ИВО + БТ
покой	2,50 ± 1,30	4,18 ± 2,52
инфузия 0,09 мл/мин.	28,56 ± 6,52	37,63 ± 7,36
инфузия 0,9 мл/мин.	42,45 ± 15,89	67,08 ± 11,18
после инфузии	17,83 ± 9,90	38,00 ± 7,98

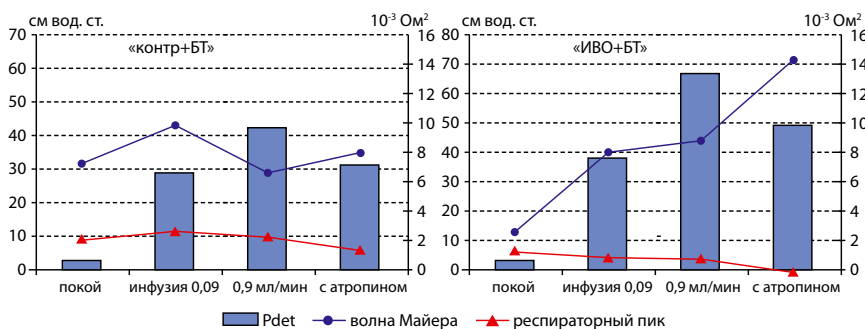


Рисунок 2. Динамика детрузорного давления и пиков импедансного спектра при добавлении атропина в инфузионный раствор (обозначения – как на рисунке 1)

эвакуаторной фазы. Тогда как в группе «ИВО + БТ» этот показатель составлял 8,1 во время резервуарной фазы и увеличивался лишь до 9,2 при эвакуаторной фазе. С изменениями симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной регуляции мочевого пузыря может быть связано наблюдаемое высокое детрузорное давление после прекращения инфузии в обеих группах крыс, получавших инъекции БТ. Также, более высокие значения давления в пузыре в группе «ИВО + БТ», по сравнению с группой контрольных крыс, получавших токсин, могут быть обусловлены изменениями симпато-вагусного баланса.

В таблице 2 представлены результаты цистометрических исследований у крыс, получавших инъекции БТ, при умеренном (0,09 мл/мин.) и высоком (0,9 мл/мин.) режимах инфузионной нагрузки.

Как показывают результаты измерений, давление в обструктивных мочевых пузырях после инъекции токсина превышало таковое в мочевых пузырях крыс «контр + БТ» группы. Детрузорное давление в пузырях у крыс группы «ИВО + БТ» в покое было выше на 1,7; 9,1; 24,6 и 20,2 см вод. ст. (на 67; 32; 58 и 113%) соответственно, при низком; высоком режимах цистометрии и по окончании инфузии физиологического

раствора в пузырь, по сравнению с давлением у крыс группы «контр + БТ». Следовательно, в группе крыс с обструктивным мочевым пузырем этот уродинамический показатель в меньшей степени, чем у крыс с прежде нормальным мочевым пузырем, подвержен действию токсина.

Такие различия могут быть обусловлены разными механизмами формирования тонуса детрузора после формирования инфравезикальной обструкции. С одной стороны, в стенке обструктивного мочевого пузыря происходят структурные перестройки, приводящие к снижению его эластичности, что проявляется высокими значениями давления в пузыре при растяжении его стенки большим объемом инфузируемого раствора. С другой стороны, известна особая роль уротелия и его аутокринные и паракринные эффекты, обусловленные высвобождаемыми при растяжении стенки пузыря биологически активными пептидами и медиаторами нервного возбуждения [3, 8-11]. Эти регуляторные факторы могут влиять на функциональные изменения тонуса мочевого пузыря, обеспечиваемого собственно мышечными клетками детрузора и, следовательно, на показатель детрузорного давления.

Снижение детрузорного давления после инъекции токсина и угнетение

мощности показателей спектра мочевого пузыря, характеризующих его нейрогенную активность, подтверждают факт химической денервации детрузора. Блокирование токсином высвобождаемого из нервных окончаний ацетилхолина способствует снижению миогенного тонуса, в результате чего происходит снижение давления в пузыре и увеличение его объема. Наблюдаемое более высокое детрузорное давление в разные периоды инфузионной цистометрии в группе крыс с обструктивным мочевым пузырем, в сравнении с нормальным пузырем, несмотря на введение токсина, указывает на возможное наличие структурных изменений в его стенке, которые с трудом могут поддаваться медикаментозному лечению. В то же время, выявление функциональных нарушений регуляции тонуса обструктивного детрузора может быть полезным для диагностики, т.к. их корректировка более вероятна. Проведенные исследования показали, что нарушения функциональной регуляции мочевого пузыря происходят после моделирования инфравезикальной обструкции. Эти регуляторные изменения в свою очередь, наряду со структурной перестройкой детрузора, могут быть причиной наблюдаемых более высоких значений давления в обструктивном мочевом пузыре, по сравнению с таковыми в нормальном пузыре, после введения токсина.

Для проверки роли холинорецепторного механизма регуляции функции мочевого пузыря после действия БТ в ряде экспериментов выполняли внутривезикальное введение атропина в составе инфузионного раствора. Атропин вызывал снижение детрузорного давления во время инфузии в режиме 0,9 мл/мин. у крыс «контр + БТ» с 42 до 31 см вод. ст. и с 67,1 до 49,0 см вод. ст. в группе крыс «ИВО + БТ» (рисунок 2).

При этом выявлены интересные особенности динамики спектральных характеристик нейрогенной активности. Атропин вызывал усиление мощности пика Майера и угнетение мощности респираторного пика не только в контрольных сериях («контр»,

«ИВО»), но и в опытах с введением БТ, когда холинорецепторы должны быть инактивированы (рисунок 3). Зарегистрировано увеличение пика Майера на 42% и 85% в группах «контр» и «ИВО», а у крыс, получавших инъекции БТ, прирост был менее выражен и составлял 21% и 62% в группах «контр + БТ» и «ИВО + БТ» соответственно. После внутрипузырного введения атропина мощность респираторного пика уменьшалась на 17% и 58% в группах «контр» и «ИВО», а у крыс, получавших инъекции БТ, изменения были более выражены, составляя в группах «контр + БТ» и «ИВО + БТ» 41% и 90% соответственно.

Наблюдаемая динамика показателей нейрогенной активности мочевого пузыря после инфузии с атропином, проявляющаяся уменьшенными реакциями пика Майера у ботулинизированных животных по сравнению с крысами, не получавшими токсин, объясняется угнетением нейрогенной активности после действия токсина, а увеличение реакций респираторного пика на атропин указывает на дополнительные источники медиаторов холинэргических рецепторов. Блокада холинэргических рецепторов уретерального мочевого пузыря инфузируемым физиологическим раствором с атропином вызывала изменения респираторного пика у крыс после моделирования ИВО, которые были более выраженными, чем у контрольных крыс. Это, вероятно, обусловлено особенностями авто-

номной регуляции обструктивного мочевого пузыря и возросшей ролью ненейрогенного ацетилхолина, высвобождаемого уротелием, который считается особым нейромышечным синцитием. Роль этого медиатора и других, действие которых опосредуется холинэргическими рецепторами уротелия, возрастает при ИВО. Согласно нашим проведенным исследованиям можно предположить, что БТ блокирует реакции, опосредуемые холинэргическими медиаторами, высвобождаемыми из нервных окончаний, однако мало влияет на функцию пузыря, опосредуемую ненейрогенными холинэргическими медиаторами.

Наблюдаемое уменьшение реактивности пика Майера в группах крыс, которым выполняли инъекции БТ, по сравнению с соответствующими группами контрольных крыс, объясняется с позиций механизма действия токсина, вызывающего химическую денервацию органа и, следовательно, угнетение его нейрогенной активности. Тенденция к усилению отрицательных изменений респираторного пика при инфузионном введении атропина указывает на возросшую роль стимуляторов холинэргических рецепторов ненейрогенного происхождения в мочевых пузырях крыс с ИВО, и получавших инъекции токсина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные экспериментальные исследования показали возможность оценки нейрогенной активности мочевого пузыря одновре-

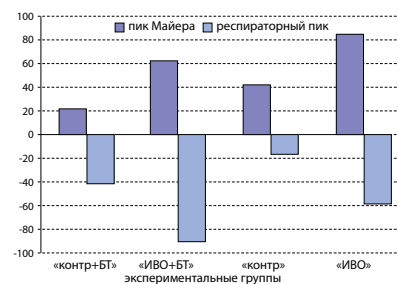


Рисунок 3. Относительные изменения пиков импедансного спектра мочевого пузыря при добавлении в инфузионный раствор атропина (0,2 мг/л).

Изменения пиков импедансного спектра мочевого пузыря после введения в инфузионный раствор атропина (0,2 мг/л) представлены в % от их величин, зарегистрированных во время инфузионной цистометрии с объемной скоростью 0,9 мл/мин физиологическим раствором, не содержащим атропин

менно с детрузорным давлением для характеристики участия симпатического и парасимпатического компонентов вегетативной нервной системы в регуляции его резервуарной и эвакуаторной функций. Инъекционное введение ботулинического токсина в стенку пузыря вызывало угнетение обоих пиков импедансного спектра, при этом происходило существенное увеличение отношения пика Майера к респираторному пику, что свидетельствует об изменении вегетативного баланса в ботулинизированном мочевом пузыре в пользу симпатической нервной активности. Изменения вегетативной регуляции мочевого пузыря при ИВО, связанные с возросшей ролью ненейрогенных регуляторов функции детрузора, могут быть причиной повышенного тонуса детрузора, несмотря на действие БТ. ■

Ключевые слова: мочевого пузыря, вегетативная иннервация, инфравезикальная обструкция, импедансная цистометрия, ботулинотоксин.

Keywords: bladder, autonomic innervations, infravesical obstruction, impedance cystometry, botulinotoxin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dmochowski R., Chaple C., Nittiv V.W. Efficacy and safety of onabotulinumtoxin A for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial // J. Urol. 2010. Vol. 184, № 6. P. 2416-2422.
2. Smith C.P., Nishiguchi J., O'Leary M., Yoshimura N., Chancellor M.B. Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra // Urol. 2005. Vol. 65, № 1. P. 37-41.
3. Apostolidis A., Dasgupta P., Fowler C.J. Proposed Mechanism for the Efficacy of Injected Botulinum Toxin in the Treatment of Human Detrusor Overactivity // European Urology. 2006. Vol. 49, № 4. P. 644-650.
4. Nishijima S., Sugaya K., Kadekawa K., Naka H., Miyazato M. Comparison of the effect of anti-muscarinic agents on bladder activity, urinary ATP level, and autonomic nervous system in rats // Biomedical Research. 2009. Vol. 30, № 2. P.107-112.
5. Lawrence G.W., Aoki K.R., Dolly J.O. Excitatory Cholinergic and Purinergic Signaling in Bladder Are Equally Susceptible to Botulinum Neurotoxin A Consistent with Co-Release of Transmitters from Efferent Fibers// J Pharmacol Exp Ther. 2010. Vol. 334. P. 1080-1086.
6. Aoki K.R. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A // Neurotoxicology. 2005. Vol. 26, № 5. P. 785-793.
7. Мудрая И.С., Ибрагимов А.Р., Кирпатовский В.И., Ревенко С.В., Нестеров А.В., Гаврилов И.Ю. Оценка функционального состояния мочевого пузыря крыс методом Фурье-импедансной цистометрии. Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 3. С. 21-26.
8. Mulligan D., Bologna R. Botulinum toxin: historical perspective and treatment of neurogenic and idiopathic overactive bladder // Therapy. 2009. Vol. 6, № 2. P. 165-175.
9. Smith C.P., Vemulakonda V.M., Kiss S., Boone T.B., Somogyi G.T. Enhanced ATP release from rat bladder urothelium during chronic bladder inflammation: effect of botulinum toxin A // Neurochem Int. 2005. Vol. 47, № 4. P. 291-297.
10. Myung S.C., Song E.S., Keum E.M., Lee M.Y., Kim K.D. The Effects of Botulinum Toxin-A on Calcium Channel and KDR Channel of the Detrusor Muscle in Rat Bladder Body // Korean J. Urol. 2004. Vol. 45, №6. P. 585-591.
11. Mossa H.E., Burnstock G. A comparative study of electrical field stimulation of the guinea-pig, ferret and marmoset urinary bladder // European Journal of Pharmacology. 1985. Vol. 114, № 27. P. 311-316.

Способны ли препараты магния снижать риск рецидивирования мочекаменной болезни?

Are medicines containing magnesium able to reduce the risk urolithiasis of recurrence?

Golovanov S.A., Sivkov A.V.

Using of magnesium medications in anti-relapse treatment of calcium urolithiasis is still in the center of urologists' debates.

Recurrent calcium urolithiasis is often characterised by hyper excretion of magnesium in urine, which however is not a protective feature referring to calculi relapse, as far as in these patients have more severe recurrence clinical manifestation.

Oversaturation of urine towards calcium oxalate in patients with recurrent calcium oxalate is commonly lower, and towards hydroxyapatite is higher than in normal. It's supposed that hydroxyapatite crystals are able to induce heterogeneous nucleation of calcium oxalate crystals, promoting further growth of crystals and calculi formation this way. This fact indicates on a participation of other mechanisms in pathogenesis of recurrent calculi formation, that are not connected directly with concentration of magnesium in urine and needs further investigation.

Publications analysis witnesses increase of calciuria under the influence of magnesium medications (magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium citrate) as a monotherapy in patients with calcium calculi. Combination of these medications with potassium citrate stimulates urine alkalization and decreases the undesirable effect of hypercalciuria. That's why in choosing of clinical tactics it's preferable to recommend magnesium medications not as a monotherapy, but in combination with pyridoxine, potassium citrate, alkali and / or thiazide diuretics. Such schemes of calcium metaphylaxis are to be the objective of further clinical trials.

С.А. Голованов, А.В. Сивков

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

По содержанию в организме магний занимает четвертое место среди катионов организма и второе после калия среди внутриклеточных катионов. Общий магний организма составляет приблизительно 2000 мэкв или 25 г. Аналогично кальцию лишь небольшая часть магния (около 1%) находится во внеклеточной жидкости. Приблизительно 60% общего магния человеческого организма находится в костной ткани, где большая часть его связана с кристаллами апатита. Значительное количество магния костной ткани представлено в виде ионов, способных активно обмениваться с ионами сыворотки крови.

Ежедневно с пищей поступает приблизительно 360 мг (15 ммоль) магния. Значительную часть магния поставляют зеленые овощи. Минимальное поступление магния в количестве 0,3 мэкв/кг массы тела необходимо для поддержания магниевого баланса у человека. Приблизительно одна треть всего поступившего с пищей магния выводится с мочой, остальное – с калом.

Таким образом, при нахождении на обычной диете, содержащей примерно 360 мг магния, 30-40% поступившего с пищей магния всасывается в основном в тонком кишечнике.

Небольшое количество магния, примерно 40 мг (1,7 ммоль) секретуруется в желудочно-кишечном тракте в составе пищеварительных соков и около 20 мг (0,8 ммоль) всасывается обратно в толстом кишечнике [1].

Всасывание пищевого кальция из желудочно-кишечного тракта является активным процессом, тогда как магний всасывается в основном за счет ионной диффузии, а также за счет простого обратного тока воды, без участия клеточных ионных насосов и мембранных транспортных белков. Гипермагниемия угнетает выработку паратгормона, а острая гипомагниемия стимулирует секрецию этого гормона, усиливающего всасывание магния из желудочно-кишечного тракта [1].

В то же время, клинические наблюдения показывают, что у большинства пациентов с хроническим дефицитом магния, проявлявшимся гипомагниемией и гипокальциемией, уровень паратгормона крови в норме или слегка снижен, что указывает на неадекватно низкую секрецию паратгормона в условиях хронического дефицита магния [2-4].

Почки фильтруют приблизительно 2 г магния за сутки, около 100 мг выделяется с мочой. В отличие от других ионов, реабсорб-

ция магния в почках протекает не в проксимальных канальцах, а в толстом восходящем участке петли Генле, где реабсорбируется до 60-70% магния [5, 6].

Таким образом, большая часть профильтрованного магния реабсорбируется и лишь около 5% его экскретируется с мочой. В состоянии дефицита магния почки способны уменьшить количество экскретируемого с мочой магния до 0,5% и ниже от профильтрованного количества. С другой стороны, во время инфузии магния или у больных с далеко зашедшей почечной недостаточностью, почки способны выводить 40-70% профильтрованного количества магния. Концентрация магния в плазме крови является главным физиологическим регулятором его экскреции с мочой [5, 6].

Гипермагниемия ингибирует почечную реабсорбцию магния (и кальция) в петле Генле, тогда как гипомагниемия стимулирует этот процесс, предотвращая тем самым потерю магния из организма. В свою очередь, гиперкальциемия также ингибирует реабсорбцию магния (и кальция), приводя к гипермагниурии и гиперкальциурии. Отмечено, что метаболический алкалоз усиливает, а метаболический ацидоз, гипокалиемия и потери фосфатов угнетают реабсорбцию магния в почках [5].

Количество экскретируемого с мочой кальция находится под регулирующим влиянием целого комплекса факторов. К ним относятся кальцитропные гормоны, объем внеклеточной жидкости, состояние кислотно-щелочного баланса, концентрация различных ионов в моче и плазме крови [7].

Гиперкальциурия, как один из главных факторов риска мочекаменной болезни, обнаруживается достаточно часто у пациентов с уролитиазом и больных с остеопорозом [8].

Концентрация в моче ионов маг-

ния, также как и кислотность мочи, способна влиять на экскрецию с мочой кальция. Однако механизмы, объясняющие эту взаимосвязь, пока мало изучены.

Первое описание эффекта магния в отношении кальциурии было сделано еще в 1909 г. Mendel и Benedict [9]. Они обнаружили увеличение экскреции кальция и снижение его концентрации в кишечном содержимом при парентеральном введении магния различным видам экспериментальных животных. Подобные результаты были позже получены при лечении сульфатом магния женщин с преэклампсией и у здоровых лиц после введения им этого препарата [10, 11]. Причем, как было показано, кальциурический эффект связан не с сульфатом, а с ионом магния [12].

Экспериментальные исследования подтвердили усиление кальциурии после внутривенного введения растворов магния у собак с нормальной и нарушенной функцией почек [13]. Использование микропункционной техники в эксперименте на крысах, получавших инфузии хлорида магния, позволило установить участие петли Генле в развитии кальциурии, индуцируемой ионами магния [14, 15].

Другим важным метаболическим фактором, способным влиять на экскрецию кальция, является рН мочи. Известно, что большая аминокислотная нагрузка, вызванная высоким потреблением животного белка с пищей, снижает рН мочи и повышает экскрецию кальция [16-18]. В противоположность этому, подщелачивание мочи препаратами калия (бикарбонатом или цитратом калия) снижает экскрецию кальция с мочой [19, 20].

Имеются данные, указывающие на то, что повышение кислотности мочи увеличивает выделение кальция с мочой благодаря ингибированию протонами кальциевых каналов почечного эпителия TRPV5 и TRPV6, ответственных за реаб-

сорбцию кальция в дистальных отделах нефрона [21, 22]. Полагают, что ионы магния воздействуют на те же звенья регуляции экскреции кальция. Отмечено, что микромолярные концентрации магния также способны ингибировать активность кальциевых каналов TRPV5 [23, 24].

Возможность клинического применения препаратов магния при кальциевом уролитиазе продолжает оставаться предметом обсуждения.

Некоторые данные литературы косвенно указывают на возможный протективный эффект магния в отношении кальциевого уролитиаза. Так, известно, что магний способен образовывать комплексы с оксалатами в просвете кишечника и моче [25-28], ингибировать образование кристаллов оксалата кальция *in vitro* [25, 29, 30] и увеличивать экскрецию цитратов с мочой, в случае применения магния в виде цитратных солей [31].

Этим, по-видимому, можно объяснить уверенность многих клиницистов в том, что магний является эффективным средством, предупреждающим образование кальциевых мочевого камней у больных уролитиазом. Так, некоторые авторы предлагают использовать в качестве индикатора риска камнеобразования и рецидивирования камней величину соотношения концентраций в моче магния и кальция (Mg/Ca индекс) [32-34]. По их мнению, соотношение концентраций в моче Mg/Ca ниже 0,7 указывает на повышение риска камнеобразования.

Однако при обследовании 155 пациентов с неинфекционным рецидивирующим оксалатным уролитиазом не было обнаружено снижения экскреции магния с мочой [35]. Аналогичные данные были получены и при исследовании концентрации магния в моче здоровых лиц и больных рецидивной формой кальциевого уролитиаза [36].

Кроме того, результаты обследования 2147 больных с камнями, представленными чистым окса-

латом кальция, показали, что только 11% пациентов имели сниженную суточную экскрецию магния, тогда как у остальных 89% больных этот показатель находился в пределах нормальных значений. При этом частота рецидивирования камней в группе больных с гипомagneирией обнаруживала только слабую статистически незначимую тенденцию к повышению по сравнению с группой пациентов с нормомagneирией [37]. В результате положительный клинический эффект, зависящий от концентрации в моче магния, достигнут не был.

Таким образом, не получено убедительных доказательств того, что дефицит магния является одной из главных причин развития кальций-оксалатного уролитиаза.

Особого внимания заслуживает анализ результатов 17 клинических испытаний по изучению эффективности применения препаратов магния и солей калия, с использованием базы данных Реестра по уролитиазу Юго-западного медицинского Центра Техасского университета [19, 25, 26, 38-46].

В испытаниях участвовали здоровые волонтеры и пациенты с мочекаменной болезнью, не имевшие признаков дефицита магния, гипомagneирии, нарушений кислотно-щелочного баланса, патологически измененного уровня калия и кальция крови. В группе из 4-х клинических испытаний (группа I, среднее время наблюдения 2 недели, 47 человек), пациенты которых принимали оксид магния (MgO) или

цитрат магния (Mg₃Citrate₂), наблюдалась высокая экскреция с мочой кальция, магния при незначительном изменении pH мочи (табл.1). В группе из 8-ми клинических испытаний (группа II, среднее время наблюдения 2 недели, 89 человек) пациенты принимали бикарбонат калия (KHCO₃) или цитрат калия (K₃Citrate). При этом наблюдалась противоположная динамика: выраженное подщелачивание мочи, отсутствие повышенной экскреции магния и заметное снижение гиперкальциурии. В группе из 5-ти клинических испытаний (группа III, среднее время наблюдения 2,6 недели, 102 человека) пациенты принимали комбинированный препарат калия-магния цитрат (K₄MgCitrate₂). Прием препарата повышал экскрецию магния с мочой, но менее выраженную, чем в группе I испытаний и вызывал подщелачивание мочи в той же степени, что наблюдалась в группе II испытаний. Увеличение экскреции кальция было статистически недостоверным.

Приведенные данные дают основание полагать, что препараты магния в виде оксида магния (MgO) или цитрата магния (Mg₃Citrate₂), способны индуцировать гиперкальциемию у пациентов с уролитиазом, тогда как калиевые цитраты обладают противоположным действием. Экспериментальные исследования показали, что кальциурический эффект магния связан с угнетением реабсорбции кальция в дистальных извитых канальцах нефрона, возможно, из-за ингибирования

апикальных кальциевых каналов TRPV5 и не зависит от влияния паратгормона [47].

Очевидно, применение магния или его цитратов не может быть рекомендовано в качестве монотерапии рецидивного кальциевого уролитиаза. Тогда как совместный прием цитратов магния и калия достоверно снижает частоту рецидивов кальций-оксалатного уролитиаза, как это было показано в 3-х летнем рандомизированном исследовании на 64 пациентах [48].

Идиопатический рецидивирующий кальциевый уролитиаз – заболевание с неясной этиологией и патогенезом. Роль магния в камнеобразовании у таких пациентов остается малоизученной. Результаты одновременного обследования 284 пациентов (cross-sectional study) с идиопатическим рецидивирующим кальциевым уролитиазом (ИРКУ) показали, что повышенная экскреция магния ассоциирована с усилением экскреции кальция, калия, натрия, белка, и, в меньшей степени, цитратов. При этом у пациентов с гипермагнеирией отмечалась более высокая перенасыщенность мочи по гидроксипатиту и клинически более активная форма рецидивирования уролитиаза [49]. Таким образом, повышенная экскреция магния с мочой не является протективным фактором в отношении развития кальциевого уролитиаза.

В другой работе [50] отмечено, что у 12 мужчин с ИРКУ содержание в сыворотке крови общего магния и его фракций (свободного, ионизи-

Таблица 1. Характеристика групп клинических испытаний по эффективности препаратов магния и калия*

Параметры	Группа I	Группа II	Группа III
Препараты	MgO или Mg ₃ Citrate ₂	KHCO ₃ или K ₃ Citrate	K ₄ MgCitrate ₂
Число клинических испытаний	4	8	5
Доза (мкЭкв/день)			
магний	46,7 (24,5 – 82,2)	0	23,8 (21,0 – 24,5)
калий	0	60 (40 – 80)	48 (42 – 49)
Продолжительность курса лечения (недели)	2,0 (0,9 – 3,0)	2,0 (1,0 – 4,0)	2,6 (1,0 – 3,0)
Число участников	47 (4 – 21)	89 (5 – 21)	102 (10 – 30)
*Данные Реестра по уролитиазу Юго-западного медицинского Центра Техасского университета (цит. по Bonny O., Rubin A., Huang Ch.-L., Frawley W.H., Pak C.Y.C., Moe O.W. – J. Am. Soc. Nephrol 19: 1530-1537, 2008).			

рованного и связанного с белками) не отличалось от здоровых мужчин контрольной группы. При этом у больных уровень альбумина сыворотки и магния в эритроцитах был ниже, чем в контроле, а показатели экскреции магния с мочой соответствовали аналогичным показателям контрольной группы. Соотношение в моче магний/креатинин у больных также не отличалось от здоровых лиц. Однако моча больных имела более высокие значения концентраций белка, глюкозы и величины рН.

Следует отметить, что перенасыщенность мочи по отношению к оксалату кальция у больных с ИРКУ была ниже (1,5 vs 2,2), а по отношению к гидроксиапатиту выше (3,3 vs 1,8), чем у здоровых лиц. Последнее заслуживает внимания в том аспекте, что кристаллы гидроксиапатита способны индуцировать гетерогенную нуклеацию кристаллов оксалата кальция [51], способствуя тем самым дальнейшему росту кристаллов и камнеобразованию. Это свидетельствует об участии других механизмов патогенеза ИРКУ, не связанных непосредственно с концентрацией в моче магния.

Полагают, что при ИРКУ роль дефицита Mg мочи, как фактора риска образования кальциевых камней можно подвергать сомнению или совсем отрицать. Однако отмечаемая связь между внутриклеточным дефицитом Mg и тубулярными функциональными расстройствами, в виде нарушения реабсорбции глюкозы, белков и ацидификации мочи указывает на необходимость дальнейшего изучения этого вопроса.

Для повышения экскреции магния с мочой обычно применяют такие препараты, как оксид или гидроксид магния, цитрат калия-магния и аспаргат магния. Повышение концентрации магния в моче ведет

к снижению величины произведения ионной активности оксалата кальция, ингибированию роста кристаллов фосфата кальция, снижению риска образования брушита [52].

Тем не менее, согласно последним Рекомендациям по уролитуазу, принятым в 2011 г. Европейской урологической ассоциацией, в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, позволяющие рекомендовать препараты магния в качестве монотерапии для предупреждения образования кальциевых камней [52]. В большинстве работ, посвященных вопросу клинического применения препаратов магния, исследовались физико-химические и биохимические изменения в моче пациентов с уролитуазом [25, 29-31] без оценки отдаленных результатов в виде частоты рецидивирования камней.

Существует всего два рандомизированных контролируемых исследования по изучению клинического эффекта магния при уролитуазе. В одном из исследований применялся гидроксид магния в сравнении с контрольной группой, получавшей плацебо [53]. В другом исследовании применялся оксид магния в сравнении с контрольной группой, не получавшей никакого лечения [54]. Ни одно из этих исследований не показало статистически значимого эффекта в отношении образования мочевых камней, несмотря на длительный период наблюдения в 4 и 3 года, соответственно.

Положительный эффект приема магния был описан в более ранних работах [55, 56], но не подтверждается в контролируемых исследованиях последних лет [57].

В указанных работах применялся магний в виде оксида или гидроксида. Очевидно, отсутствие видимого противорецидивного эффекта этих

препаратов свидетельствует о том, что сам магний не может быть использован в качестве монотерапии при кальциевых камнях. В последнее время все чаще его применяют в виде солей лимонной кислоты – магния цитрата ($K_3Citrate$) или калия-магния цитрата ($K_4MgCitrate_2$), учитывая выраженный ингибиторный эффект цитрат-иона в отношении кальций-оксалатного и кальций-фосфатного кристаллообразования [29-31].

Экспериментальные лабораторные исследования, проводимые *in vitro* в искусственной или человеческой моче, показывают, что магний проявляет свои ингибирующие свойства в отношении образования кальций-оксалатных кристаллов только при высоких концентрациях, значительно отличающихся от физиологических значений [37, 58-63]. К тому же показано, что ингибирующий эффект цитрата магния в отношении образования кристаллов оксалата кальция обусловлен только цитратом, а не ионами магния [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинических испытаний свидетельствуют об усилении кальциурии под влиянием препаратов магния (оксид магния, гидроксид магния, цитрат магния) применяемых как монотерапия без калийных цитратов. Однако одновременное подщелачивание мочи способно снижать нежелательный эффект гиперкальциурии [46]. Можно полагать, что для предупреждения рецидивов кальциевых камней следует применять препараты магния не как монотерапию, а в комбинации с пиридоксином, калийными щелочными цитратами и/или тиазидными диуретиками. Это должно стать целью дальнейших клинических испытаний. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, минеральный обмен, кальциевый уролитуаз, метафилактика, препараты магния.

Keywords: urolithiasis, mineral metabolism, calcium urolithiasis, metaphylaxis, drugs of magnesium.

ЛИТЕРАТУРА

1. Slatopolk E. et al. In: Homeostasis of phosphate and other minerals. Massry S., Ritz E., Rapado A. (eds). Plenum Press. N.Y., 1978.
2. Chase L.R., Slatopolsky E. Secretion and metabolic efficiency of parathyroid hormone in patients with severe hypomagnesemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1974 - 38:P.363.
3. Connor T.B., Toskes P., Mahaffey J., Martin L.G., Williams J.B., Walser M. Parathyroid function during chronic magnesium deficiency // *Johns Hopkins Med. J.* 1972. Vol. 131, № 2. P. 100-117.
4. Rude R.K., Oldham S.B., Singer F.R. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1976. Vol.5, № 3. P. 209-24.
5. Quamme G.A. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems // *Kidney Int.* 1997. Vol. 52, № 5. P.1180-95.
6. al-Ghamdi S.M., Cameron E.C., Sutton R.A. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview // *Am. J. Kidney Dis.* 1994. Vol.24, № 5. P.737-52.
7. Friedman P.A. Renal calcium metabolism // In: *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 3rd Ed., edited by Giebisch G., Seldin D.W., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000. P.1749-1778.
8. Robertson W.G., Morgan D.B. The distribution of urinary calcium excretions in normal persons and stone-formers // *Clin. Chim. Acta.* 1972. Vol. 37. P. 503-508.
9. Mendel L., Benedict S. The paths of excretion for inorganic compounds: The excretion of magnesium // *Am. J. Physiol.* 1909. XXV. P. 1-22.
10. Chesley L.C., Tepper I. Some effects of magnesium loading upon renal excretion of magnesium and certain other electrolytes // *J. Clin. Invest.* 1958. Vol. 37. P. 1362-1372.
11. Cruikshank D.P., Pitkin R.M., Donnelly E., Reynolds W.A. Urinary magnesium, calcium, and phosphate excretion during magnesium sulfate infusion // *Obstet. Gynecol.* 1981. Vol. 58. P. 430-434.
12. Suzuki K., Nonaka K., Kono N., Ichihara K., Fukumoto Y., Inui Y., Miyagawa J., Onishi T., Hayashi C., Tarui S. Effects of the intravenous administration of magnesium sulfate on corrected serum calcium level and nephrogenous cyclic AMP excretion in normal human subjects // *Calcif. Tissue Int.* 1986. Vol. 39. P.304-309.
13. Massry S.G., Ahumada J.J., Coburn J.W., Kleeman C.R. Effect of MgCl₂ infusion on urinary Ca and Na during reduction in their filtered loads // *Am. J. Physiol.* 1970. Vol. 219. P. 881-885.
14. Le Grimellec C., Roinel N., Morel F. Simultaneous Mg, Ca, P, K, Na and Cl analysis in rat tubular fluid. II. During acute Mg plasma loading // *Pflugers Arch.* 1973. Vol. 340, № 3. P.197-210.
15. Carney S.L., Wong N.L., Quamme G.A., Dirks J.H. Effect of magnesium deficiency on renal magnesium and calcium transport in the rat // *J. Clin. Invest.* 1980. Vol. 65: P.180-188.
16. Amanzadeh J., Gitomer W.L., Zerwekh J.E., Preisig P.A., Moe O.W., Pak C.Y., Levi M. Effect of high protein diet on stone-forming propensity and bone loss in rats // *Kidney Int.* 2003. Vol. 64. P. 2142-2149.
17. Breslau N.A., Brinkley L., Hill K.D., Pak C.Y. Relationship of animal protein rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988. Vol. 66. P.140-146.
18. Reddy S.T., Wang C.Y., Sakhaee K., Brinkley L., Pak C.Y. Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 40. P. 265-274.
19. Sakhaee K., Nicar M., Hill K., Pak C.Y. Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts // *Kidney Int.* 1983. Vol. 24. P. 348-352.
20. Sebastian A., Harris S.T., Ottaway J.H., Todd K.M., Morris R.C. Jr. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330. P. 1776-1781.
21. Bindels R.J., Hartog A., Abrahamse S.L., Van Os C.H. Effects of pH on apical calcium entry and active calcium transport in rabbit cortical collecting system // *Am. J. Physiol.* 1994. Vol. 266. P.620-627.
22. Yeh B.I., Yoon J., Huang C.L. On the role of pore helix in regulation of TRPV5 by extracellular protons // *J. Membr. Biol.* 2006. Vol. 212. P.191-198.
23. Vennekens R., Preenen J., Hoenderop J.G., Bindels R.J., Droogmans G., Nilius B. Modulation of the epithelial Ca²⁺ channel ECAc by extracellular pH // *Pflugers Arch.* 2001. Vol. 442. P. 237-242.
24. Nilius B., Vennekens R., Preenen J., Hoenderop J.G., Droogmans G., Bindels R.J. The single pore residue Asp542 determines Ca²⁺ permeation and Mg²⁺ block of the epithelial Ca²⁺ channel // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. P. 1020-1025.
25. Fetner C.D., Barilla D.E., Townsend J., Pak C.Y. Effects of magnesium oxide on the crystallization of calcium salts in urine in patients with recurrent nephrolithiasis // *J. Urol.* 1978. Vol. 120. P. P. 399-401.
26. Lindberg J.S., Zobitz M.M., Poindexter J.R., Pak C.Y. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide // *J. Am. Coll. Nutr.* 1990. Vol. 9. P.48-55.
27. Barilla D.E., Notz C., Kennedy D., Pak C.Y. Renal oxalate excretion following oral oxalate loads in patients with ileal disease and with renal and absorptive hypercalciurias: Effect of calcium and magnesium // *Am. J. Med.* 1978. Vol. 64. P. 579-585.
28. Zimmermann D.J., Voss S., von Unruh G.E., Hesse A. Importance of magnesium in absorption and excretion of oxalate // *Urol. Int.* 2005. Vol. 74. P. 262-267.
29. Guerra A., Meschi T., Allegri F., Prati B., Nourvenne A., Fiacadori E., Borghi L. Concentrated urine and diluted urine: The effects of citrate and magnesium on the crystallization of calcium oxalate induced in vitro by an oxalate load // *Urol. Res.* 2006. Vol. 34. P. 359-0364.
30. Schwille P.O., Schmiedl A., Herrmann U., Fan J., Gottlieb D., Manoharan M., Wipplinger J. Magnesium, citrate, magnesium citrate and magnesium-alkali citrate as modulators of calcium oxalate crystallization in urine: Observations in patients with recurrent idiopathic calcium urolithiasis // *Urol. Res.* 1999. Vol. 27. P. 117-126.
31. Nicar M.J., Hill K., Pak C.Y. Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate in vitro // *J. Bone Miner. Res.* 1987. Vol. 2. P. 215-220.
32. Mukai T., Howard J.E. Some observations on the calcification of rachitic cartilage by urine // *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1963. Vol. 112. P. 279-290.
33. Bastian H.P., Vahlensieck W. The value of standard diet in urolithiasis // *Eur. Urol.* 1975. Vol.1, № 5. P. 235-237.
34. Gershoff S.N., Prien E.L. Effect of daily MgO and vitamin B6 administration to patients with recurring calcium oxalate kidney stones // *Am. J. Clin. Nutr.* 1967. Vol. 20. №5. P. 393-399.
35. Resnick M.L., Munday D., Boyce W.H. Magnesium excretion and calcium oxalate urolithiasis // *Urology.* 1982. Vol. 20, № 4. P. 385-389.
36. Morita N., Moriyama M., Miyazawa K., Tanaka T., Suzuki K. Evolution of strategy to measure urinary supersaturation // *Hinyokika Kyo.* 2011. Vol. 57, № 1. P. 35-38.
37. Schwartz B.F., Bruce J., Leslie S., Stoller M.L. Rethinking the Role of Urinary Magnesium in Calcium Urolithiasis // *Journal of Endourology.* 2001. Vol. 15, № 3. P. 233-235.
38. Pak C.Y., Koenig K., Khan R., Haynes S., Patalino P. Physicochemical action of potassium-magnesium citrate in nephrolithiasis // *J. Bone Miner. Res.* 1992. Vol. 7. P.281-285.
39. Pak C.Y., Oh M.S., Baker S., Morris J.S. Effect of meal on the physiological and physicochemical actions of potassium citrate // *J. Urol.* 1991. Vol. 146. P. 803-805.
40. Ruml L.A., Gonzalez G., Taylor R., Wuermser L.A., Pak C.Y. Effect of varying doses of potassium-magnesium citrate on thiazide-induced hypokalemia and magnesium loss // *Am. J. Ther.* 1999. Vol. 6. P. 45-50.
41. Ruml L.A., Pak C.Y. Effect of potassium magnesium citrate on thiazide induced hypokalemia and magnesium loss // *Am. J. Kidney Dis.* 1999. Vol. 34. P. 107-113.
42. Ruml L.A., Wuermser L.A., Poindexter J., Pak C.Y. The effect of varying molar ratios of potassium-magnesium citrate on thiazide-induced hypokalemia and magnesium loss // *J. Clin. Pharmacol.* 1998. Vol. 38. P. 1035-1041.
43. Sakhaee K., Alpern R., Jacobson H.R., Pak C.Y. Contrasting effects of various potassium salts on renal citrate excretion // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991. Vol. 72. P.396-400.
44. Sakhaee K., Maalouf N.M., Abrams S.A., Pak C.Y. Effects of potassium alkali and calcium supplementation on bone turnover in postmenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 3528-3533.
45. Wabner C.L., Pak C.Y. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors // *J. Urol.* 1993. Vol. 149. P. 1405-1408.
46. Wuermser L.A., Reilly C., Poindexter J.R., Sakhaee K., Pak C.Y. Potassium-magnesium citrate versus potassium chloride in thiazide-induced hypokalemia // *Kidney Int.* 2000. Vol. 57. P. 607-612.
47. Bonny O., Rubin F., Huang Ch.-L., Frawley W.H., Pak C.Y.C. Mechanism of Urinary Calcium Regulation by Urinary Magnesium and pH // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. P. 1530-1537.
48. Ettinger B., Pak C.Y., Citron J.T., Thomas C., Adams-Huet B., Vangessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis // *J. Urol.* 1997. Vol. 158, № 6. P. 2069-2073.
49. Schmiedl A., Schwille P.O. Is magnesium a marker of disordered mineral metabolism in males with idiopathic recurrent calcium urolithiasis? Observations focussing on fasting magnesiumuria and magnesemia, protein and other substances in urine and plasma // *Magnes. Res.* 2003. Vol.16, № 3. P. 192-205.
50. Schmiedl A., Schwille P.O. Magnesium status in idiopathic calcium urolithiasis--an orientational study in younger males // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1996. Vol. 34, № 5. P. 393-400.
51. Hojgaard I., Fornander A.M., Nilsson M.A., Tiselius H.G.. Crystallization during volume reduction of solutions with a composition corresponding to that in the collecting duct: the influence of hydroxyapatite seed crystals and urinary macromolecules // *Urol. Res.* 1999. Vol. 27, № 6. P. 417-425.
52. Türk C., Knoll T., Petrik A., Sarica K., Straub M., Seitz C. Guidelines on urolithiasis // *European Association of Urology (EAU).* 2011. 104 p.
53. Ettinger B., Citron J.T., Livermore B., Dolman L.I. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not // *J. Urol.* 1988. Vol. 139, № 4. P. 679-684.
54. Wilson D.R., Strauss A.L., Manuel M.A. Comparison of medical treatments for the prevention of recurrent calcium nephrolithiasis // *Urol. Res.* 1984. Vol. 12. P. 39-40.
55. Johansson G., Backman U., Danielson B.G., Fellström B., Ljunghall S., Wikström B. Effects of magnesium hydroxide in renal stone disease // *J. Am. Coll. Nutr.* 1982. Vol. 1, № 2. P. 179-185.
56. Prien E.L. Sr., Gershoff S.F. Magnesium oxide - pyridoxine therapy for recurrent calcium oxalate calculi // *J. Urol.* 1974. Vol. 112, № 4. P. 509-512.
57. Pearl M.S., Roehrborn C.G., Pak C.Y. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis // *J. Endourol.* 1999. Vol. 13, № 9. P. 679-685.
58. Berg W., Hesse A., Schneider H.J. A contribution to the formation mechanism of calcium oxalate urinary calculi. III. On the role of magnesium in the formation of oxalate calculi // *Urol. Res.* 1976. Vol. 4. P.161-167.
59. Elliott J.S., Ribeiro M.E. The effect of varying concentrations of calcium and magnesium upon calcium oxalate solubility // *Invest. Urol.* 1973. Vol. 10. P. 295-297.
60. Kok D.J., Papapoulos S.E., Blomen L.J., Bijvoet O.L. Modulation of calcium oxalate monohydrate crystallization kinetics in vitro // *Kidney Int.* 1988. Vol. 34. P. 346-350.
61. Robertson W.G., Scurr D.S. Modifiers of calcium oxalate crystallization found in urine. I. Studies with a continuous crystallizer using an artificial urine // *J. Urol.* 1986. Vol. 135. P. 1322-1326.
62. Su C.J., Shevock P.N., Khan S.R., Hackett R.L. Effect of magnesium on calcium oxalate urolithiasis // *J. Urol.* 1991. Vol. 145. P. 1092-1095.
63. Wunderlich W. Aspects of the influence of magnesium ions on the formation of calcium oxalate // *Urol. Res.* 1981. Vol. 9. P. 157-161.
64. Schwille P.O., Schmiedl A., Herrmann U., Fan J., Gottlieb D., Manoharan M., Wipplinger J. Magnesium, citrate, magnesium citrate and magnesium-alkali citrate as modulators of calcium oxalate crystallization in urine: observations in patients with recurrent idiopathic calcium urolithiasis // *Urol. Res.* 1999. Vol. 27, № 2. P. 117-126.

Стандартизированный подход к ведению больных мочекаменной болезнью в амбулаторных условиях

О.В. Константинова, Э.К. Яненко, Р.М. Сафаров

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

В настоящее время лечение больных уролитиазом достигло высокого научно-технологического уровня. Это, в первую очередь, относится к современным методам удаления мочевого камня с наименьшим риском развития осложнений. Однако после избавления больного от конкремента этиологические и патогенетические факторы его образования в большинстве случаев сохраняются [1, 2, 3]. Несмотря на высокую метаболическую эффективность медикаментозных методов лечения и профилактики мочекаменной болезни [4, 5] их значение без учета характера нарушений обмена веществ у этих пациентов не всегда предотвращает повторное возникновение конкрементов [6, 7]. В связи с этим нами были разработаны и на протяжении многих лет применяются унифицированные схемы-рекомендации по профилактике рецидивов камнеобразования при мочекаменной, кальций-оксалатной и кальций-фосфатной форме литиаза (приложение 1, 2, 3). Они отражают тактику ведения указанной категории больных, содержат информацию о химическом составе камня (удаленного или самостоятельно отошедшего), нарушениях обмена литогенных веществ, которые явились основой для создания схем лечения. Вышеназванные схемы включают диету-

терапию, препараты, улучшающие микроциркуляцию, уменьшающие азотемию (применяются при необходимости), наиболее эффективные лекарственные средства, направленные на коррекцию нарушений обмена литогенных веществ, а также в них указаны курорты, бальнеологические факторы, которые можно использовать в комплексном консервативном лечении больных мочекаменной болезнью и, особенно, после проведения дистанционной ударно-волновой литотрипсии.

Целью данного исследования явилось установление возможностей использования унифицированных памяток-схем для профилактики рецидивов камнеобразования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 216 пациентов с мочекаменной болезнью (80 женщин и 136 мужчин) в возрасте от 21 до 67 лет, находившихся под амбулаторным наблюдением в течение 2-7 лет. Среди них у 116 человек были кальций-оксалатные, у 52 – магниево-аммониево-фосфатные, у 48 – мочекаислые камни в анамнезе. К началу проведения профилактического лечения, после удаления конкрементов, длительность заболевания составила 5-21 год, у 96 (91%) больных имел место рецидивный уролитиаз. 47 (22 %) пациентов

A Standardized Approach to Outpatient metaphylaxis of Urolithiasis

Konstantinova O.V., Yanenko E.K., Safarov R.M.

In scientific research institute of urology of Russian health care department unified recommendations schemes of urate, calcium-oxalate and calcium-phosphate calculi formation prophylaxis were developed and already used for many years. They reflect tactics of management of stated groups of patients, contain information of chemical structure of calculi removed or drawn off by itself, disorders of lithogenous compounds exchange, which were the basement of scheme development. To evaluate the efficacy of long-term outpatient treatment of patients due to these schemes 216 patients (80 females and 136 male) aged from 21 to 67 were examined with ultrasound, X-ray. 84 patients were followed up for 2 - 7 years, 132 patients that did not have prophylactic treatment for different reasons contained control group. It was determined that recurrent frequency in patients without prophylactic treatment was significantly higher than in treatment group and was 67% against 26% respectively. Developed unified recommendation schemes for urinary calculi recurrence prophylaxis are reasonable for use in outpatient departments in patients with urolithiasis.

перенесли открытые оперативные вмешательства, 141 (65%) – ДЛТ, у 28 (13%) человек камни отходили самостоятельно. Функциональное состояние почек оценивали по биохимическим показателям: сывороточной концентрации мочевины, креатинина и клиренсу эндогенного креатинина, печени – по биохимическим показателям: сывороточной концентрации общего белка, общего билирубина, активности трансаминаз АСТ и АЛТ. Указанные показатели были в норме. При первичном обследовании у 20 (9%) больных отмечено снижение клиренса эндогенного креатинина до $71 \pm 3,8$ мл/мин. Инфекционно-воспалительный процесс в мочевыводящей системе диагностирован у 68 (32%) пациентов.

132 пациента, по различным причинам не получавшие профилактического лечения, составили контрольную группу. Среди них у 63 человек были кальций-оксалатные, у 36 – мочекислые и у 33 – магниевое-аммониево-фосфатные конкременты в анамнезе.

Большая часть биохимических тестов выполнялась посредством наборов химреактивов и автоматического анализатора «Labsystem». Состав оперативно удаленного или самостоятельно отошедшего конкремента определяли с помощью инфракрасной спектроскопии.

Перед назначением профилактического лечения выполняли биохимическое, микробиологическое, ультразвуковое и рентгенологическое обследования. Лабораторное обследование осуществляли не ранее, чем через месяц и более после оперативного вмешательства, поскольку предполагаем, что его проведение в более ранние сроки может вызвать ошибки в интерпретации полученных результатов. Через 2 недели после начала профилактического лечения контролировали его эффективность. В зависимости от полученных результатов общего анализа мочи и биохимического анализа крови и мочи назначенное

консервативное лечение продолжали или вносили дополнительные коррективы. Через 3 месяца после начала лечения также проводили бактериологический анализ мочи, при необходимости – УЗИ почек, обзорную и экскреторную урографию.

Профилактика камнеобразования включала лечение, направленное на ликвидацию инфекционно-воспалительного процесса, улучшение микроциркуляции в почечной ткани с помощью дипиридамола или пентоксифиллина при снижении клубочковой фильтрации, прием жидкости не менее 2 л в сутки при отсутствии противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы, назначение, в зависимости от химического состава камня и выявленных метаболических нарушений, диетотерапии, ограничивающей поступление в организм камнеобразующих веществ или их предшественников, медикаментозную коррекцию гиперурикемии, гиперурикурии, гиперкальциурии, гипероксалурии, кислотно-щелочного состояния мочи. При мочекислоте уrolитиазе применяли аллопуринол в дозировке 100 мг 4 раза в день, Блемарен в дозировках, подобранных индивидуально для каждого больного в соответствии с инструкциями к препаратам, окись магния по 300 мг 3 раза в день; при кальций-оксалатном уrolитиазе – витамин В₆ в дозировке 20 мг 3 раза в день перорально или 1 мл 5% раствора внутримышечно, окись магния по 300 мг 3 раза в день, гипотиазид по 25 мг 2 раза в день женщинам и по 50 мг 2 раза в день мужчинам в сочетании с панангином по 1 таблетке 3 раза в день. Блемарен назначали в индивидуально подобранных дозировках в соответствии с инструкциями к препарату, ксидифон – по 1 ст. ложке 2% раствора. В разработанных схемах из перечня представленных препаратов каждому больному назначали тот или иной медикамент строго индивидуально. У 5 пациентов через 4-9 дней после

начала приема цитратных смесей возникли диспептические явления, которые исчезли после отмены указанных препаратов. Больные магниевое-аммониево-фосфатным литиазом получали антибактериальное лечение согласно посеву мочи и антибиотикограмме, а также метионин, борную кислоту, уrolесан, фитолизин в общепринятых дозировках. При выявлении нарушений обмена камнеобразующих веществ назначали соответствующие препараты. Также, в основном после ДЛТ, с учетом результатов лабораторных методов обследования, больным назначали минеральные воды «Тиб2» («Тибби») [8], «Смирновскую», «Славяновскую», «Нафтусю» в течение 3-4 недель или рекомендовали соответствующее санаторно-курортное лечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценку эффективности противорецидивного лечения проводили по данным ультразвукового и рентгенологического методов обследования пациентов, находившихся на диспансерном учете, и больных контрольной группы. Установлено, что в течение 2-7 лет из 84 пациентов, получавших лечение, рецидивы камня возникали у 22 (26%), что потребовало оперативного вмешательства, из 132 человек (контрольная группа), не получавших лечения, рецидив камня отмечен у 88 (67%) больных. Значимость различий процентных долей определяли с помощью метода углового преобразования Фишера [9]. Установлено, что частота рецидивов мочевых камней у больных, не получавших консервативного лечения, была достоверно выше ($U_p = 6,075$; $p < 0,01$), чем у пациентов, находившихся на профилактическом лечении (таблица 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ представленных выше данных показал, что:

- из 22 больных, у которых выявлены рецидивы камней, 7 (31,8%)

Не держи камень в почках! БЛЕМАРЕН®

ЦИТРАТ
№1
В ГЕРМАНИИ**

ОТПУСК
БЕЗ
РЕЦЕПТА

БЛЕМАРЕН®
растворяет камни:

- ✓ Оксалатные
- ✓ Уратные
- ✓ Смешанные*

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



esparma®

Представительство Эспарма ГмбХ в России:

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

* При содержании оксалатов менее 25% ** по данным компании IMS за 2009 год

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Регистрационное удостоверение
ЛСР – 001331/07 от 28.06.2007. Реклама

Таблица 1. Результаты ультразвукового и рентгенологического обследования больных уролитиазом через 2–7 лет амбулаторного наблюдения

Группа больных	Количество пациентов	Рецидив камня (чел.)		Частота рецидива (%)	Функция Ф
		Нет	Есть		
Получавшие лечение	84	62	22	26	1,070
Не получавшие лечения	132	44	88	67	1,918

Uр = 6,075, р < 0,01

пациентов по различным причинам не систематически принимали назначенные медикаментозные средства, у 12 (54,5%) человек имел место непрерывно рецидивирующий хронический пиелонефрит, 3 (13,6%) больных получали лекарственное лечение, однако не соблюдали диету и вследствие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний ограничивали прием жидкости до 1-1,2 литра в сутки;

- в контрольной группе, несмотря на отсутствие профилактических мероприятий, у 44 пациен-

тов конкрементов не обнаружено. Установлено, что 12 (27,3%) из них не имели рецидивов камней в анамнезе. Ремиссия в течение заболевания у 32 (72,7%) больных связана, по-видимому, со стабилизацией состояния, вызванной эндогенными причинами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы.

1. Противорецидивное лечение должно быть комплексным и

учитывать индивидуальные особенности метаболического состояния больного мочекаменной болезнью.

2. Для предупреждения повторного камнеобразования необходима диспансеризация больных уролитиазом.

3. Разработанные унифицированные схемы – рекомендации по профилактике рецидивов мочекаменной болезни целесообразно использовать в амбулаторно-поликлиническом наблюдении больных уролитиазом. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, метафилактика, химические формы мочекаменной болезни, медикаментозное лечение, диетотерапия.

Keywords: urolithiasis, recurrent stones prophylaxis, urolithiasis chemical forms, medical treatment, diet.

Приложение 1.

НИИ урологии Минздравсоцразвития России Отдел мочекаменной болезни

ПАМЯТКА к истории болезни № _____ (схема профилактики и лечения фосфатного нефролитиаза)

1. Больной(ая) _____ возраст _____
2. Диагноз _____
3. Состав камня _____

Обменные нарушения	Диета	Медикаментозная терапия
Кристаллурия фосфатов + Инфекция	Суточное употребление жидкости не менее 2 л равномерно в течение дня. Исключить прием молока, пряностей, острых блюд, цитрусовых. Ограничить употребление сыра, брынзы, картофеля, зеленых овощей. Рекомендуется: растительные жиры, брусника, красная смородина.	Антибиотики, уроантисептики. Метионин по 1 таб. 3 раза в день ____ мес. Аммония хлорид по 0,5-1 г 3 раза в день ____ мес. Уролесан по 10 капель на сахар 3 раза в день ____ мес. Фитолизин по 1 ч. л. на 1/2 стакана воды 3 раза в день ____ мес.

При снижении клиренса эндогенного креатинина до 70 мл/мин. – дипиридамолом по 25 мг 3 раза в сутки или пентоксифиллин по 100 мг 3 раза в сутки, при появлении азотемии – консультация нефролога.

Санаторно-курортное или бальнеологическое лечение в течение 3-4 недель: «Смирновская» (Железноводск), «Тиби», «Нафтуса» (Трускавец, Збручанское месторождение). Прием минеральной воды осуществляется по 200 г 3 раза в день за 30-45 минут до еды.

Контроль: коррекция лечения через 2 недели после начала курса в поликлинике НИИ урологии (иметь результаты общего анализа мочи, обменных нарушений).

Через 3 месяца: консультация в поликлинике НИИ урологии (иметь данные обследования: УЗИ, рентгенологического, результаты общего анализа мочи, обменных нарушений, посева мочи).

ПРИМЕЧАНИЕ: _____

Дата « ____ » _____ 20 ____ г.

Подпись

Приложение 2.

НИИ урологии Минздравсоцразвития России

Отдел мочекаменной болезни

ПАМЯТКА к истории болезни № _____

(схема коррекции нарушений щавелевокислого и кальциевого обмена, профилактики и лечения кальций-оксалатного нефролитиаза)

1. Больной(ая) _____ возраст _____
2. Диагноз _____
3. Состав камня _____

Обменные нарушения	Диета	Медикаментозная терапия
Гипероксалурия	Суточное употребление жидкости не менее 2 л равномерно в течение дня. Исключить: шоколад, крепкий чай, щавель, салат, шпинат, черную смородину, клубнику.	Окись магния по 0,3 г 3 раза в день после еды _____ мес. Витамин В ₆ по 0,02 г 3 раза в день _____ мес. или по 1 мл. 5% раствора №15 ч/д. Цитратные смеси (Блемарен) по инструкции к препарату _____ мес.
Гиперкальциурия	Ограничить употребление сыра, молока	Гипотиазид: женщинам по 0,025 г 2 раза в день, мужчинам по 0,05 г 2 раза в день + панангин по 1 таб. 3 раза в день _____ мес. Ксидифон 2% по 1 ст. ложке 3 раза в день за 30 минут до еды _____ мес.
Гиперкальциурия + Гиперурикурия	Та же + ограничить употребление животного белка до 150 г в день. Исключить прием шоколада, кофе, какао, алкоголя, жареных мясных и острых блюд, субпродуктов, мясных блюд в вечерние часы.	Гипотиазид: женщинам по 0,025 г 2 раза в день, мужчинам по 0,05 г 2 раза в день + панангин по 1 таб 3 раза в день _____ мес. Аллопуринол по 0,1 г 4 раза в день _____ мес. Цитратные смеси (Блемарен) по инструкции к препарату _____ мес.

При снижении клиренса эндогенного креатинина до 70 мл/мин. – дипиридамолом по 25 мг 3 раза в сутки или пентоксифиллин по 100 мг 3 раза в сутки, при появлении азотемии – консультация нефролога.

При наличии инфекционно-воспалительного процесса – антибактериальное лечение согласно посеву мочи и антибиотикограмме.

Санаторно-курортное или бальнеологическое лечение в течение 3-4 недель: «Тиби», «Славяновская», «Смирновская» (Железноводск), «Нафтуса» (Трускавец, Збручанское месторождение). Прием минеральной воды осуществляется по 200 г 3 раза в день за 30-45 минут до еды.

Контроль: коррекция лечения через 2 недели после начала курса в поликлинике НИИ урологии (иметь результаты общего анализа мочи и обменных нарушений).

Через 3 месяца консультация в поликлинике НИИ урологии (иметь данные обследования: УЗИ, рентгенологического, общего анализа мочи, обменных нарушений, посева мочи).

ПРИМЕЧАНИЕ: _____

Дата « ____ » _____ 20__ г.

Подпись

**НИИ урологии Минздравсоцразвития России
Отдел мочекаменной болезни**

ПАМЯТКА к истории болезни № _____

(схема коррекции нарушений пуринового обмена, профилактики и лечения мочекишечного нефролитиаза)

1. Больной(ая) _____ возраст _____
2. Диагноз _____
3. Состав камня _____

Обменные нарушения	Диета	Медикаментозная терапия
Гиперурикемия + Гиперурикурия	Суточное употребление жидкости не менее 2 л равномерно в течение дня. Ограничение приема животного белка до 150 г в день. Исключить: шоколад, кофе, какао, алкоголь, жареные мясные и острые блюда, субпродукты, употребление мясных блюд в вечерние часы.	Аллопуринол: по 0,1 г 4 раза в день ____ мес. Цитратные смеси (Блемарен) по инструкции к препарату ____ мес.
Гиперурикемия	Та же _____	Аллопуринол: по 0,1 г 4 раза в день ____ мес.
Гиперурикурия	Та же _____	Цитратные смеси (Блемарен) по инструкции к препарату ____ мес. Аллопуринол: по 0,1 г 4 раза в день ____ мес.
Гиперурикурия + Оксалурия	Та же + исключение шпината, щавеля, салата, черной смородины, клубники, крепкого чая.	Цитратные смеси (Блемарен) по инструкции к препарату ____ мес. Окись магния по 0,3 г 3 раза в день после еды ____ мес.
Гиперурикурия + Гиперкальциурия	Та же + ограничение употребления молока, сыра.	Аллопуринол по 0,1 г 4 раза в день ____ мес. Гипотиазид по 0,025 г 2 раза в день женщинам, по 0,05 г 2 раза в день мужчинам + панангин по 1 таб. 3 раза в день ____ мес. Цитратные смеси (Блемарен) по инструкции к препарату ____ мес.

При снижении клиренса эндогенного креатинина до 70 мл/мин. – дипиридамол по 25 мг 3 раза в сутки или пентоксифиллин по 100 мг 3 раза в сутки, при появлении азотемии – консультация нефролога. При наличии инфекционно-воспалительного процесса – антибактериальное лечение согласно посеву мочи и антибиотикограмме. Санаторно-курортное или бальнеологическое лечение в течение 3-4 недель: «Тиби», «Славяновская», «Смирновская» (Железноводск), «Нафтуся» (Трускавец, Збручанское месторождение). Прием минеральной воды осуществляется по 200 г 3 раза в день за 30-45 минут до еды.

Контроль: коррекция лечения через 2 недели после начала курса в поликлинике НИИ урологии (иметь результаты общего анализа мочи, обменных нарушений).

Через 3 месяца консультация в поликлинике НИИ урологии (иметь данные обследования: УЗИ, рентгенологического, общего анализа мочи, обменных нарушений, посева мочи).

ПРИМЕЧАНИЕ: _____

Дата « ____ » _____ 20__ г.

Подпись _____

ЛИТЕРАТУРА

1. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб., «Питер», 2000. 384 с.
2. Nelson W.K., Houghton S.G., Milliner D.S., Lieske J.C., Sarr M.G. Enteric hyperoxaluria, nephrolithiasis and oxalate nephropathy: potentially serious and unappreciated complications of Roux-en-Y gastric bypass // Surg Obes Relat Dis. 2005, Vol. 1, № 5. P. 481-485.
3. Domrongkitchaiporn S., Stichtantracul W., Kochakarn W. Causes of hypocitraturia in recurrent calcium stone formers: focusing on urinary potassium excretion // Am. J. Kidney Dis. 2006. Vol. 48, № 4. P. 546-554.
4. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Уратный нефролитиаз. М., Медицина, 1995. 176 с.
5. Park S. Medical management of urinary stone disease // Expert Opin pharmacother. 2007. Vol. 8, № 8. P. 1117-1125.
6. Pasch A. Urine analyses for workup of kidney stone disease – interpretation and therapeutic consequences // Ther. Umsch. 2006. Vol. 63, № 9. P. 569-574.
7. Колпаков И.С. Мочекаменная болезнь. Пособие для врачей. М., 2006., 21 с.
8. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А., Голованов С.А. и др. Применение минеральной воды «Тиб.2» в реабилитации больных с камнями и «каменными дорожками» мочеточников после ДЛТ и хроническим пиелонефритом. Пособие для врачей. М., 2000. 16 с.
9. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М., «Медицина», 1978. 296 с.

Результаты применения препарата Роватинекс у больных уролитиазом

*А.В. Сивков, Н.К. Дзеранов, Е.В. Черепанова,
О.В. Константинова, С.А. Голованов, В.А. Шадеркина*

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Одним из часто встречающихся урологических заболеваний во всем мире и в России является мочекаменная болезнь (МКБ). Абсолютное число зарегистрированных больных МКБ в Российской Федерации постоянно растет и в 2008 г. оно составило 713 397 человек (в целом, увеличение составило 13,3%). Показатель числа зарегистрированных больных на 100 000 населения в 2008 г. достиг значения 502,4 (+ 14,0% за 7 лет) [1].

Среди детского населения МКБ также является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний, однако в последние 5 лет (2004-2009 гг.) наблюдается стабилизация показателя на уровне 5442-5072.

Во всем мире по прогнозам ученых, МКБ будет иметь дальнейшую тенденцию к росту в связи с существенными изменениями характера и качества питания людей, увеличением числа неблагоприятных экологических и социальных факторов, оказывающих как прямое, так и опосредованное действие на организм человека. Актуальность проблемы уролитиаза обусловлена тем, что в 65-70% случаях болезнь диагностируется у лиц в возрасте 20-55 лет, т.е. в наиболее трудоспособном периоде жизни. Настораживает тот факт, что все чаще мочекаменная болезнь стала диагностироваться у детей даже грудничкового возраста [5, 6].

ЛЕЧЕНИЕ МКБ

Несмотря на широкое внедрение новых высокоэффективных, неинвазивных методов диагностики и лечения мочекаменной болезни, частота рецидива продолжает оставаться высокой, достигая 38,4% [7]. Общеизвестно, что как бы эффективно не была проведена хирургическая операция по удалению камня, без последующей комплексной и индивидуально подобранной метафилактики, фитотерапии, изменения режима питания, конечный результат лечения будет неудовлетворительным.

У пациентов с МКБ, в том числе и в детской возрастной группе, широкое применение нашли фитопрепараты. Они оказывают литолитическое действие, улучшают обменные процессы, способствуют выведению продуктов обмена не только через мочевыделительную систему, но и через желудочно-кишечный тракт, а также содержат антиоксиданты [8].

В лечении уролитиаза давно применяется фитотерапия эфирными маслами и/или терпенами.

Терпены – класс углеводов – продуктов биосинтеза общей формулы $(C_5H_8)_n$, с углеродным скелетом, формально являющихся производным изопрена $CH_2 = C(CH_3) - CH = CH_2$. В больших количествах терпены содержатся в растениях семейства хвойных, во многих эфирных маслах. Терпены – основной компонент смол и бальзамов, так, например, скипидар

The results of treatment of patients with urolithiasis by Rowatinex

*Sivkov A. V., Dzeranov N. K.,
Cherepanova E. V.,
Konstantinova O. V., Golovanov S. A.,
Shaderkina V. A.*

The stone disease is one of most widespread urology disease in the world and Russia.

The recurrence rate is high despite the new noninvasive methods of diagnosis and treatment. Phytotherapy, containing essential oils and terpens, is widely used in patients with stone disease. Rowatinex is based on the terpens combination.

The research was done in State Research Institute of Urology during 2,5 months named: "Results of the Rowatinex usage in patients with renal stone disease".

Thirty patients with stone disease were included in the research group. All patients had renal stones proved by ultrasound and X-rays. In 66,7% cases disease was on one side. In 46,6% patients there were staghorn calculus. The stone size varies from 0,5 to 4,2 sm. The drug was taken before food intake for 2 capsullas 3 times a day. In case of the renal colic the dosage increased up to 2-3 capsullas 4-5 times a day during 18-20 days.

There was decreasing the rate and intensity of renal colic after lithotripsy, easier small stones discharge, full stone elimination, the dieresis increased in 43,2%.

Based on this results we can recommend the Rowatinex usage in patients with stone disease in combination with the main treatment.

Таблица 1. Общая характеристика групп пациентов

Показатель	Количество пациентов I группа	Количество пациентов II группа
Женщины	9 (19-58 лет)	9 (21-63 лет)
Мужчины	6 (20-63 лет)	6 (19-59 лет)
МКБ, осложненная инфекционно-воспалительным процессом	8	8
Единственная почка	2	-
Коралловидные камни	8	6
Односторонние камни	12	8
Двусторонние камни	5	5
Одиночные камни до 2,0 см	3	2
Одиночные камни более 2,0 см	1	2
Множественные камни до 2,0 см	3	4
Множественные камни более 2,0 см	1	-

получают из живицы. Название «терпены» происходит от латинского *Oleum Terebinthinae* – скипидар. Многие терпены и их производные получают синтетически (например, камфору). Терпены и терпеноиды широко применяют (индивидуально или в виде скипидара, смол, эфирных масел, бальзамов и т.п.) в производстве парфюмерных композиций, косметических изделий, бумаги и картона, пищевых эссенций, лекарственных средств, растворителей, пластификаторов, инсектицидов, иммерсионных жидкостей, фотореагентов и др. [9].

Одним из препаратов, основу которого составляет особая комбинация терпенов, является Роватинекс. В состав препарата входят анетол 4 мг, борнеол 10 мг, камфен 15 мг, в-пинен 31 мг, фенхон 4 мг, цинеол 3 мг. Именно этот состав делает препарат важным элементом вспомогательной терапии уролитиаза (почечные и/или мочеточниковые камни) [10]. Также Роватинекс эффективен при наличии ассоциированного с заболеванием воспалительного процесса в мочевыводящих путях [11], а также для ускорения выведения конкрементов из почек после дистанционной литотрипсии [12]. Роватинекс имеет 50-летнюю историю применения более чем в шестидесяти странах мира, в том числе в России [13-16].

В 2008 г. Роватинекс зарегистрирован в России (рег. № ЛСР - 006862/08). Широко применяется с июля 2010 г. в виде кишечнорастворимых желатиновых капсул (ранее он выпускался в виде капель).

В НИИ урологии Минздрава социализации России в течение 2,5 месяцев проведена научно-исследовательская работа по теме: «Результаты применения препарата Роватинекс у больных уролитиазом».

Целью научно-исследовательской работы по изучению результатов применения препарата Роватинекс в виде капсул кишечных растворимых является подтверждение лечебных свойств данного препарата, заявленное производителем.

Так, в соответствии с инструкцией к препарату Роватинекс, основными его свойствами являются: литокинетический эффект, спазмолитические свойства и снижение болевого синдрома при почечных коликах, обусловленных камнями почек и мочеточников, а также противовоспалительное и противомикробное действие. Указанные свойства позволяют использовать препарат для комплексного лечения пациентов с уролитиазом, осложненным хроническим пиелонефритом, у пациентов с почечной коликой и у пациентов с мелкими камнями почек, а также перенесших литотрипсию камней почек и/или мочеточников.

Задачами научно-исследовательской работы стали:

1. оценка степени влияния препарата Роватинекс на функциональное состояние почек и обмен камнеобразующих веществ (влияние характера изменений биохимических показателей крови и мочи до и по-

сле начала приема препарата);

2. оценка степени влияния препарата Роватинекс на течение хронического пиелонефрита;

3. оценка эффективности препарата Роватинекс в качестве литокинетического средства – влияние на сроки эвакуации фрагментов камней после литотрипсии;

4. оценка безопасности применения препарата Роватинекс.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПАЦИЕНТОВ, МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены **30 пациентов** с различными клиническими формами мочекаменной болезни.

Критериями включения явились:

- мужчины и женщины в возрасте 18-80 лет (жители Москвы и Подмосковья);
- наличие камней почек и мочеточников, подвергнутых литотрипсии;
- наличие мелких камней почек;
- наличие хронического пиелонефрита.

Критериями исключения явились:

- одновременный прием пероральных антикоагулянтов и препаратов, преимущественно метаболизирующихся в печени;
- I триместр беременности и период лактации;
- выраженная почечная колика, анурия или тяжелая инфекция мочевыводящих путей;
- наличие противопоказаний к выполнению литотрипсии;
- индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Первым этапом явилось обследование пациентов по следующему плану: консультация уролога, общеклинический анализ мочи, биохимический анализ крови и мочи, обзорная урография, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам.

В исследование были включены пациенты, страдающие мочекаменной болезнью и имеющие на момент обращения камни почек или мочеточников и хронический пиелонефрит. После проведения предоперационной подготовки (направленной, в том числе, на предотвращение инфекционно-воспалительных осложнений) всем пациентам была выполнена операция – дистанционная литотрипсия, контактная литотрипсия или перкутанная нефролитотомия. Назначался препарат Роватинекс.

Мочекаменная болезнь была представлена различными клиническими формами: 14 пациентов имели коралловидные камни (им была выполнена перкутанная нефролитотрипсия, нефростомия почек), 4 пациента имели камни почек, размеры которых превышали 2,0 см (они перенесли контактную пиелолитотрипсию). Остальные 12 пациентов перенесли ДЛТ как монолитотрипсию, в том числе на внутреннем стенке или нефростоме.

Таким образом, в исследовании приняло участие 30 больных – 18 женщин и 12 мужчин в возрасте от 19 до 63 лет. Пациенты были разделены на две равные группы – по 15 человек в каждой.

На момент начала исследования с помощью ультразвукового и рентгенологического методов обследования камни в почках подтверждены у всех пациентов. В большинстве случаев заболевание носило односторонний характер – 66,7% наблюдений. Около половины пациентов имели коралловидные камни – 46,6%. Размеры камней варьировали от 0,5 до 4,2 см. Как видно из таблицы 1, группы были симметричны по основным характеристикам конкрементов.

Длительность заболевания составила от 2 месяцев до 14 лет.

По данным общего клинического анализа крови у 28 больных отсутствовали данные за острый воспалительный процесс или его обострение.

При биохимическом исследова-

Таблица 2. Результаты общего клинического анализа крови у пациентов I группы (на фоне приема препарата Роватинекс)

Показатель крови	Пациенты I группы (прием препарата Роватинекс)		
	Среднее значение показателя		p
	До лечения	После лечения	
Лейкоциты	6,73 ± 1,22	6,18 ± 1,55	0,3077
Эритроциты	4,05 ± 0,23	5,82 ± 1,46	0,1543
Гемоглобин	133,10 ± 13,73	123,10 ± 20,12	0,0487
Тромбоциты	261,09 ± 49,67	271,09 ± 47,70	0,3768
Палочко-ядерные лейкоциты	2,80 ± 2,63	2,98 ± 2,65	0,0561
Сегментно-ядерные лейкоциты	51,66 ± 5,04	52,43 ± 6,85	0,9567
Эозинофилы	2,43 ± 1,98	2,65 ± 3,01	0,7698
Базофилы	1,33 ± 0,08	1,69 ± 0,72	0,6547
Лимфоциты	32,67 ± 6,76	42,09 ± 2,76	0,8798
Моноциты	8,76 ± 3,09	8,09 ± 2,09	0,6786
СОЭ	14,93 ± 3,04	18,93 ± 12,04	0,0358

Таблица 3. Результаты исследования общего клинического анализа крови у пациентов II группы («контрольной»)

Показатель крови	Пациенты II группы («контрольная»)		
	Среднее значение показателя		p
	До лечения	После лечения	
Лейкоциты	6,51 ± 2,45	6,19 ± 2,66	0,3057
Эритроциты	5,05 ± 1,03	4,98 ± 2,88	0,1768
Гемоглобин	143,33 ± 11,30	141,00 ± 18,77	0,0213
Тромбоциты	257,09 ± 29,90	267,65 ± 17,70	0,3098
Палочко-ядерные лейкоциты	5,12 ± 1,18	2,08 ± 1,98	0,0980
Сегментно-ядерные лейкоциты	50,54 ± 2,00	52,76 ± 4,88	0,9679
Эозинофилы	2,11 ± 1,87	2,76 ± 2,01	0,9898
Базофилы	1,54 ± 0,87	1,0 ± 0,72	0,0987
Лимфоциты	34,99 ± 6,11	41,87 ± 1,65	0,7868
Моноциты	8,99 ± 3,12	8,66 ± 1,09	0,0976
СОЭ	16,93 ± 10,09	19,43 ± 20,04	0,0268

Различия считаются достоверными при $p < 0,05$.

нии крови и мочи функциональное состояние почек было в пределах нормы у 24 больных.

Инфекционно-воспалительный процесс диагностирован у 16 больных. Эти пациенты получали противовоспалительную антибактериальную терапию в соответствии с данными посева мочи, чувствительности к антибиотикам. Среди пациентов с мочекаменной болезнью, осложненной инфекционно-воспалительным процессом, 2 человека были с единственной почкой.

Показаниями к назначению препарата явились: наличие хронического пиелонефрита и камней в мочевыводящих путях. 15 пациентов I группы получали препарат Роватинекс в виде капсул кишечнорастворимых, остальные 15 человек составили контрольную группу.

Всем пациентам были даны рекомендации по питьевому режиму и

рациону питания, назначалась стандартная симптоматическая терапия.

Препарат принимался до еды. Назначали по 2 капсулы 3 раза в сутки. При почечной колике и камнях мочеточника доза увеличивалась до 2-3 капсул 4-5 раз в сутки на протяжении 18-20 дней.

Через 18-20 дней применения Роватинекса у пациентов основной и контрольной групп производилось сравнение результатов исследований с оценкой эффективности препарата, в том числе:


- субъективное состояние пациента;
- результаты клинического обследования (общеклинический анализ мочи, биохимический анализ крови и мочи, посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам), данные ультразвукового исследования мочевых путей, рентгенологического исследования. 

Таблица 4. Результаты общего анализа мочи у пациентов I группы (на фоне приема препарата Роватинекс)

Показатель	Пациенты I группы (прием препарата Роватинекс)		p
	Среднее значение показателя		
	До лечения	После лечения	
Лейкоциты	125,45 ± 75,41 в п/зр	39,67 ± 32,4 в п/зр	0,0484
Эритроциты	24,45 ± 13,3 в п/зр	5,01 ± 4,43 в п/зр	0,6785
Белок	0,014 ± 0,01 г/л	0,009 ± 0,002 г/л	0,6785
Глюкоза	0	0	-
Соли (оксалаты)	3 пациента	5 пациентов	-
Соли (ураты)	3 пациента	5 пациентов	-
Соли (фосфаты)	2 пациента	5 пациентов	-
Бактерии	4 пациента	2 пациента	-

Таблица 5. Результаты исследования показателей общего анализа мочи у пациентов II группы («контрольная»)

Показатель	Пациенты II группы («контрольная»)		p
	Среднее значение показателя		
	До лечения	После лечения	
Лейкоциты	112,41 ± 82,41 в п/зр	31,67 ± 22,4 в п/зр	0,0045
Эритроциты	22,45 ± 15,2 в п/зр	5,231 ± 4,12 в п/зр	0,6785
Белок	0,012 ± 0,001 г/л	0,008 ± 0,001 г/л	0,6785
Глюкоза	0	0	-
Соли (оксалаты)	3 пациента	3 пациента	-
Соли (ураты)	3 пациента	3 пациента	-
Соли (фосфаты)	1 пациент	2 пациента	-
Бактерии	3 пациента	1 пациент	-

Критериями оценки эффективности препарата являлись:

- частота возникновения почечной колики, степень выраженности болевого синдрома при отхождении камней;
- сроки освобождения мочевых путей от фрагментов после литотрипсии;
- динамика изменений в общем клиническом анализе мочи и при микробиологическом исследовании мочи (лейкоцитурия, бактериурия), в общем клиническом анализе крови;
- динамика изменений в биохимическом анализе крови и мочи (обменные нарушения);
- переносимость и безопасность препарата.

Анализ данных осуществляли с помощью методов статистического анализа. Результаты проведенного исследования представлены в таблицах 2-7.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РОВАТИНЕКС

1. Частота возникновения почечной колики, степень выражен-

ности болевого синдрома при отхождении камней

После выполненных оперативных вмешательств у всех пациентов были выявлены резидуальные камни размерами от 1,0 до 0,3 см. Крупные фрагменты конкрементов (более 0,5 см) были подвергнуты впоследствии дистанционной литотрипсии.

Частота почечных колик и степень выраженности болевого синдрома оценивалась во время беседы врача с пациентом. Также степень выраженности болевого синдрома оценивалась при помощи шкалы боли (от 0 до 10).

Так среди пациентов I группы частота почечных колик составила 80% наблюдений: 12 пациентов отметили однократные почечные колики, легко купирующиеся применением спазмолитических препаратов, в то время как в контрольной группе колики возникли у 13 из 15 пациентов – 93% наблюдений, при этом у двух больных они имели рецидивный характер (p = 0,0443).

Выраженность болевого синдрома составила 5,06 ± 2,1 в I группе и 7,34 ± 2,4 – во II группе (p = 0,0434).

Таким образом, нами было установлено, что частота почечных колик и их выраженность была меньше у пациентов, принимающих препарат Роватинекс. Включение данного препарата в комплекс консервативной литолитической терапии может снижать потребность в применении спазмолитических и обезболивающих лекарств.

2. Сроки освобождения мочевых путей от фрагментов после литотрипсии

На фоне приема препарата отхождение мелких фрагментов камней (максимально до 0,5 см) как по нефростомической дренажной трубке, так и при самостоятельном мочеиспускании, было отмечено в 73% случаев у пациентов основной группы, в то время как в контрольной группе – лишь в 32% наблюдений.

При контрольном урологическом обследовании «каменные дорожки» и фрагменты конкрементов до 0,5 см различных отделов мочеточника были выявлены у 10 пациентов (66,7% наблюдений) I группы и 7 пациентов II группы (46,7% наблюдений): верхней, средней и нижней третей мочеточника – 4, 1 и 5 пациентов в I группе и 3, 2 и 2 пациентов во II группе соответственно (p = 0,0322). На фоне приема препарата у пациентов I группы отмечено отхождение «каменной дорожки» из верхней трети мочеточника у 1 пациента и у 4 пациентов из нижней трети, в то время как в контрольной группе «каменная дорожка» из верхней трети не отошла ни у одного больного, а из средней и нижней трети – только у половины пациентов. Таким образом, наибольшая эффективность наблюдалась в группе пациентов с камнями и «каменными дорожками» нижней трети мочеточника и составила 80% в I группе и 50% – в контрольной (p = 0,0351).

Полное освобождение от камней достигнуто за период применения препарата (18-20 дней) в 67% наблюдений в I группе против 24% наблюдений – в контрольной (p = 0,0443).

Скорость отхождения фрагментов конкрементов была на 43,1% выше в основной группе: на фоне приема препарата фрагменты камней отходили за 3-18 дней (в среднем 10,5 дней), в контрольной – за 3-20 дней (в среднем за 15 дней).

Пяти пациентам (3 пациента I группы и 2 пациента II группы) в силу наличия крупных – 0,5 см фрагментов и отсутствия эффекта от консервативной терапии была предпринята дистанционная литотрипсия резидуальных камней и «каменных дорожек» нижней трети мочеточника.

Шести пациентам (4 пациента I группы и 2 пациента II группы) на момент контрольного обследования имели клинически незначимые фрагменты конкрементов, способные к самостоятельному отхождению.

3. Динамика изменений в общем клиническом анализе крови, в общем клиническом анализе мочи и при микробиологическом исследовании мочи

При изучении влияния препарата Роватинекс на динамику изменения показателей общего клинического анализа крови нами не было выявлено существенных отличий от контрольной группы. В обеих группах было выявлено статистически достоверное снижение гемоглобина с $133,10 \pm 13,73$ до $123,10 \pm 20,12$ ($p = 0,0487$) в I группе и с $143,33 \pm 11,30$ до $141,00 \pm 18,77$ ($p = 0,0213$) во II группе. Также отмечено повышение скорости оседания эритроцитов: с $14,93 \pm 3,04$ до $18,93 \pm 12,04$ ($p = 0,0358$) в I группе и с $16,93 \pm 10,09$ до $19,43 \pm 20,04$ ($p = 0,0268$) во II группе. Данная тенденция и отсутствие различий в основной и контрольных группах являются, скорее всего, следствием перенесенного оперативного вмешательства (отмечалось лишь у пациентов, перенесших перкутанную нефролитотрипсию).

По данным общего клинического анализа мочи снижение лейкоцитурии было выявлено в обеих группах и являлось статистически досто-

Таблица 6. Результаты исследования функционального состояния почек и метаболизма камнеобразующих веществ у пациентов I группы (на фоне приема препарата Роватинекс)

Биохимический показатель крови (ммоль/л) и мочи (мкмоль/сут.)	Пациенты I группы (прием препарата Роватинекс)		
	Среднее значение показателя		p
	До лечения	После лечения	
Диурез	$1393,75 \pm 425,63$	$1995,85 \pm 613,50$	0,0364
Креатинин	$0,100 \pm 0,076$	$0,109 \pm 0,065$	0,6574
Мочевина	$6,38 \pm 1,87$	$5,87 \pm 1,12$	0,7568
Клиренс креатинина	$71,65 \pm 19,76$	$61,78 \pm 18,17$	0,9876
Калий крови	$4,54 \pm 1,09$	$4,56 \pm 0,56$	0,8760
Натрий крови	$143,76 \pm 1,99$	$141,62 \pm 2,55$	0,0987
Кальций крови	$2,34 \pm 0,61$	$2,51 \pm 0,56$	0,6578
Хлор крови	$100,6 \pm 2,16$	$99,78 \pm 1,76$	0,6578
Магний крови	$0,82 \pm 0,05$	$1,07 \pm 0,17$	0,4567
Фосфор крови	$1,13 \pm 0,21$	$1,16 \pm 0,17$	0,1675
Железо крови	$8,56 \pm 2,11$	$10,79 \pm 4,32$	0,6578
Мочевая кислота крови	$0,31 \pm 0,21$	$0,34 \pm 0,18$	0,6578
Кальций мочи	$2,02 \pm 1,1$	$3,37 \pm 2,58$	0,8752
Фосфор мочи	$13,70 \pm 10,97$	$19,84 \pm 9,78$	0,2766
Мочевая кислота мочи	$2,32 \pm 0,34$	$2,65 \pm 1,89$	0,6578
Магний мочи	$3,10 \pm 0,56$	$3,18 \pm 0,59$	0,0678
p отн	$1015,87 \pm 3,00$	$1012,87 \pm 6,90$	0,0316
pH мочи	$5,53 \pm 0,75$	$5,90 \pm 0,40$	0,3768


Таблица 7. Результаты исследования общего клинического анализа крови у пациентов II группы («контрольной»)

Биохимический показатель крови (ммоль/л) и мочи (мкмоль/сут.)	Пациенты II группы («контрольная»)		
	Среднее значение показателя		p
	До лечения	После лечения	
Диурез	$1454,45 \pm 498,63$	$1673,34 \pm 219,54$	0,0636
Креатинин	$0,102 \pm 0,12$	$0,119 \pm 0,018$	0,7689
Мочевина	$7,65 \pm 1,21$	$4,99 \pm 2,43$	0,7688
Клиренс креатинина	$81,55 \pm 21,76$	$71,78 \pm 23,17$	0,6765
Калий крови	$4,76 \pm 1,54$	$4,65 \pm 0,32$	0,7689
Натрий крови	$145,77 \pm 1,01$	$141,87 \pm 2,21$	0,8907
Кальций крови	$2,54 \pm 1,03$	$2,54 \pm 0,11$	0,0909
Хлор крови	$100,1 \pm 1,10$	$97,78 \pm 4,34$	0,5685
Магний крови	$0,89 \pm 0,43$	$1,87 \pm 0,65$	0,9809
Фосфор крови	$1,87 \pm 0,65$	$1,19 \pm 0,54$	0,3432
Железо крови	$8,78 \pm 2,21$	$10,11 \pm 4,56$	0,0900
Мочевая кислота крови	$0,34 \pm 0,65$	$0,38 \pm 0,21$	0,6009
Кальций мочи	$2,87 \pm 1,00$	$3,65 \pm 2,01$	0,7689
Фосфор мочи	$13,65 \pm 10,33$	$19,65 \pm 9,21$	0,8909
Мочевая кислота мочи	$2,31 \pm 0,67$	$2,76 \pm 1,11$	0,6980
Магний мочи	$3,41 \pm 0,34$	$3,61 \pm 0,65$	0,0673
p отн	$1019,65 \pm 3,56$	$1011,99 \pm 6,90$	0,9801
pH мочи	$5,69 \pm 0,76$	$6,23 \pm 0,12$	0,8799

Различия считаются достоверными при $p < 0,05$.

верным ($p = 0,0484$ и $p = 0,0045$ в I и II группах соответственно) на фоне приема традиционной противовоспалительной терапии. Препарат не влиял на уровень эритроцитурии.

Также на фоне приема Роватинекса была отмечена тенденция к активному отхождению солей всех химических типов – оксалатов, уратов и фосфатов. При применении препарата у 3 больных с кристаллурией мочевой кислоты и

у 2 пациентов с кристаллурией трипельфосфатов она продолжила отмечаться, у пациентов с оксалурией она сменилась на уратурию. Также у 4 пациентов, у которых до приема препарата кристаллурии не было, при контрольном обследовании выявлена кристаллурия – как однотипная (1 пациент), так и смешанная (3 пациента). В то время как в контрольной группе существенных изменений отмечено не было. 

Всем пациентам был выполнен посев мочи с определением титра и вида возбудителя, чувствительности к антибиотикам. У 16 пациентов была выявлена бактериурия, причем у 3 пациентов была отмечена смешанная флора (2 возбудителя). При этом в I группе в основном (5 пациентов) микроорганизмы были представлены кишечной палочкой, титр 10^4 , в то время как во II группе таких пациентов было четверо, титр тот же. У остальных пациентов обеих групп микрофлора была представлена различными возбудителями: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*; титр колебался от 10^3 до 10^8 . Всем пациентам была назначена предоперационная антибактериальная терапия, которая была продолжена в послеоперационном периоде. По окончании лечения бактериурия сохранялась у 3 пациентов (1 пациент I группы, 2 пациента II группы), первоначально показавших титр бактериурии 10^7 - 10^8 .

4. Динамика изменений в биохимическом анализе крови и мочи (обменные нарушения)

Исследование возможного влияния препарата Роватинекс на функциональное состояние почек и метаболическое состояние камнеобразующих веществ изучали по 18 биохимическим показателям крови и мочи. Проводилась оценка состоя-

ния очистительной функции почек, электролитного обмена, метаболизма камнеобразующих веществ (таблицы 6 и 7).

Анализ параметров функционального состояния почек, а также основных показателей обмена камнеобразующих веществ показал отсутствие изменений в обеих группах. Уровень pH мочи не имел выраженной тенденции к смещению в кислую или щелочную сторону, и в основной, и в контрольной группах. Однако, необходимо отметить, что на фоне приема Роватинекса было выявлено достоверное повышение диуреза на 43,2% – с $1393,75 \pm 425,63$ мл в сутки до $1995,85 \pm 613,50$ мл в сутки ($p = 0,0364$), что сопровождалось также статистически доказанным снижением относительной плотности мочи с $1015,87 \pm 3,00$ до $1012,87 \pm 6,90$ ($p = 0,0316$).

5. Переносимость и безопасность препарата

На протяжении всего периода исследования ни один пациент не прекратил прием препарата Роватинекс, побочных эффектов непосредственно связанных с применением данного лекарственного средства не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов исследования, проведенного на базе НИИ урологии, можно сделать следующие выводы:

1. применение препарата Рова-

тинекс снижает частоту и интенсивность почечных колик у пациентов, перенесших литотрипсию;

2. применение препарата способствует более быстрому отхождению мелких камней и «каменных дорожек», полному освобождению мочевых путей от фрагментов конкрементов;

3. применение препарата Роватинекс на фоне антибактериальной терапии способствует снижению лейкоцитурии, бактериурии и элиминации возбудителя; степень эритроцитурии на фоне приема препарата не меняется;

4. препарат Роватинекс способствует активному отхождению солей всех химических типов – оксалатов, уратов и фосфатов;

5. применение препарата Роватинекс не оказывает влияния на изменения параметров функционального состояния почек, а также основных показателей обмена камнеобразующих веществ, pH мочи;

6. на фоне приема препарата Роватинекс отмечается повышение диуреза на 43,2%, что сопровождается снижением относительной плотности мочи;

7. на фоне приема препарата Роватинекс побочных эффектов не отмечено; препарат Роватинекс не оказывает влияния на уровень содержания в крови лейкоцитов, эритроцитов и других форменных элементов крови. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, лечение, фитопрепараты, Роватинекс.

Keywords: nephrolithiasis, urolithiasis, treatment, herbs, Rowatinex.

ЛИТЕРАТУРА

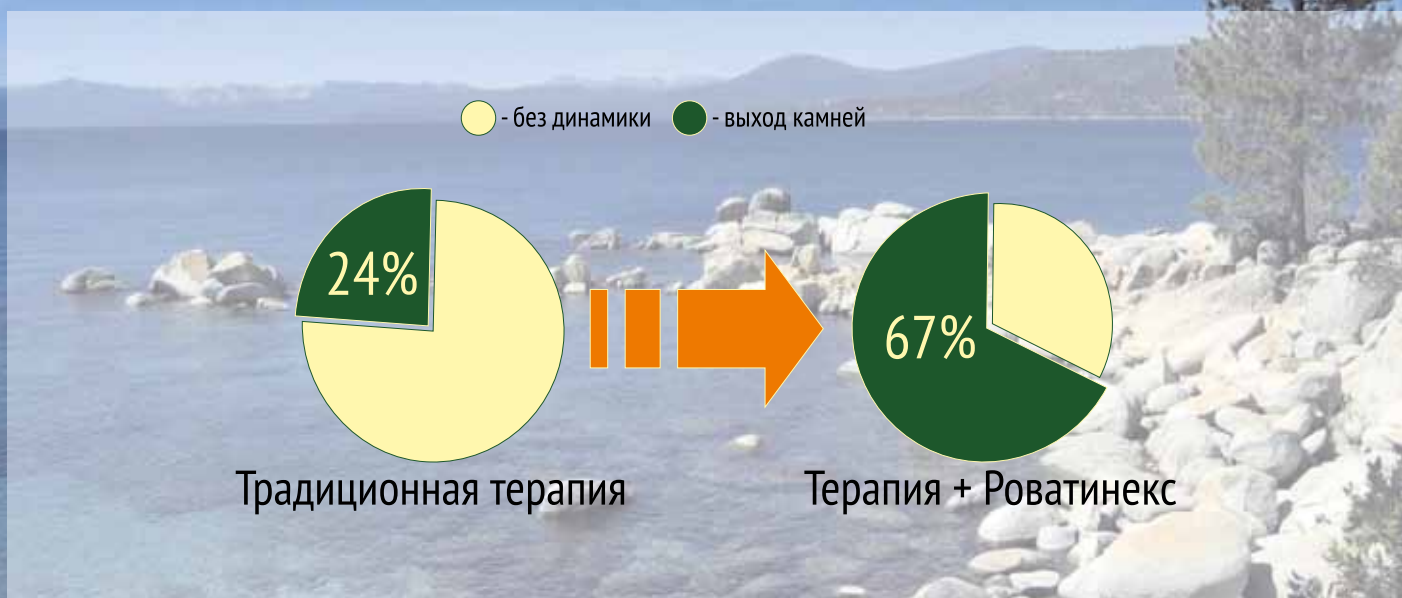
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уро-нефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 1. С. 4-11.
- Сайт Северо-Западного Федерального округа <http://www.szfo.ru/section/30/federalnyy-okrug.html>
- Реформа системы здравоохранения в России: Чувашская Республика и Воронежская область. Отчет региона. <http://go.worldbank.org/5IEE610WE0>
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уро-нефрологической заболеваемости детей в Российской Федерации по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 2. С. 4-10.
- Кириллов В.И., Богданова Н.А. Нарушения уродинамики как патогенетический фактор хронических заболеваний почек у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. № 4. С. 42-49.
- De Andrade A.S., de Silva A.M., Jalles L.M., Lopes M.F., de Brito T.N., de Pedrosa L.F. Relation between diet protein and calciuria in children and adolescents with nephrolithiasis // Acta Cir Bras. 2005. № 20. Suppl 1. P. 242-246.
- Лопаткин Н.А., Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Дзеранов Н.К. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия: прошлое, настоящее, будущее // Урология. 2007. № 6. С. 3-13.
- Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Философова Е.В. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12, № 8. С.534-540.
- Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия. М., 1987. С. 693-702.
- Sybilka D., Asztemborska M. Chiral recognition of terpenoids in some pharmaceuticals derived from natural sources // J Biochem Biophys Methods. 2002. Vol. 54, № 1-3. P. 187-195.
- Greenwood D., Johnson N., Eley A., Slack R.C., Bell G.D. The antibacterial activity of Rowatinex // J Antimicrob Chemother. 1982. Vol.10, № 6. P. 549-551.
- Kanstein K. Clinical experiences with new terpene containing drugs // Med Monatsschr. 1956. Vol.10, № 4. P.254-257.
- Браун И. Наши наблюдения над лечением больных Роватинексом // Урология. 1959. № 3. С. 65-66.
- Yamamoto I., Korai Y., Nakamura T. Clinical use of rowatinex in urolithiasis // Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1963. Vol. 54. P.753-757.
- Bard R. On the role of ethereal oils in prevention of renal calculi: experiences with the use of rowatinex // Magy Seb. 1961. Vol. 14. P. 203-206.
- Джавад-Заде С.М. Мочекаменная болезнь в эпидемическом регионе: этиопатогенез, клиника, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. 26 с.

РОВАТИНЕКС

РОВАТИНЕКС выводит песок и мелкие конкременты при мочекаменной болезни за счет спазмолитического, диуретического, противовоспалительного и противомикробного действия натуральных терпенов

Доказанный литокинетический эффект

При уролитолизе Роватинекс увеличивает долю пациентов с полным освобождением от камней с 24% до 67%*



* Дзеранов Н.К. и соавт. Отчет о применении препарата Роватинекс у пациентов, страдающих уролитолизом. ФГУ НИИ урологии Минздрава России

РОВАТИНЕКС назначается взрослым и детям с 6 лет, по 1-2 капсул. 3 раза в сутки

Фитопрепарат с литолитическим, спазмолитическим, антибактериальным и диуретическим действием. Капсулы кишечнорастворимые сферические желатиновые, желтого цвета. Содержание в одной капсуле: анетол (4 мг), борнеол (10 мг), камфен (15 мг), альфа- бета-пинен (31 мг), фенхон (4 мг), цинеол (3 мг). Вспомогательные вещества: масло оливковое.

Показания к применению препарата РОВАТИНЕКС:

- мочекаменная болезнь (нефролитиаз, уролитиаз)
- профилактика образования камней в почках и мочевыводящих путях



Производитель: Рова Фармасьютикалс Лтд, Ирландия

Официальный дистрибьютор:

 МЕДИНТОРГ

+7 (495) 921-25-15 | www.medintorg.ru

Эффективность ретроградных эндоскопических вмешательств при крупных камнях почек и коралловидном нефролитиазе

The effectiveness of retrograde endoscopic interventions in the treatment of large kidney stones and staghorn nephrolithiasis

D.S. Merinov, R.R. Fatikhov, L.D. Arustamov, D.A. Pavlov

The purpose of the study – a synthesis and analysis of experience with transurethral endoscopic techniques in patients with large renal stones and staghorn nephrolithiasis.

Materials and Methods: Between February 2009 and present time 34 patients with large renal stones and staghorn nephrolithiasis underwent a transurethral laser pyelocalicotomy at the Research Institute of Urology. The average size of stones was 4.5 cm. In all patients we used hydrophilic ureteral shell 14/16 Ch, 35 cm. Stone destruction was carried out using rigid mini-ureteroscopy 8,5 Ch, fibro-ureteroscopy 7,5 Ch, holmium laser 50 watt under the fluoroscopy control. Extraction of stones was performed using nitinol baskets. After surgery, kidney was drained by double-J stent for a month. Follow-up was conducted 1 month after surgery.

Results: At follow-up examination in 77% of patients clinically significant residual stone fragments were absent. 28% of patients underwent 8 sessions of ESWL on the residual stones. In 14% ESWL was ineffective, repeated fibrocalycolithoextraction was performed. In 7 (21%) cases, low efficacy of transurethral pyelocalicolithotripsy was due to inability to bring ureteral shell up to uretero-pelvic junction. The most significant complication - recrudescence of chronic pyelonephritis was observed in 23% of patients.

Conclusion: Transurethral contact laser pyelocalicolithotripsy using hydrophilic ureteral shell is sufficiently effective and safe treatment for staghorn kidney stones. Lower risk of complications is a reasonable alternative method for percutaneous interventions in patients with staghorn nephrolithiasis.

Д.С. Меринов, Р.Р. Фатихов, Л.Д. Арустамов, Д.А. Павлов
НИИ урологии Минздрава РФ, Москва

Крупные и коралловидные камни почек представляют собой особую форму мочекаменной болезни, лечение которой сопряжено с наличием специфических рисков, особенностей выполнения вмешательств и течения послеоперационного периода [1, 2]. Перкутанная нефролитолапаксия прочно зарекомендовала себя в качестве стандартного метода лечения у этой категории пациентов, обеспечивая клиническую эффективность в 73-91% случаев [3]. Однако сама технология выполнения перкутанного доступа в чашечно-лоханочную систему несет в себе потенциальный риск развития жизненно-опасных осложнений, таких как кровотечение (3-10%), повреждение соседних органов (1-3%), плевральной полости (4-8%) [4, 5]. Активное развитие современных технологий обеспечения эндоурологических вмешательств (мочеточниковых кожных, фиброуретеропиелоскопов, высокоэнергетических гольмиевых лазеров и др.) в течение последних лет позволило применить ретроградный доступ для удаления крупных камней почек [3, 6-8]. Несомненным преимуществом подобного подхода является использование естественных мочевых путей, лежащее в духе современного тренда малоинвазивной транслюминальной эндоскопи-

ческой хирургии [3, 7-10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методика выполнения ретроградных интратанальных вмешательств заключается в трансуретральном проведении гибкого мочеточникового кожных максимально возможного размера по струне-проводнику в лоханку почки после предварительной уретеропиелоскопии. Установленный кожных обеспечивает постоянный доступ для проведения эндоскопического инструмента в чашечно-лоханочную систему и манипуляций с камнем. При этом многочисленные пассажи и экстракция фрагментов конкремента осуществляются без риска травматизации слизистой оболочки мочеточника. Дополнительным преимуществом работы с мочеточниковым кожных является обеспечение постоянного оттока ирригационной жидкости по его просвету помимо инструмента. Таким образом, достигается не только улучшение интраоперационной видимости, но и профилактика возникновения паренхиматозных рефлюксов за счет снижения внутрилоханочного давления [4, 9]. Основная часть камня, доступная для манипуляций по прямой из кожных удаляется через полужесткий уретеропиелоскоп путем лазерной контактной литотрипсии. Недоступные для этого инструмента фрагменты камня экстрагируются с использо-

ванием фиброуретеропиелоскопа и специальных корзинчатых ультратонких экстракторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В НИИ урологии ретроградные интратенальные вмешательства при крупных (более 2 см) и коралловидных камнях почек выполняются уже в течение полутора лет. За этот период оперативное лечение по этой технологии было выполнено 34 пациентам. Средний размер одиночных крупных конкрементов в серии из 20 пациентов составлял 3,4 см (2,0-5,5 см). В 4 случаях отмечались множественные камни почки. Средняя продолжительность операции составила 78 минут. Вмешательство завершалось установкой внутреннего стента. В течение месяца проводилась литокинетическая терапия, направленная на эвакуацию резидуальных фрагментов. По завершении этого периода выполнялось стандартное для этой категории больных контрольное обследование. По его результатам в 77% случаев клинически значимые фрагменты отсутствовали. У 23% пациентов были отмечены клинически значимые резидуальные фрагменты конкрементов, потребовавшие проведения 6 сеансов дистанционной литотрипсии. В 11% случаев ввиду неэффективности ДЛТ для удаления фрагментов была успешно выполнена фибропиелокаликотрипсия и литоэкстракция. Ключевым этапом успешного выполнения вмешательства является проведение и правильная установка мочеточникового кожуха. Эта манипуляция должна выполняться без избыточного насилия. В тех ситуациях, когда появляются основания опасаться повреждения мочеточника, предпочтительной тактикой является немедленное прекращение дальнейших попыток проведения кожуха и установка внутреннего стента на недельный период. За счет пассивной дилатации мочеточника, достигаемой на стенте за это время во всех случаях удалось беспрепятственно провести кожух. При его позиционировании необхо-

димо достигать уровня выше лоханочно-мочеточникового сегмента. Этот момент принципиально важен в виду того, что расположение кожуха в мочеточнике ниже сегмента не позволяет ирригационной жидкости из лоханки эффективно дренироваться по его просвету. В то же время действие торсионных сил приводит к образованию угла и натяжению мочеточника в области контакта проксимального конца кожуха и слизистой мочеточника, что чревато повреждением последней фрагментами конкремента при выполнении литоэкстракции. Некоторые сложности с правильным позиционированием кожуха возникают у мужчин. Это обусловлено большей длиной мужской уретры. Используемый в настоящее время набор длин кожухов имеет шаг в 10 см и начинается с 35 см. Именно этот размер кожуха является наиболее удобным в клинической практике ввиду того, что идеально соотносится с размером наиболее часто используемых полужестких уретеропиелоскопов, длина которых составляет 43 см. Таким образом, вынужденный выбор следующего размера кожуха предполагает его использование только с фиброуретеропиелоскопом, что крайне неудобно в качестве основного этапа литотрипсии при больших размерах конкремента ввиду относительной узости рабочего канала, не превышающего 3,6 Fr. Применение описанных выше тактических приемов позволило полностью избежать осложнений, связанных с повреждением верхних мочевых путей. Превалирующим осложнением, отмеченным нами в 23% случаев, было обострение хронического пиелонефрита.

Клинически эффективной ретроградная интратенальная хирургия оказалась и в лечении коралловидного нефролитиаза. Оперативные вмешательства трансуретральным доступом в нашей клинике были выполнены 14 пациентам с этой формой МКБ. Средний размер конкрементов составил 4,6 (3,5-6,8) см. Продолжительность операции была в среднем 102 минуты. Отсутствие клиниче-

ски значимых фрагментов отмечено нами у 57% пациентов. В 28% случаев потребовалось проведение 8 сеансов ДЛТ. У 14% пациентов была успешно выполнена фибропиелокаликотрипсия и литоэкстракция. У 2 пациентов мужского пола первоначально установить мочеточниковый кожух не удалось ввиду клинической узости мочеточника. Дренирование внутренним стентом в течение недели обеспечило успех этой манипуляции при повторном вмешательстве. Единственным осложнением, как и в предыдущей группе пациентов, было обострение хронического пиелонефрита, отмеченное в 21% случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наш опыт применения ретроградной интратенальной хирургии при крупных и коралловидных камнях почки показывает сравнимую с традиционной перкутанной нефролитолапаксией клиническую эффективность. При этом трансуретральные вмешательства у этой группы пациентов обладают существенными преимуществами. Прежде всего, практически отсутствует риск возникновения клинически значимого кровотечения и повреждения соседних органов. Трансуретральные вмешательства безусловно безопаснее. 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 также отмечен выраженный положительный эффект установки мочеточникового кожуха для пассивной дилатации мочеточника. Степень ее выраженности у большинства пациентов позволяет рассчитывать на отхождение достаточно крупных фрагментов в послеоперационном периоде. В ряде случаев нами было отмечено отхождение конкрементов диаметром около 1 см. Отсутствие повреждения почечной паренхимы во время вмешательства способствует минимизации интраоперационной геморрагии, что

в сочетании с эффективным дренированием ирригационной жидкости по просвету кожуха способствует созданию условий для оптимальной эндоскопической видимости. Это обстоятельство имеет большое значение для максимально полного и безопасного удаления конкремента в ходе операции. Минимизация риска периперационного кровотечения делает метод идеальным пособием у пациентов с коагулопатиями, для которых остальные опции по сути являются противопоказанными. Важным фактором, связанным с выполнением эндоурологических вмешательств при крупных и коралловидных камнях является степень выраженности лучевой нагрузки. Среднее время экспозиции при выполнении перкутанной нефролитолапаксии опытным специалистом по данным ряда авторов оказывается не менее 5 мин, а при сложных формах заболевания существенно превосходит это время. Полученные нами данные свидетельствуют, что лучевая нагрузка при выполнении ретроградных интратрениальных вмешательств на 70% меньше чем при перкутанной нефролитолапаксии, а при самых продолжительных и сложных вмешательствах не превосходит 50% соответствующего времени. Таким образом, эта технология оказывается более безопасной в плане облучения, как для оперирующего хирурга, так и для пациента. Дополни-

тельным плюсом ретроградных интратрениальных вмешательств является возможность их повторения с невысоким риском развития осложнений. Хорошая переносимость в послеоперационном периоде также поддерживает выбор в их пользу. Этот фактор может оказаться решающим при интраоперационном ухудшении эндоскопической видимости или наличии других технических сложностей для проведения эффективной литотрипсии. Вместо продолжения операции в этих условиях, сопряженных с возрастанием риска развития осложнений всегда имеется возможность прекратить вмешательство и вернуться к его выполнению по прошествии некоторого времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя опыт применения трансуретральных операций при крупных и коралловидных камнях почек мы выделили ряд факторов, определяющих клиническую эффективность метода. Так, лучшие результаты были получены нами у женщин, что объясняется анатомическими особенностями, благоприятствующими в большинстве случаев более легкой и правильной установке мочеточникового кожуха. Успешность его позиционирования в области ЛМС также стала ключевым фактором эффективности всего вмешательства. Отсутствие расширения чашечно-лоханочной

системы перед операцией создает благоприятные условия для профилактики миграции крупных фрагментов конкремента во время литотрипсии с использованием полужесткого уретероскопа в труднодоступные ее участки. Тем самым сокращается время всего вмешательства и обеспечивается большая эффективность этапа извлечения фрагментов камня фиброуретеропиелоскопом, так как именно размеры резидуальных конкрементов при манипуляции с этим инструментом определяют вероятность ее окончательного успеха. Плотность камня в меньшей степени оказывает влияние на результаты вмешательства, однако мы отметили, что при значении этого показателя менее 1000 НУ, фрагментация лазером проходит существенно быстрее. Важным фактором на наш взгляд является особенность пространственного взаимоотношения оси мочеточника и ЧЛС, ее коаксиальность. Совпадение этих осей при проведении кожуха предоставляет возможность максимальной экспозиции камня при работе уретероскопом, облегчая тем самым его разрушение и выведение. В целом мы считаем технологию ретроградной интратрениальной хирургии наиболее инновационным и перспективным направлением в малоинвазивном лечении сложных форм нефролитиаза. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, коралловидный нефролитиаз, эндоурология, ретроградные интратрениальные вмешательства, трансуретральная лазерная пиелокаликотрипсия.

Keywords: kidney calculi, staghorn nephrolithiasis, endourology, retrograde intrarenal ureteroscopic surgery, transurethral laser pyelocalicolithotripsy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткин Н.А., Яненко Э.К. Коралловидный нефролитиаз // Урол. и нефрол. 1994. № 1. С. 5-8.
2. Лопаткин Н.А., Яненко Э.К. Лечение больных коралловидным нефролитиазом // Сб. науч. тр. «Современные методы диагностики и лечения мочекаменной болезни». М. 1991. С. 78-81.
3. Kallidonis P., Liatsikos E., Aown A.A.I., Stolzenburg J., Traxer O., Smith A. Percutaneous management of staghorn calculi in horseshoe kidneys. A multiinstitutional experience // 27th world congress of Endourology & SWL, October 6-10, 2009, Munich, Germany.
4. Мартов А.Г., Теодорович О.В., Морозов А.Н. Результаты перкутанной нефроуретеролитотомии: ошибки, опасности, осложнения при проведении // Диагнетика в урологии. М. 1993. С. 120-129.
5. Preminger G.M., Assimos D.G., Lingeman J.E., Nakada S.Y., Pearle M.S., Wolf J.S. Jr. AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations // J Urol. 2005. Vol.173, № 6. P. 1991-2000.
6. Lesperance J.O., Ekeruo W.O., Scales C.D. Jr, Marguet CG, Springhart WP, Maloney ME, Albala DM, Preminger GM. Effect of ureteral access sheath on stone-free rates in patients undergoing ureteroscopic management of renal calculi // Urology. 2005. Vol. 66, № 2. P. 252-255.
7. Botoca M., Boiborean P., Bucuras V., Herman I., Minciu R., Cumpănas A., Miclea F. PCNL vs. open surgery in the treatment of staghorn calculi // European Urology. 2008. Vol. 7, № 3. Abs. № 471.
8. Fatikhov R., Merinov D., Borisenko E. The experience use ureteral access sheaths in transurethral pyelocalicolithotripsy // 27th world congress of Endourology & SWL, October 6-10, 2009, Munich, Germany. Program and Abstracts, MP8-06. P. F69.
9. Gerhard J. Fuchs. Retrograde Intrarenal Ureteroscopic Surgery (RIRS): a Step by Step Introduction // [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:hqa1BnkZtEs:www.slideshare.net/urovide/retrograde-intrarenal-ureteroscopic-surgery-rirs+\(RIRS\):+a+Step+by+Step+Introduction+Gerhard+J.+Fuchs,&cd=1&hl=ru&ct=clnk&gl=ru&source=www.google.ru](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:hqa1BnkZtEs:www.slideshare.net/urovide/retrograde-intrarenal-ureteroscopic-surgery-rirs+(RIRS):+a+Step+by+Step+Introduction+Gerhard+J.+Fuchs,&cd=1&hl=ru&ct=clnk&gl=ru&source=www.google.ru)
10. Fatikhov R., Merinov D., Borisenko E. New less invasive technologies in renal calculi management. 27th world congress of Endourology & SWL, October 6-10, 2009, Munich, Germany, Program and Abstracts, VP9-14, page A238.

Ретроградная контактная электроимпульсная литотрипсия

*А.В. Гудков, В.С. Бощенко, А.В. Петлин, В.Я. Афонин,
V. Diamant, М.И. Лернер*

Кафедра урологии Сибирского государственного медицинского университета, Институт физики прочности и материаловедения ТНЦ СО РАН, Томск, Lithotech Medical Ltd, Israel

Мочекаменная болезнь является одним из распространенных урологических заболеваний и встречается не менее чем у 3% населения. Абсолютное число зарегистрированных больных в 2009 г. составило 738 130, т.е. 138,5 на 100 000 населения [1]. Больные составляют 30-40% всего контингента урологических стационаров [2]. Больные нефролитиазом нуждаются в применении высокотехнологичных методов обследования и лечения. В настоящее время наиболее перспективным методом лечения этих больных является дистанционная (ДЛТ) и контактная литотрипсия (КЛТ). Наиболее эффективными методами КЛТ считают лазерный и электрогидравлический [3, 4]. Электрогидравлические и лазерные литотриптеры снабжены гибкими зондами с диаметром от 0,15 мм и более, часть из которых можно вводить через рабочие каналы современных гибких эндоскопов и дробить камни любого отдела мочеточника, лоханки и некоторых чашечек [5-8]. Однако электрогидравлическая литотрипсия (ЭГЛ) чаще других вызывает развитие осложнений, поскольку для эффективного дробления камней требуется высокая энергия ударной волны и большое количество импульсов

[6]. Лазерная литотрипсия (ЛазЛТ) более безопасна, но занимает много времени и имеет высокую стоимость [9, 10]. Пневматическую литотрипсию (ПНЛТ) считают «золотым стандартом» безопасности среди других методов КЛТ. Однако, из-за жестких зондов большого диаметра пневматическая и ультразвуковая литотрипсия (УЗЛТ) имеют ограничения при дроблении камней в проксимальных отделах мочевыводящих путей [11]. Кроме того, ни одним из предлагаемых литотриптеров в большинстве случаев ретроградно бывает невозможно фрагментировать камни непосредственно в нижних чашечках, в связи с особенностью устройства зондов этих литотриптеров, а сместить камень из нижней чашечки в лоханку или верхнюю чашечку не всегда удается.

Целью настоящего исследования явилась разработка методики контактной электроимпульсной литотрипсии с оценкой ее эффективности и безопасности у больных с различной локализацией мочевых камней.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клиническое исследование было включено 879 больных (средний возраст 51 ± 27 лет, диапазон возраста – 19-88 лет) с камнями

Contact Electro-impulse retrograde lithotripsy

*A. V. Gudkov, V.S. Boschenko,
A. V. Petlin, V.Y. Afonin, V. Diamant,
M.I. Lerner.*

Goal. The aim of the study was to determine the efficacy and safety of electro-lithotripsy (EILT) apparatus "Urolit-105M" in patients with different localization of urinary stones. **Materials and methods.** The study included 879 patients aged 19 to 88 years old with stones of kidney, urinary tract and bladder. Females accounted for 46.3%, males – 53.7%. 91.5% of patients were admitted to hospital on an emergency basis with renal colic, 8.5% – in a planned manner. All of the patients according to stone localization were divided into 3 groups. The first group were 54 (6%) patients with renal and UPJ stones, the second - 799 (91%) patients with ureteral stones, and the third – 26 (3%) patients with bladder stones. In 90.3% of patients the disease was uneventful, at 9.7% – there were various complications of the urolithiasis.

Results. EILT overall efficiency was 96%. Significantly lower pulse energy required for fragmentation of pyelocaliceal system stones (PCS) and ureter than bladder stones. The values of the EILT pulse energy in all groups were comparable, but the number of pulses required for the destruction of stones of the bladder was significantly higher than PCS and ureter, for ureteral stones only single or paired pulses were used, for bladder – series of pulses. A large number of pulses at a high multiplicity and their repeated series in Group III were caused primarily by larger size of stones of the bladder.

Adverse events and complications occurred in 8% of patients.

Conclusion. Electro-impulse lithotripsy is effective and safe method of destruction of stones in all parts of the urinary tract.

Таблица 1. Соответствие больных I и II групп критериям включения в исследование

Критерии включения в исследование	Почка/ ЛМС (I группа, n = 54)	Мочеточник (II группа, n = 799)			
		верхняя/3 (n = 164)	средняя/3 (n = 67)	нижняя/3 (n = 568)	Мочеточник, всего (n = 799)
1-й критерий (камень < 6 мм, почечная колика, нарушение уродинамики, нет тенденции к отхождению), n (%)	3/5 (15%)	68 (42%)	26 (39%)	381 (67%) [®]	475 (60%) [®]
2-й критерий (камень ≥ 6 мм, почечная колика, нарушение уродинамики), n (%)	24/15 (72%) ^{ДА}	91 (55%) ^{АА}	37 (55%)	163 (29%) ^А	291 (36%)
3-й критерий (камень любых размеров, нет почечной колики, нарушения уродинамики и функции почек), n (%)	4/3 (13%)	5 (3%) ^{ААА®}	2 (3%)	17 (3%) ^{АА}	24 (3%)
4-й критерий («каменная дорожка» после дистанционной литотрипсии)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	7 (1%)	9 (1%)

Примечание: [®] – $p < 0,05$ – достоверные различия по сравнению с конкрементами ЛМС, ^А – $p < 0,05$, ^{АА} – $p < 0,01$, ^{ААА} – $p < 0,001$ – достоверные различия по сравнению с конкрементами в средней трети мочеточника.

почек лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС), мочеточника или мочевого пузыря, подписавших информированное согласие на исследование. По половому признаку пациенты разделились следующим образом: женщин было 407 (46,3%), мужчин – 472 (53,7%). В основном больные были госпитализированы в стационар в экстренном порядке с почечной коликой (804 больных, 91,5%), либо в плановом порядке (75 больных, 8,5%).

Все пациенты в зависимости от локализации камня были распределены на 3 группы. Первую группу составили 54 больных (6%) с камнями почек и ЛМС, вторую, самую многочисленную группу, – 799 больных (91%) с камнями мочеточников, третью – 26 больных (3%) с камнями мочевого пузыря. Структура соответствия больных I и II групп критериям включения в исследование

представлена в таблице 1.

У 794 больных (90,3%), включенных в исследование, течение заболевания было неосложненным. У 85 больных (9,7%) имелись осложнения МКБ: острый пиелонефрит – у 18 (2%), уретерит – у 35 (4%), гидронефротическая трансформация – у 26 (3%), острая почечная недостаточность – у 6 (0,7%) больных.

Всем поступившим больным производили сбор жалоб, анамнеза; физикальное исследование; исследование общего анализа мочи, общего анализа крови, биохимического анализа крови, анализ свертывающей системы крови; бактериологический посев мочи; ультразвуковое исследование почек, мочеточников, мочевого пузыря в В-режиме; экскреторную урографию, по показаниям при рентгеноконтрастных камнях мочеточника – ретроградную уретеропиелографию.

Контактную электроимпульсную литотрипсию (ЭИЛТ) проводили с помощью электроимпульсного литотриптера «Уролит-105М». Для фрагментации камней в мочевом пузыре использовали зонды с диаметром наконечника 4,8 Fr (1,6 мм) и длиной до 650 мм. Для фрагментации камней в мочеточнике применяли зонд с диаметром наконечника 3,6 Fr (1,2 мм) и длиной от 650 до 1200 мм. Зонд с диаметром наконечника 2,7 Fr (0,9 мм) и длиной от 650 до 1300 мм использовали для фрагментации камней в верхних отделах мочеточника и почке.

Подготовку больного к ЭИЛТ осуществляли по общим правилам подготовки к эндоскопическим операциям. Дробление проводили под внутривенным наркозом, спинномозговой или перидуральной анестезией. После введения уретеропиелоскопа или цистоскопа и обнару-



Рисунок 1. Уролит 150



Рисунок 2. Зонды к уролиту

Таблица 2. Характеристика размеров конкрементов у больных, включенных в исследование

Размеры конкрементов	Почка/ЛМС (I группа, n = 54)	Мочеточник (II группа, n = 799)				Мочевой пузырь (III группа, n = 26)
		верхняя/3 (n = 164)	средняя/3 (n = 67)	нижняя/3 (n = 568)	Мочеточник, всего (n = 799)	
Длина, мм, $m \pm d$	$8,8 \pm 6,4^{***}$	$6,5 \pm 2,6^{***}$	$6,2 \pm 2,5^{***}$	$5,1 \pm 2,3^{***\oplus}$	$5,6 \pm 2,5^{***\oplus}$	$27,8 \pm 14,7$
Ширина, мм, $m \pm \delta$	$5,6 \pm 1,7^{***}$	$7,1 \pm 2,6^*$	$5,3 \pm 1,8^{***}$	$4,9 \pm 1,8^{***\Delta}$	$5,5 \pm 2,2^{***}$	$15,3 \pm 6,5$
Размер от 1 до 5 мм, n (%)	6 (11%)	87 (53%)**	46 (69%)*** \oplus	341 (60%)*** \oplus	474 (59%)*** \oplus	0 (0%)
Размер от 5 до 10 мм, n (%)	38 (70%)	56 (34%)	18 (27%) \oplus	201 (35%)	275 (34%)	3 (12%)
Размер от 10 до 15 мм, n (%)	6 (11%)	15 (9%)	3 (4%)	26 (5%)*	44 (6%)	9 (35%)
Размер > 15 мм, n (%)	4 (8%)	6 (4%)***	0 (0%)**	0 (0%)***	6 (1%)***	14 (53%)

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – достоверные различия по сравнению с конкрементами мочевого пузыря, \oplus – $p < 0,05$, \oplus – $p < 0,01$ – достоверные различия по сравнению с конкрементами ЛМС, Δ – $p < 0,05$ – достоверные различия по сравнению с конкрементами в верхней трети мочеточника

Таблица 3. Показатели ЭИЛТ достаточные для деструкции мочевого камня разной локализации

Параметры ЭИЛТ	Почка/ЛМС (I группа, n = 54)	Мочеточник (II группа, n = 799)				Мочевой пузырь (III группа, n = 26)
		верхняя/3 (n = 164)	средняя/3 (n = 67)	нижняя/3 (n = 568)	Мочеточник, всего (n = 799)	
Энергия в импульсе, Дж	$0,74 \pm 0,07$	$0,86 \pm 0,06$	$0,78 \pm 0,11$	$0,82 \pm 0,12$	$0,83 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,08$
Частота импульсов, Гц	одиночные, парные 5 Гц	парные, 5 Гц	парные, 5 Гц	парные, 5 Гц	парные, 5 Гц	серийные, 3-5 в пачке, 5 Гц
Количество импульсов, необходимых для деструкции конкрементов, n	$60 \pm 23^*$	$61 \pm 48^*$	$42 \pm 17^*$	$29 \pm 15^{**}$	$35 \pm 31^{**}$	136 ± 57

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – достоверные различия по сравнению с конкрементами мочевого пузыря.

жения камня через рабочий канал эндоскопа к нему подводили зонд литотриптора. В зависимости от вида камня и его размеров на панели управления прибора устанавливали величину энергии в импульсе, частоту и количество импульсов. После установки параметров работы прибора педалью включали режим генерации импульсов и проводили фрагментацию камня. Электроимпульсную литотрипсию в почке и мочеточнике, как правило, заканчивали установкой мочеточникового катетера или стента индивидуально на 2-14 суток. После ЭИЛТ проводили активное наблюдение за больными в течение 1 месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Размеры конкрементов в I и II группах представлены в таблице 2. В III группе в среднем длина камней составила $27,8 \pm 14,7$ мм (от 12 до 51 мм). Наибольший максимальный размер имели конкременты мочевого пузыря, наименьший – дистального отдела мочеточника.

Средняя продолжительность

операции ЭИЛТ составила 45 ± 38 минут. У 861 больного (98%) ЭИЛТ сопровождалась литоэкстракцией мелких фрагментов камня, в остальных случаях этого не потребовалось, так как камни фрагментировались в мелкодисперсные частицы.

Достоверно более низкая энергия в импульсе требовалась для дробления конкрементов чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и мочеточника, чем конкрементов мочевого пузыря (таблица 3). Значения энергии в импульсе при ЭИЛТ во всех группах были сопоставимы, однако, количество импульсов, необходимых для деструкции конкрементов мочевого пузыря, было достоверно больше, чем ЧЛС и мочеточника (136 ± 57 против 60 ± 23 в ЧЛС, $p < 0,05$ и 136 ± 57 против 35 ± 31 в мочеточнике, $p < 0,01$), причем в мочеточнике применяли только одиночные либо парные импульсы, а в мочевом пузыре – серийные. Большое количество импульсов при ЭИЛТ и высокая кратность их повторения в III группе были обусловлены, прежде всего, более крупными размерами конкрементов

мочевого пузыря (таблица 2, 3).

Суммарная эффективность контактного электроимпульсного дробления конкрементов у больных МКБ составила 96%, при этом полная деструкция конкремента была достигнута во время первой ЭИЛТ в 92,5% случаев, во время повторной ЭИЛТ еще в 3,5% случаях, и только в 4% случаев дробление было частичным. Выполнение ЭИЛТ оказалось технически возможным у всех больных с камнями почек, ЛМС, мочеточника и мочевого пузыря, причем полная деструкция конкрементов при их расположении в ЧЛС была получена в 96% случаев, при конкрементах ЛМС – в 100% случаев, верхней трети мочеточника – в 91% и средней трети – в 100% случаев. Неудавшиеся попытки ЭИЛТ мы связываем с особым строением камня, придающим ему высокую плотность, а не с локализацией камня. Поэтому более низкий процент эффективности ЭИЛТ камней в верхней трети мочеточника по сравнению с ЛМС и средней третью считаем случайным. При дроблении камней в почечных чашечках

конструкция гибкого пиелоскопа не позволяет использовать электроды большего диаметра и, соответственно, применения более высокой энергии для воздействия на камень.

По данным ранее опубликованных исследований частота разрушения камней мочеточника с помощью различных методов КЛТ (ПНЛТ, ЭЛЛ, ЛазЛТ) и ДЛТ была ниже, чем мы получили при ЭИЛТ [10-14]. Это позволило нам расценить ЭИЛТ как высокоэффективный метод лечения проксимальных конкрементов мочеточника, близкий по эффективности к ЛазЛТ (эффективность ЛазЛТ, по данным разных авторов, равна 88-97%) [5, 15, 16].

Частота деструкции дистальных камней мочеточника при ЭИЛТ составила 95%. Это сопоставимо с суммарной эффективностью всех методов КЛТ при камнях подобной локализации и значительно превзошла эффективность ДЛТ (78%) [17]. Приведенные данные позволяют считать ЭИЛТ методом, не уступающим по эффективности другим методам КЛТ при лечении дистальных камней мочеточника. Подобное утверждение применимо и для конкрементов мочевого пузыря, которые были разрушены нами с помощью ЭИЛТ в 100% случаев.

Продемонстрировав идентичную эффективность ЭИЛТ и ЛазЛТ, мы решили сравнить количество импульсов, необходимое для деструкции конкремента при обоих способах лечения и, соответственно, продолжительность операции и наркоза, пользуясь собственными данными и результатами недавно опубликованных исследований, посвященных ЛазЛТ. По данным Lam J.S. et al. [18], выполнивших ЛазЛТ у 106 больных с разной локализацией конкремента в мочевых путях, у 20% камень разрушался после нанесения 200-500 импульсов, у 75% – 500-1500 импульсов, а у 5% больных – > 3000 импульсов [18]. В нашем исследовании для деструкции камней почки и ЛМС в среднем было достаточно 60 ± 23 импульсов,

верхней, средней и нижней трети мочеточника – 61 ± 48 , 42 ± 17 и 29 ± 15 импульсов соответственно, мочевого пузыря – 136 ± 57 импульсов.

Однако клиническая эффективность нового метода не имеет самостоятельного значения без оценки его клинической безопасности. При выполнении ЭИЛТ у 68 (8%) больных с камнями почек, ЛМС и мочеточника отмечены интраоперационные осложнения и нежелательные явления ретроградной уретероскопии: перфорация мочеточника наблюдалась у 23 (2,7%) больных, миграция конкремента или его отломков в почку – у 45 (5,3%) больных.

Перфорация мочеточника в нашем исследовании произошла у 5 больных в верхней трети мочеточника и у 18 – в нижней трети. Следует отметить, что все эти пациенты имели осложненное течение МКБ (уретерит) за счет длительного нахождения камня в мочеточнике до ЭИЛТ (6-9 суток) и относительно большими размерами камней (более 8 мм), что потребовало длительного дробления и манипулирования ригидным уретероскопом в зоне отечной, рыхлой стенки мочеточника, что и привело к ее перфорации. Девяти больным из-за перфорации мочеточника прервали начатое эндоскопическое вмешательство: шести больным выполнили открытую операцию – уретеролитотомию, и еще трем установили стент с последующей повторной успешной ЭИЛТ, остальным пациентам успешно продолжили КЛТ. На частоту перфораций мочеточника мог повлиять и небольшой опыт применения нами ЭИЛТ на начальном этапе работы, поскольку у последних 200 больных, включенных в исследование, случаев перфорации мочеточника не было. Кроме того, мы расцениваем перфорацию мочеточника не как осложнение непосредственно ЭИЛТ, а как осложнение уретероскопии, так как перфорация в большинстве случаев была связана не с электрическим, а с механическим

воздействием зонда на измененную стенку мочеточника.

В 45 случаях (5,3%) произошла миграция конкремента в почку. Миграция конкремента была более характерна для больных с высоким расположением конкремента: в ЛМС – 5 пациентов, в верхней трети мочеточника – 19 пациентов, средняя треть – 9 пациентов и нижняя треть – 12 пациентов. У 29 больных, с мигрировавшим конкрементом, операция была завершена, и проведено динамическое наблюдение за течением заболевания. Оставшимся 16 пациентам жесткий уретеропиелоскоп заменяли на гибкий, вводили его в ЧЛС и в лоханке или в чашечке проводили контактную ЭИЛТ. Анализируя случаи миграции камней в почку при попытке проведения ЭИЛТ, мы выявили, что в ряде случаев камни мигрировали в почку еще до воздействия на них электрического импульса. В связи с этим подобные случаи следует рассматривать не как осложнения ЭИЛТ, а как нежелательные явления ретроградной уретероскопии.

В нашем исследовании в первый день после проведения ЭИЛТ у 140 больных (16%) зарегистрированы эпизоды макрогематурии, которые купировались самопроизвольно без назначения гемостатической терапии в течение нескольких часов у всех больных. Мы расцениваем данное явление не столько как осложнение ЭИЛТ, а в большей степени как следствие эндоскопической манипуляции.

Интраоперационных осложнений в третьей группе пациентов не было.

В раннем послеоперационном периоде возникли следующие осложнения: у пациентов I и II групп рецидив почечной колики – 88 случаев (10,3%). Всего во всех группах: острый пиелонефрит наблюдался у 12 больных (1,4%), обострение хронического пиелонефрита у 47 больных (5,3%), обострение хронического цистита у 12 больных (1,4%) (II группа – 8 случаев, III группа – 4

случая), острая задержка мочи у 6 больных (0,7%) (II группа – 4 случая, III группа – 2 случая). На наш взгляд, данные осложнения явились также результатом проведения эндоскопической манипуляции, а не ЭИЛТ.

Самостоятельное отхождение мелких фрагментов конкрементов в послеоперационном периоде зафиксировано у 194 больных (22%). В 126 случаях отхождение фрагментов происходило спонтанно и не требовало дополнительных вмешательств. В 68 случаях (7,7% от всех больных) выход фрагментов провоцировал рецидив почечной колики и потребовал вмешательства: уретероскопии с литоэкстракцией в 41 случае (4,7%) либо повторной ЭИЛТ фрагментов конкрементов в 27 случаях (3%) с последующим стентированием мочеточника. Достоверных различий по частоте рецидива колики в послеоперационном периоде между I и II группами не выявлено.

Острый пиелонефрит в раннем послеоперационном периоде развился у 12 пациентов (1,4%), что потребовало в 9 случаях консервативного лечения, а в трех других случаях, в связи с образованием карбун-

кулов почки, срочного открытого оперативного вмешательства. Мы считаем, что развитие острого пиелонефрита и карбункулов почки у данной категории больных напрямую не связано с выполнением ЭИЛТ. Скорее всего, острый пиелонефрит произошел в результате эндоскопического исследования с созданием в лоханке повышенного давления и, как результат, возникновение пиеловенозного рефлюкса. Карбункулы же почки развивались до выполнения ЭИЛТ.

Ранним послеоперационным осложнением в III группе было обострение хронического цистита (4 случая – 15%), обусловленного как самой эндоскопической манипуляцией, так и длительным воздействием на камень и неизбежным травмированием при этом слизистой пузыря, что случается при любой цистолитотрипсии.

У 1 (3,8%) больного III группы возникла острая задержка мочи из-за вклинивания крупного фрагмента камня в шейку мочевого пузыря. Это потребовало повторной уретероскопии и ЭИЛТ фрагмента камня. Еще у 1 больного (3,8%) III группы возникла острая задержка

мочи из-за обострения хронического простатита в сочетании с доброкачественной гиперплазией простаты, что потребовало назначения антибактериальных средств и α -адреноблокаторов.

Отдаленных послеоперационных осложнений в течение года наблюдения не отмечено.

Средняя продолжительность нахождения больного в стационаре в группах составила от $7,8 \pm 4,6$ (I группа) до $5,0 \pm 3,2$ (III группа) дней, что значительно меньше, чем после проведения открытой литотомии [12, 19]. Доля больных МКБ, выписанных из стационара на 3 сутки после ЭИЛТ составила 46%, на 5 сутки – еще 30% больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроградная контактная электроимпульсная литотрипсия является эффективным методом фрагментации уроконкрементов во всех отделах мочевыделительного тракта, позволяющая достичь положительного результата в 96% случаев.

ЭИЛТ является сравнительно безопасным методом лечения, вызывая интраоперационные осложнения не более чем в 8% случаев. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, контактная электроимпульсная ретроградная литотрипсия.

Keywords: urolithiasis, contact electro-impulse retrograde lithotripsy.

ЛИТЕРАТУРА

- Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А., Зайцевская Е.В. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002-1009 годах по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 1. С. 4-10.
- Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. Питер. 2000. С. 21-24.
- Мартов А.Г., Сафаров Р.М., Гушин Б.Л., Кудрявцев Ю.В. Сравнительная характеристика эффективности и безопасности применения различных типов контактных литотриптеров // Пленум правления Российского общества урологов, Саратов, 15-17 сентября 1998 г. Москва, 1998. С. 312-313.
- Pearle M.S., Pierce H.L., Miller G.L., Summa J.A., Mutz J.M., Petty B.A., Roehrborn C.G., Kryger J.V., Nakada S.Y. Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi // J Urol. 1998. Vol. 160, № 4. P. 1260-1264.
- Devarajan R., Ashraf M., Beck R.O., Lemberger R.J., Taylor M.C. Holmium:YAG lasertripsy for ureteric calculi. An experience of 300 procedures // Br J Urol. 1998. Vol. 82, № 3. P. 342-347.
- Yang S.S., Hong J.S. Electrohydraulic lithotripsy of upper ureteral calculi with semi-rigid ureteroscopy // J Endourol. 1996. Vol. 10, № 1. P. 27-30.
- Grasso M., Bagley D. Small diameter, actively deflectable, flexible ureteropyeloscopy // J Urol. 1998. Vol. 160, № 5. P. 1648-1654.
- Мартов А.Г., Гушин Б.Л., Аль-Мусави Ш.И., Таршев И.Н., Серебряный С.А., Писенко А.А. Опыт клинического применения полужестких миниуретероскопов в диагностике и лечении мочекаменной болезни // Урология. 2003. № 6. С. 48-52.
- Marks A.J., Teichman J.M. Lasers in clinical urology: state of the art and new horizons // World J Urol. 2007. Vol. 25, № 3. P. 227-233.
- Bierkens A.F., Hendriks A.J., De La Rosette J.J., Stultiens G.N., Beerlage H.P., Arends A.J., Debruyne F.M. Treatment of mid and lower ureteric calculi: extracorporeal shock-wave lithotripsy vs laser ureteroscopy. A comparison of costs, morbidity, and effectiveness // Br J Urol. 1998. Vol. 81, № 1. P. 31-35.
- Santa-Cruz R.W., Leveillee R.J., Krongrad A. Ex vivo comparison of four lithotripters commonly used in the ureter: what does it take to perforate? // J. Endourol. 1998. Vol. 12, № 5. P. 417-422.
- Eden C.G., Mark I.R., Gupta R.R., Eastman J., Shrotri N.C., Tiptaft R.C. Intracorporeal or extracorporeal lithotripsy for distal ureteral calculi? Effect of stone size and multiplicity on success rate. // J Endourol. 1998. Vol. 12, № 4. P. 307-312.
- Jung P., Wolff J.M., Mattelaer P., Jakse G. Role of lasertripsy in the management of ureteral calculi: experience with alexandrite laser system in 232 patients // J. Endourol. 1996. Vol. 10, № 4. P. 345-348.
- Руденко В.И. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и выбора лечения: Автореф. дис. д. м. н. М, 2004. – 28 с.
- Sofer M., Watterson J.D., Wollin T.A., Nott L., Razvi H., Denstedt J.D. Holmium: YAG laser lithotripsy for upper urinary tract calculi in 598 patients // J Urol. 2002. Vol. 167, № 1. P. 31-34.
- Watterson J.D., Girvan A.R., Beiko D.T., Nott L., Wollin T.A., Razvi H., Denstedt J.D. Ureteroscopy and Holmium: YAG laser lithotripsy: an emerging definitive management strategy for symptomatic ureteral calculi in pregnancy // Urology. 2002. Vol. 60, № 3. P. 383-387.
- Lalak N.J., Moussa S.A., Smith G., Tolley D.A. The Dornier compact delta lithotripter: the first 150 ureteral calculi // J Endourol. 2002. Vol. 16, № 9. P. 645-648.
- Lam J.S., Greene T.D., Gupta M. Treatment of proximal ureteral calculi: holmium: YAG laser lithotripsy versus extracorporeal shock wave lithotripsy // J Urol. 2002. Vol. 167, № 5. P. 1972-1976.

Состояние репродуктивной функции у мужчин, находившихся в 500-суточной экспериментальной изоляции

Reproductive function in men during 500-days of experimental isolation

Evdokimov V.V., Sivkov A.V., Erasova V.I., Smirnov O.A., Voronkov Ju.I.

Basic parameters of spermatogenesis in 6 almost healthy males aged from 26 to 41 volunteered in 500 day isolation experiment were studied. During 500 days they were in conditions imitating a manned flight. Male sexual function was evaluated due to BSF 1 criteria. Initial results were normal due to WHO recommendations. 500 days after isolation, detachment from common working rhythm and sexual abstinence in ejaculate analysis multidirectional influence of these factors were discovered. Increase of average ejaculate volume from 2.3 ml to 3.4 ml with synchronous increase of sperm concentration from 84 mln/ml to 99 mln/ml, however these increases were statistically unreliable. Sperm cell activity didn't change significantly too: general mobility initially was 53%, after the experiment 48%, active mobility 24% and 22%, moderate mobility – 28% and 26% respectively. Most significant changes were found in of alive and normal forms of sperm cells. Quantity of alive cells reliably decreased from 73% to 62%. Quantity of normal cells decreased from 51% to 38%. Quantity of lecithin grains also decreased from 12 to 7 in sight.

Similar data was obtained in a previous 105 days isolation experiment with 6 men. Comparison of two groups shows the same tendency in ejaculate changes.

Results can have a practical value in evaluation of isolated groups, including spaceship crews.

В.В. Евдокимов, А.В. Сивков, В.И. Ерасова, О.А. Смирнов, Ю.И. Воронков

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ,

ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

Увеличение продолжительности космических полетов, долгосрочные проекты эксплуатации гермообъемов наряду с задачами, связанными с поддержанием состояния здоровья и высокой работоспособности испытателей, ставят вопрос о необходимости изучения состояния репродуктивной функции в указанных условиях [1, 2]. Информация о влиянии длительной изоляции в гермообъекте на репродуктивную систему мужчин весьма ограничена. Недостаток информации частично восполняется экстраполяцией результатов, полученных в модельных исследованиях [3, 4]. В частности, в эксперименте с длительной гипокинезией в течение 2 месяцев в эякуляте мужчин на фоне нормальных значений концентрации половых гормонов в крови отмечено снижение подвижности сперматозоидов и их жизнеспособности после завершения срока изоляции. При этом выявлено, что изменения сохранялись в течение нескольких недель после окончания эксперимента, в последующем происходило их восстановление до уровня, близкого к исходному [5].

В других сериях модельных исследований в условиях изоляции (110 и 150 суток) обнаружено уменьшение объема эякулята, концентрации сперматозоидов и подвижности клеток с одновременным повышением числа незрелых половых клеток, что, вероятно, указывает на некоторое усиление деструкции в сперматогенном эпителии [6]. Выявленные отклонения параметров эякулята от исходного уровня протекали на фоне увеличения объема предстательной железы и семенных пузырьков.

В экспериментальной модели с использованием антиортостатической гипокинезии с углом наклона тела относительно горизонта 6 градусов (АНОГ) длительностью 120 суток через 2 и 3 месяца в эякуляте обследуемых отмечено уменьшение числа живых и подвижных сперматозоидов, увеличение количества патологических форм половых клеток [7, 8]. Все эти изменения были обратимыми. Однако ввиду малого числа наблюдений сложно однозначно интерпретировать полученные результаты, поскольку невозможно выделить доминирующий этиологический фактор. В этой связи изучение репродуктивной функции у мужчин испытателей, находящихся в



Рисунок 1. Экипаж станции Марс-500

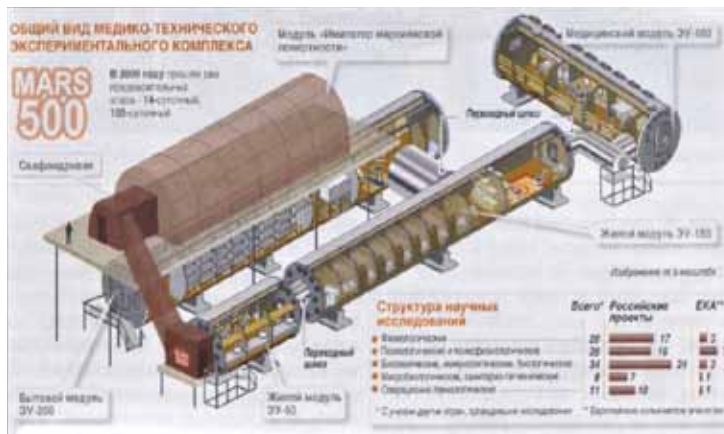


Рисунок 2. Общий вид медико-технического экспериментального комплекса

длительных условиях изоляции и половой абстиненции, важно как для фундаментальных знаний, так и для решения прикладных задач андрологии, применительно к запросам авиакосмической и экологической медицины.

Целью настоящей работы было изучение функционального состояния мужской репродуктивной системы во время 500-суточного пребывания в условиях наземного гермообъекта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 6 практически здоровых мужчин добровольцев в возрасте от 26 лет до 41 года. Двое – состояли в браке, один из них имел двух здоровых детей. Остальные были холосты (рисунок 1).

В течение 500 суток обследуе-

мые мужчины находились в гермо-объекте в условиях, имитирующих пилотируемый полет с выполнением режима профилактических физических тренировок (рисунок 2). Оценка мужской половой функции проводилась по критериям BSF 1. Секрет простаты исследовали методом световой микроскопии. Исключалось наличие инфекций, передающихся половым путем. Ультразвуковое исследование предстательной железы, семенных пузырьков и яичек с придатками проводили на приборе ALOKA 1500. При получении спермы использовали общепринятый способ с визуальной стимуляцией. Передача биоматериала осуществлялась через шлюз и в течение 1,5 часов эякулят доставляли в лабораторию НИИ урологии, где проводили его

исследование на световом микроскопе с увеличением x 400. Параметры сперматогенеза оценивали, основываясь на рекомендациях ВОЗ 4-ой редакции [9].

Полученные результаты были обработаны методами вариационной статистики для малых групп с применением t-критерия Стьюдента и прикладной программы STATISTICA 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех 6 испытуемых мужчин до начала проведения эксперимента не было выявлено особенностей при андрологическом и урологическом обследовании. В условиях длительной изоляции и половой абстиненции все участники прибегали к мастурбации с различной

Таблица 1. Показатели спермограммы, полученные до и через 500 суток изоляции

Исследуемые показатели	до начала исследований	500 сутки изоляции	нормы ВОЗ
объем эякулята (мл)	2,3 + 0,5	3,4 ± 0,8	2,0 – 6,0
концентрация сперматозоидов (млн/мл)	84,3 + 17,0	99,3 + 14,1	Более 20
живые сперматозоиды (%)	73,6 + 4,4	62,6 + 1,6 *	Более 50
общая подвижность сперматозоидов (%)	53,0 + 8,2	48,817,6	Более 50
активная подвижность (%)	24,2 + 5,6	22,315,1	Более 25
малая подвижность (%)	28,8 + 3,6	26,512,9	более 25
нормальные формы сперматозоидов (%)	51,5+4.7	38,313,9*	более 50
число лейкоцитов (млн/мл)	1,5	1,0	1,0 и менее
число лецитиновых зёрен в поле зрения	12,0 + 0,8	7,110,8	-

* достоверные изменения при p < 0,05

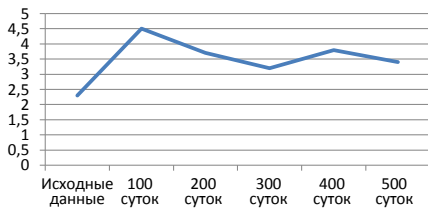


Рисунок 3. Динамика объема эякулята (мл)

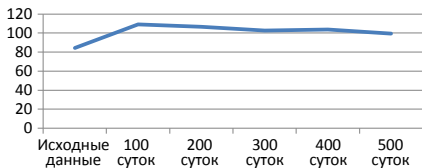


Рисунок 4. Динамика концентрации сперматозоидов (млн/мл)

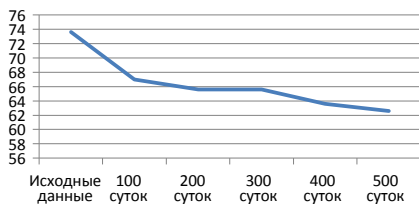


Рисунок 5. Динамика процентного содержания живых сперматозоидов

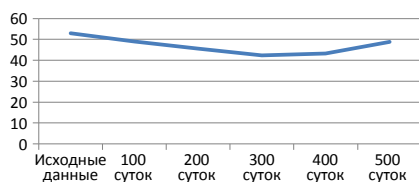


Рисунок 6. Динамика общей подвижности сперматозоидов (%)

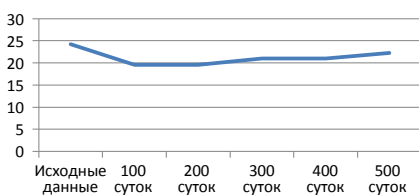


Рисунок 7. Динамика активной подвижности сперматозоидов (%)

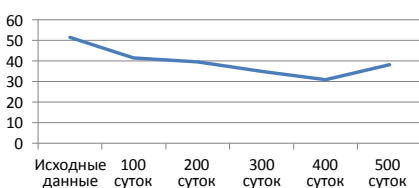


Рисунок 8. Динамика нормальных форм сперматозоидов (%)

частотой.

Учитывая однородность выборки для исследования, ниже приводятся средние данные спермограмм (таблица 1).

Среднегрупповые показатели сперматогенеза до модельной изоляции не отличались от нормативов ВОЗ. Анализ полученных результатов после 500 суток изоляции показал достоверное изменение только двух параметров:

- снижение числа живых сперматозоидов на 15%;
- уменьшение нормальных форм сперматозоидов на 26%.

Отмечено также незначительное увеличение концентрации сперматозоидов и объема эякулята и уменьшение подвижности сперматозоидов и содержания лецитиновых зерен в эякуляте.

При трактовке этих результатов можно опираться на основной, по нашему мнению, фактор – это длительная изоляция в условиях ограниченного пространства с нарушением привычного темпа жизни. Полученные данные свидетельствуют о том, что длительное изменение регулярного физиологического полового ритма оказывает негативное влияние на морфологию сперматозоидов, и это компенсируется увеличением количества половых клеток.

Оценивая полученные результаты, следует обратить внимание на то, что группа состояла из мужчин, прошедших строгий медицинский отбор, т.е. физически и репродуктивно здоровых.

Динамика основных показателей эякулята (объем, концентрация сперматозоидов, процент живых сперматозоидов, общая, активная подвижность сперматозоидов и процентное содержание нормальных форм) представлены на рисунках 3-8.

Сопоставление результатов данной группы с результатами андрологического обследования испытуемых (группа из 5 доброволь-

цев-испытателей), находившихся в условиях АНОГ (антиортостатической гипокинезии), где ведущими факторами воздействия являлись гипокинезия и 120-суточная половая абстиненция, т.е. в более строгих условиях ограничения, показали, что изменения в спермограммах были значительно заметнее. С увеличением продолжительности АНОГ (2 месяца и более) при сохранении нормальных значений концентрации половых гормонов в крови отмечено снижение числа живых и активноподвижных сперматозоидов с одновременным увеличением количества патологических форм сперматозоидов и уменьшением объема эякулята. Эти изменения сохранялись в течение нескольких недель после завершения испытаний, затем происходило восстановление параметров до уровня, близкого к исходному [7, 8].

Пребывание в условиях длительной изоляции (240 суток) 4 испытуемых показало значительные отклонения основных параметров сперматогенеза. К 110 и 150 суткам пребывания в условиях половой дизритмии отмечено снижение активноподвижной фракции сперматозоидов. К 240 суткам изоляции в гермообъекте происходило дальнейшее снижение общей подвижности и отдельных фракций сперматозоидов при уменьшении объема эякулята и концентрации клеток. При этом морфологические параметры сперматозоидов достоверно не изменялись, но прослежена тенденция к повышению патологических форм сперматозоидов. Результаты биохимических тестов показали снижение концентрации лимонной кислоты и повышение числа лецитиновых зерен, что отражало застойные явления в предстательной железе и нашло подтверждение при УЗИ половых желез: отмечена умеренная гипохогенность ткани железы, расширение семенных пузырьков и не-

значительное увеличение объема предстательной железы [7].

Сравнение результатов состояния репродуктивной функции у испытуемых, находившихся в условиях изоляции в течение 105 суток, показывает сходные уровни параметров сперматогенеза. После завершения эксперимента по общегрупповым показателям было отмечено незначительное увеличение объема эякулята, существенное повышение концентрации сперматозоидов и одновременно происходило достоверное уменьшение нормальных форм сперматозоидов. Уровень подвижности также не изменялся, оставаясь в пределах нормального [10].

При наблюдении за состоянием космонавтов известно, что краткосрочные полеты (до 18 суток) приводят к незначительным функциональным сдвигам в гемопоэзе, не нуждающиеся в длительном периоде реабилитации. Длительные полеты вызывают и функциональные, и морфологические изменения, ведущие к развитию анемии: уменьшается синтез гемоглобина, изменяются формы эритроцитов

с ранним их разрушением и удалением из кровяного русла, снижение запасов железа в тканях (до 10%). Анемия неизбежно приводит к понижению переносимости физических и ортостатических нагрузок. Несмотря на существование гематотестикулярного барьера, такие изменения в реакциях кроветворения могут влиять на репродуктивную функцию, вызывая нарушения фертильных свойств сперматозоидов, что обнаружено в данном эксперименте.

Небольшое число наблюдений в обеих группах, находившихся в условиях изоляции, не позволяет делать безапелляционные выводы. Однако уникальность исследований и обнаруженные тенденции изменений репродуктивной функции дают возможность обосновать необходимость продолжения наблюдений в аналогичных исследованиях, а также при обследовании контингентов мужчин, пребывающих в условиях длительной изоляции: полярники, подводники и т.п.

Для получения информации о состоянии компенсаторных резервных механизмов репродуктив-

ной системы необходимо проводить андрологическое обследование, включающее оценку сперматогенеза, гормональный профиль, УЗИ предстательной железы, семенных пузырьков и органов мошонки через 3 и 6 месяцев после окончания эксперимента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе испытаний данные важны для клинической и экспериментальной медицины, а также свидетельствуют о целесообразности разработки перспективной программы по изучению механизмов выявленных изменений на разных уровнях – органных и клеточных – и возможности использования имеющихся фармацевтических препаратов, влияющих на параметры сперматогенеза.

Результаты модельных экспериментов показали существенные отклонения важных параметров сперматогенеза, особенно значительное увеличение патологических форм сперматозоидов, что следует учитывать в последующих проектах, предусматривающих длительную изоляцию. ■

Ключевые слова: длительная изоляция, сперматогенез.

Keywords: *prolonged isolation, spermatogenesis.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Д.В., Гончарова А.Г., Ларина И.М. Особенности реакций гипотизарно-надпочечниковой системы у мужчин и женщин в условиях длительной антиортостатической гипокинезии // Тез. докладов XI конференции «Космическая биология и медицина». Москва, 1998. С. 174-175.
2. Евдокимов В.В., Ерасова В.И., Смирнов О.А., Гончарова А.Г. Влияние длительной изоляции на функцию мужской репродуктивной системы // Тез. докладов Международной конференции «Авиакосмическая медицина». Москва. 2000. С. 134-135.
3. Бурназян А.И., Парин В.В., Нефедов Ю.Г. Годовой медико-технический эксперимент в наземном комплексе систем жизнеобеспечения // Космическая биология. 1969. Т. 1. С. 9-20.
4. Пичипорук И.А., Евдокимов В.В., Гончарова А.Г., Ерасова В.И., Смирнов О.А., Васильева Г.Ю., Воробьев Д.В. Состояние репродуктивной системы мужчин в условиях антиортостатической гипокинезии // Проблемы репродукции. 1999. Т.5, № 5. С. 35-38.
5. Гончарова А.Г. Об изменениях репродуктивной функции у человека в условиях длительной антиортостатической гипокинезии // Материалы научной конференции «Космическая биология и медицина». Калуга. 1998. С. 182-186.
6. Курило Л.Ф., Дубинская В.П., Остроумова Т.В., Шилейко Л.В., Мхитаров В.А., Литвиненко В.М. Оценка сперматогенеза по незрелым половым клеткам эякулята // Проблемы репродукции. 1995. Т. 1, № 3, С. 33-38.
7. Гончарова А.Г., Смирнов О.А., Евдокимов В.В., Ерасова В.И., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В. Влияние длительной изоляции в гермообъекте на состояние репродуктивной системы у мужчин // Сборник «Модельный эксперимент с длительной изоляцией: проблемы и достижения». М. 2001. С. 388-392.
8. Федоренко Б.С., Снегирева Г.П. и др. Влияние эмоционального стресса на частоту спонтанных аббераций хромосом в культуре лимфоцитов крови человека // Сборник «Основные результаты исследований психофизиологического состояния операторов в эксперименте с длительной изоляцией в гермообъекте». М. 2000. С. 87-88.
9. Laboratory manual of examination of human semen and sperm cervical mucus interaction. WHO. Geneva, 1999. 270 p.
10. Евдокимов В.В., Сивков А.В., Ерасова В.И., Смирнов О.А., Гончарова А.Г. Особенности сперматогенеза в условиях длительной изоляции // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 1. С. 56-58.

Преимущества и отличительные особенности экстрауретральной аденомэктомии перед эндоуретральной, трансуретральной и позадилобковой

Advantages and features of extraurethral prostatectomy compared to endourethral, transurethral and retropubic

N.F. Sergienko, M.I. Vasil'chenko, O.I. Kudryashov, A.I. Begaev, A.V. Shchekochikhin, S.P. Shershnev, O.L. Reynyuk, M.M. Lotockiy

Objective – comparative study of benign prostatic hyperplasia surgical treatment results after extraurethral, endourethral, transurethral and retropubic approaches.

2029 patients were included into study, 1000 patients after transvesical extraurethral prostatectomy (EUA), 249 after standard endourethral prostatectomy, 750 after transurethral resection of prostate and 30 after retropubic modified prostatectomy. There were no limitation for transvesical prostatectomy. Transurethral resection was performed in patients with mostly intravesical growth of hyperplasia with volume less than 60 ml, retropubic prostatectomy was performed in patients with any volume of hyperplasia with lateral localization in both lobes. Patients had 2nd and 3rd disease stage. Extraurethral and retropubic prostatectomies were performed with urethral catheter. In these patients prostatic urethra, urethral and dorsal venous complexes were preserved.

The authors identified eight distinctive features extraurethral prostatectomy.

EUA is an effective treatment for patients with benign prostatic hyperplasia, despite the incision of the soft tissues anterior abdominal wall. EUA is used for all forms of growth and varying volume of adenomatous tissues, including the presence of bladder diverticulum, tumors, stones, and abnormal location of ostium ureteris. EUA is performed in uretero- and pyeloectasia, renal failure, cardiopulmonary failure and other comorbidities. EUA does not cause such complication as “adenoms bed”, urethral stricture, scar deformation of the bladder neck, urinary incontinence. EUA produces complication 5 time frequently than TUR of the prostate (5,6% vs 28,7%).

Н.Ф. Сергиенко, М.И. Васильченко, О.И. Кудряшов, А.И. Бегаев, А.В. Щечкочихин, С.П. Шершнев, О.Л. Рейнюк, М.М. Лотоцкий

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, 2-й центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыки, Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

Аденома предстательной железы (АПЖ)* по данным международной статистики наблюдается в среднем у 80% мужчин старше 60 лет. Она является наиболее частой причиной госпитализации больных в урологические стационары.

Послеоперационные результаты лечения больных аденомой предстательной железы, общая выживаемость, длительность послеоперационного периода, количество послеоперационных осложнений и реабилитация больных в послеоперационном периоде зависят от выбранного метода оперативного лечения. Длительное консервативное лечение больных АПЖ в большинстве случаев малоэффективно или совсем не эффективно.

Эффект консервативного лечения АПЖ проявляется или может проявиться в определенной степени только при первой-второй стадии формирования узловых структур в ацинусах в период, когда заболевание клинически еще не проявляется или протекает с малозаметными симптомами, на которые пациент не

обращает внимания [1].

В клинической урологической практике применяются три основных метода лечения АПЖ: трансуретральная резекция (ТУР) простаты, открытая чреспузырная и позадилобковая аденомэктомия. В Главном госпитале и в других госпиталях, а также в лечебных учреждениях системы здравоохранения применяется усовершенствованный метод открытого оперативного вмешательства на предстательной железе (ПЖ) – экстрауретральная аденомэктомия (ЭУА) [2,3]. С появлением и внедрением в клиническую практику резектоскопов стала широко применяться ТУР ПЖ [4], и многие этот метод называют «золотым стандартом» оперативного лечения АПЖ [5]. Однако ТУР ПЖ имеет много ограничений. При лечении аденомы больших размеров основным оперативным методом является чреспузырная аденомэктомия [6, 7]. Рост количества эндоскопических вмешательств, увеличение числа урологов, владеющих так называемым «золотым стандартом» оперативного вмешательства при аденоме простаты, привел к росту частоты осложнений и увеличению летальности после

* Редакция журнала не поддерживает термина «аденома предстательной железы», считая его использование устаревшим. Однако он оставлен в статье.

ТУР, в связи с чем наметились тенденции к ограничению показаний для выполнения этой операции [8-10].

Нередко при больших объемах аденоматозной ткани в простате выполняется открытая эндоуретральная аденомэктомия, которая в отечественной и зарубежной литературе в большинстве случаев именуется как операция Федорова-Фрейера, при которой нередко отмечается обильная кровопотеря, тяжелое послеоперационное течение, высокий процент послеоперационных осложнений и высокий летальный исход.

После кропотливых анатомо-морфологических исследований предстательной железы с аденоматозными тканями, предстательного отдела мочеиспускательного канала, мочевого пузыря и прилегающих тканей в нашей стране родился новый способ аденомэктомии. Способ первоначально был опубликован как «Малотравматический способ удаления аденомы простаты» [3,11], затем обратились к «Вопросу о «щадящей» аденомэктомии простаты» [2], и к «Способу аденомэктомии» [4]. В журнале «Урология и нефрология» в 1979 году было окончательно определено название «Чреспузырная экстрауретральная аденомэктомия» [5].

В нашей стране и за рубежом относительно широко применяется позадилобковая аденомэктомия, как альтернатива радикальной эндоуретральной аденомэктомии и эта операция признана классическим способом оперативного вмешательства на предстательной железе [5-15]. В результате изучения клинических, литературных сообщений установлены факты необоснованного удаления предстательного отдела уретры вместе с аденоматозной тканью, открытия уретрального сосудистого сплетения и пересечения дорзальных сосудов простаты в момент позадилобковой аденомэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в анатомическом отделении и клинике

отработан метод ЭУА до мелких подробностей. С 1977 г. она является основной операцией и выполнена более чем у 3000 больных АПЖ. Методика ЭУА освоена большинством урологов госпиталя и внедрена в клиническую практику во 2-м ЦВКГ им. П.В. Мандрыки, в урологической клинике ВМА Санкт-Петербурга и других лечебных учреждениях России.

ЭУА выполняется оперативным доступом через внебрюшинный разрез мягких тканей передней брюшной стенки, передней стенки мочевого пузыря и полуовальный или клиновидный разрез пузырно-уретрального сегмента. Таким доступом фрагментарно и радикально удаляются аденоматозные ткани, иссекается патологически измененная задняя полуокружность только проксимальной части предстательного отдела мочеиспускательного канала при полном сохранении непрерывности его передней и боковых поверхностей, что позволяет сохранить и уретральное сосудистое сплетение.

Сохранение непрерывности пузырно-уретрального сегмента при полном удалении аденоматозных тканей независимо от их объема является *первой отличительной особенностью ЭУА*. После энуклеации аденоматозных узлов под визуальным контролем выполняется коррекция дефекта пузырно-уретрального сегмента, замыкательного аппарата мочевого пузыря и полный гемостаз. Это *вторая отличительная особенность ЭУА*. Целостность уретры и сохранность уретрального сосудистого сплетения обеспечивают минимальную интраоперационную кровопотерю. Фрагментарное удаление аденоматозных тканей позволяет выполнить радикальную аденомэктомию при любых размерах измененной простаты. Это *третья отличительная особенность ЭУА*.

Для сравнительного изучения ближайших и отдаленных результатов операций в исследование было включено 1000 пациентов после ЭУА (I группа) и 750 больных, перенесших ТУР ПЖ (II группа) и 249 больных

после выполнения эндоуретральной аденомэктомии по Федорову-Фрейеру (III группа).

Среди больных, перенесших ЭУА, 2-я стадия заболевания диагностирована у 724 (72,4%), 3-я стадия – у 276 (27,9%) больных. Среди больных после ТУР ПЖ 2-я и 3-я стадия заболевания была соответственно у 526 (70,1%) и у 224 (29,9%) больных. Объем аденоматозных тканей варьировал от 50 до 420 см³ в I группе и от 20 до 60 см³ – во II группе.

В нашей практике используется четырехстадийная клиническая классификация АПЖ по Н.Ф. Сергиенко [16].

Операция выполнялась под эпидуральной анестезией, что позволяло в первые дни проводить адекватное обезболивание.

При сравнении полученных результатов нас интересовало прежде всего то, как часто встречались интра- и послеоперационные осложнения и что могло служить причиной их развития, какова динамика клинической картины после восстановления мочеиспускания, частота и выраженность клинического эффекта проведенного оперативного лечения.

В ближайшем послеоперационном периоде у большинства больных I группы отмечалось окрашивание промывной жидкости кровью, интенсивность которого уменьшалась или совсем прекращалась на 3-5-е сутки. При недостаточной анестезии больных беспокоили резко болезненные спастические сокращения мочевого пузыря. В этих наблюдениях отмечалась макрогематурия. Удаление уретрального катетера позволяло вести больного без обезболивающих препаратов. Больному разрешался активный палатный режим. Наличие надлобковой дренажной трубки позволяло больному активизироваться за пределами палаты. Заживление операционной раны и полное восстановление акта мочеиспускания наступали на 12-16 сутки. Больного выписывали на амбулаторное лечение на 18-21 сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В раннем послеоперационном периоде у больных I группы в большинстве наблюдений выявлялась макрогематурия, обусловленная кровоточивостью рыхлой слизистой мочевого пузыря и ложа аденомы, купированная капельным орошением мочевого пузыря антисептическими растворами. В позднем периоде у 24 (2,4%) пациентов отмечены инфекционно-воспалительные осложнения – обострение хронического пиелонефрита (13), острый эпидидимоорхит (5), послеоперационный цистит, простатит (6), поддававшиеся адекватному консервативному лечению, у 2 (0,2%) пациентов – рубцовые изменения шейки мочевого пузыря, у 3 (0,3%) – стриктура уретры. Обострение сердечной недостаточности наблюдалось у 12 (1,2%) больных. После ЭУА умерли 4 (0,4%) больных от тромбоэмболии легочной артерии и инфарктной пневмонии. В целом осложнения после ЭУА возникли у 56 (5,6%) больных.

Осложнения во время ТУР ПЖ и после нее (II группа) отмечены у 215 (28,7%) больных. Первичные и вторичные внутрипузырные кровотечения имели место у 29 (3,86%) оперированных больных. Для остановки кровотечения из зоны операции в 8 наблюдениях потребовалось надлобковое сечение мочевого пузыря. В остальных наблюдениях кровотечение остановлено эндоскопическими методами. Интраоперационные осложнения в виде неполной перфорации хирургической капсулы были у 6 (0,8%), перфорации стенки мочевого пузыря – у 5 (0,66%), повреждения устьев мочеточников, не потребовавшие перехода на открытую операцию, – у 7 (0,93%) больных. В ближайшем послеоперационном периоде у 7 (0,93%) больных развился ТУР-синдром, у 2 – острая почечная недостаточность, у 91 (12,13%) больного – инфекционно-воспалительные осложнения. В ближайшем послеоперационном периоде умерли 5 (0,66%) больных.

В отдаленном периоде у 28 (3,73%) больных сформировалась стрикту-

ра уретры, у 19 (2,53%) – рубцовый стеноз шейки мочевого пузыря, у 7 больных отмечено недержание мочи. Такое осложнение, как ретроградная эякуляция после ТУР ПЖ является «неизбежным» практически у всех пациентов (от 77,8 до 97%) при условии субтотальной и тотальной резекции аденоматозных тканей [13, 14].

Большой интерес представляет сравнительная динамика восстановления мочеиспускания у больных, перенесших ЭУА и ТУР ПЖ. Через 3 недели после открытой операции у больных отмечалось полноценное восстановление акта мочеиспускания. Дизурия купировалась практически через 1,5 – 2 мес. При этом у больных I группы средняя скорость потока мочи возрастала примерно в 3 раза, тогда как после ТУР ПЖ – в 1,5-2 раза. Дизурия у большинства больных после ТУР сохранялась на протяжении 2-6 мес.

ТУР ПЖ при аденоме отличается от ЭУА отсутствием разреза мягких тканей передней брюшной стенки, но сопровождается удалением проксимальной части предстательного отдела уретры, замыкательного аппарата мочевого пузыря и почти всегда оставлением в простате не удаленных аденоматозных тканей. Образуется внутренняя раневая полость, занимающая ложе аденомы, окруженной хирургической капсулой и дефектом нижней части мочевого пузыря. Полагаем, что это *четвертая отличительная особенность ЭУА* от ТУР ПЖ. Кроме того, раневая полость после электрорезекции остается покрытой термально поврежденным слоем тканей. В процессе заживления раны, поврежденные ткани в виде струпа отторгаются, на их место со стороны слизистой мочевого пузыря и уретры нарастает уротелий. Очищение раневой поверхности и покрытие ее уротелием происходит в сроки от 6 до 18 мес. В этот период пациенты находятся под наблюдением и на постоянном лечении в амбулаторных условиях.

Послеоперационная реабилитация больных после ЭУА завершается заживлением раны передней брюшной стенки, мочевого пузыря и пол-

ным восстановлением свободного безболезненного мочеиспускания через 3-4 недели. После ТУР ПЖ самостоятельное свободное безболезненное мочеиспускание восстанавливается после покрытия уротелием раневой поверхности ложа аденомы спустя 1-1,5 года.

Хирургическая капсула простаты в какой-то степени компенсирует функциональное состояние нижних мочевыводящих путей. *Пятая отличительная особенность ТУР ПЖ* от ЭУА состоит в том, что после оперативного вмешательства не подлежит коррекции удаленный проксимальный отдел уретры и у пациентов на всю оставшуюся жизнь сохраняется потенциальная возможность развития множественных, сопряженных с этим оперативным вмешательством, осложнений.

Паллиативный характер ТУР ПЖ обеспечивает пациенту, как правило, повторное оперативное лечение АПЖ. Это *шестая отличительная особенность ТУР ПЖ*, в то время как «открытая» ЭУА выполняется однократно и радикально.

Сравнительно непродолжительная послеоперационная реабилитация (1-1,5 мес.) пациентов после ЭУА в амбулаторно-поликлинических условиях позволяет им приступить к выполнению своих социальных обязанностей и многие годы (8-12 лет) не обращаться к урологу, в то время как после ТУР ПЖ пациенты нуждаются в клинко-поликлиническом наблюдении и консервативном лечении в течение 6-18 мес. Это *седьмая отличительная особенность ЭУА*.

В связи с тем, что после ЭУА сохраняются ткани предстательной железы и ее объем восстанавливается во многих наблюдениях до исходных анатомических размеров, у этих пациентов сохраняется функциональная активность простаты. Это *восьмая отличительная особенность ЭУА*.

После выполнения эндоуретральной аденомэктомии по Федорову-Фрейеру (249 больных) в послеоперационном периоде отмечены осложнения у 68 (27,3%) больных, из них умерло 17 (6,8%) человек; 8 – от обо-

стрения сердечно-сосудистой недостаточности, 7 – от обострения хронического пиелонефрита и почечной недостаточности, 2 – от тромбоэмболии легочной артерии. Отмечено, что у умерших больных кровопотеря во время операции была значительной и превышала 500 мл [15].

В отдаленном периоде после удаления аденоматозных тканей по эндоуретральной методике Федорова-Фрейера у 33% больных сохранялась дизурия в течение года и у 19% – в течение 2 лет; у 7% больных операция не привела к улучшению мочеиспускания; у 3 больных в течение 4 лет дважды и у 1 больного трижды произведена повторная реконструктивная операция на шейке мочевого пузыря и предстательной части уретры. У 2 больных наступила облитерация внутреннего отверстия уретры, что также потребовало восстановительной операции.

Усовершенствованная позадилобковая экстрауретральная аденомэктомия по методике Сергиенко отличается от операции Лидского-Милина направлением разреза фиброзной капсулы простаты и сохранением предстательного отдела уретры и сосудистого сплетения. По передней поверхности как правой, так и левой половины предстательной железы, отступив от средней линии на 1-1,5 см, в продольном направлении, минуя основные венозный и артериальный стволы, производится по два параллельных «обвивных» гемостатических шва длиной до 3-4 см. После чего

между швами (продольно!) рассекают вначале фиброзную капсулу, а затем и всю хирургическую капсулу до аденоматозных тканей. Длина разреза варьирует и зависит от величины аденомы, обычно он меньше на 1-2 см ее продольного размера. Если фиброзная капсула не прошита лигатурой, то рана тотчас наполняется кровью, которая поступает из пересеченных сосудов, расположенных внутрикапсулярно.

При выполнении ЭУА во всех случаях в уретре сохраняется уретральный катетер. Продольные разрезы позволяют выделить и удалить аденоматозные ткани, сохранив предстательный отдел уретры и сосуды уретрального и дорзального сплетений.

Лучшим вариантом для позадилобковой аденомэктомии является локализация аденомы только в боковых долях простаты. Выполненная экстрауретральная аденомэктомия в послеоперационном периоде протекает без осложнений. Выздоровление больного заканчивается заживлением раны передней брюшной стенки и восстановлением свободного самостоятельного мочеиспускания.

Преимущество экстрауретральной аденомэктомии перед другими способами удаления аденоматозных тканей и трансуретральной резекцией, состоит в сравнительно малой травматичности оперативного вмешательства на предстательной железе. Радикальность удаления аденоматозных тканей обеспечивается

сохранением пузырно-уретрального сегмента, предстательного отдела уретры и уретрального и дорзального сосудистых сплетений при энуклеации любых объемов аденомы. Сохранение замыкательного аппарата мочевого пузыря, предстательного отдела уретры, сохранение сосудистых сплетений обеспечивает минимальную интраоперационную кровопотерю, что в последующем составляет относительно непродолжительный послеоперационный и социальный периоды реабилитации больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наших исследований и данные других авторов демонстрируют перспективность широкого применения методики ЭУА. Она остается эффективным способом лечения больных АПЖ и сравнительно малотравматичным методом, несмотря на разрез мягких тканей передней брюшной стенки. ЭУА выполняется при всех формах роста и при разном объеме аденоматозных тканей, в том числе и при наличии в мочевом пузыре дивертикулов, опухолей, камней и аномалийного расположения устьев мочеточников. ЭУА выполняется при уретеро- и пиелоектазии и при почечной недостаточности. Минимальная кровопотеря позволяет выполнять радикальную аденомэктомию больным с учетом сердечно-легочной недостаточности и других сопутствующих заболеваний**.

** Мнение редакции не совпадает с выводами авторов. Однако их авторитет и клинический опыт заслуживают внимания и обсуждения.

Ключевые слова: экстрауретральная аденомэктомия, эндоуретральная аденомэктомия, трансуретральная резекция простаты, позадилобковая аденомэктомия.

Keywords: BPH, extraurethral adenomectomy, endourethral adenomectomy, TURP, retropubic adenomectomy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудрявцев Ю.В., Сивков А.В. Морфологические изменения в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 1. С. 18-22.
2. Сергиенко Н.Ф. К вопросу о «шадящей» аденомэктомии простаты // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. М. 1975. С. 165-167.
3. Сергиенко Н.Ф. Малотравматичный способ удаления аденомы простаты // Хирургия. 1975. № 7. С. 84-87.
4. Сергиенко Н.Ф. Способ аденомэктомии. Авт. свидетельство 628891, 1977.
5. Сергиенко Н.Ф. Чреспузырная экстрауретральная аденомэктомия // Урол. и нефрол. 1979. № 2. С. 30-34.
6. Лидский А.Т. Позадилобковая аденомэктомия // Астраханский медицинский журнал. 1923. № 10-12.
7. Milin T. Retropubic prostatectomy // Lancet. 1945. Vol. 2. P. 639-696.
8. Кан Д.В., Степанов И.И. Позадилобковая внепузырная аденомэктомия // Урол. и нефрол. 1978. № 3. С. 41-43.
9. Рябинский В.С., Чеченин М.Г. Место трансуретральной электрорезекции в оперативном лечении больных аденомой предстательной железы. // Материалы Пленума Всероссийского общества урологов. Москва, 1988. С. 117-118.
10. Переверзев А.С., Сергиенко Н.Ф. Позадилобковая аденомэктомия // Аденома предстательной железы. Киев 1998. С. 169-174.
11. Сергиенко Н.Ф. О технике аденомэктомии // Тезисы докладов 4-го Пленума Всесоюзного общества урологов. 1973. С. 37.
12. К вопросу о выборе способа операции при аденоме предстательной железы. / Сергиенко Н.Ф., Бераев А.И., Шекочихин А.В., Васильченко М.И. // Воен. мед. журнал. 2006. № 7. С. 38-42.
13. Модификация позадилобковой аденомэктомии предстательной железы. / Серняк П.С., Виненцов Ю.А., Шамраев С.Н., Кобец В.Г. // Аденома предстательной железы. Материалы научных трудов 5-го Международного конгресса урологов. Харьков. 1997. С. 164-167.
14. Синкевичус Ч.А. Позадилобковая внепузырная аденомэктомия // Урол. и нефрол. 1978. № 3. С. 38-41.
15. Сергиенко Н.Ф. Экстрауретральная аденомэктомия. Иллюстрированное руководство. Москва. Издательство Патриот. 2010. 335 с.
16. Сергиенко Н.Ф. Клиническая классификация аденомы простаты // Военно-мед. ж. 1976. № 8. С. 40-43.

Компьютер-ассистированная ультрасонография HistoScanning в диагностике рака предстательной железы: первый опыт в России

Computer-assisted ultrasonography HistoScanning in the diagnosis of prostate cancer: first experience in Russia

*Apolikhin O.I., Sivkov A.V.,
Efremov G.D., Zhernov A.A.,
Zhukov O.B., Keshishev N.G.,
Koryakin A.V., Sinyagin A.A.*

One of the biggest problems in the diagnosis of prostate cancer (PCa), which distinguishes it from many other solid tumors, is the difficulty of visualization of the tumor process by using modern methods of radiation diagnosis.

The Research Institute of Urology, carries out scientific research on the effectiveness of the HistoScanning in diagnosis of prostate cancer. We performed 11 RPE and 24 template-biopsies and 17 transrectal biopsies to patients who underwent HistoScanning in pre-intervention period. PSA range was 3,8 - 11,8 ng/ml. Of the 41 patients who underwent biopsy, 21 had already a history of one or more negative biopsies, 15 long-term (more than 3 months) received 5 α -reductase inhibitors.

A high correlation of this method with the histopathological examination as to the extent and localization was found in our RPE 7 cases; 4 HistoScanning observations showed a larger volume of defeat with good correlation of tumor localization. Template-biopsies: Pca was detected in 15 of 24 patients, in 9 - BPH with presence of PIN. Transrectal biopsy: Pca 11 of 17 patients, 5 - BPH plus PIN, 1 - BPH with foci of chronic inflammation. Due to the high percentage of newly diagnosed adenocarcinomas of the prostate, HistoScanning appears to be effective for targeted biopsy of the prostate. Our further investigations will evaluate sensitivity and specificity of this method and compare it with MR technology to develop a rational diagnostic algorithm.

*О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Г.Д. Ефремов, А.А. Жернов,
О.Б. Жуков, Н.Г. Кешисhev, А.В. Корякин, А.А. Синягин*
НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Стандартным методом диагностики рака предстательной железы (РПЖ) является биопсия под трансректальным ультразвуковым наведением (ТРУЗИ), и, несмотря на то, что специалистами предпринимаются попытки повысить ее эффективность, многие проблемы остаются: это и частые ложноотрицательные результаты, и низкий уровень репрезентативности образцов ткани, как с точки зрения величины очага, так и его степени дифференцировки опухоли [1, 2].

Таким образом, биопсия доставляет определенный дискомфорт пациенту, порой вызывая осложнения, но при этом не обладает достаточной точностью, чтобы успокоить человека, который не имеет клинически значимого РПЖ, или же предостеречь его о высоком риске наличия у него этого грозного заболевания. Сегодня существует довольно много неинвазивных методов диагностики РПЖ, но ни один из них не способен поспорить с биопсией под ТРУЗИ-контролем. Сюда входят МРТ, эластография, «фьюжн» технологии (сопоставле-

ние МРТ и ТРУЗИ изображений на одном экране), а также внедрение новых онкомаркеров, выделяемых из крови и мочи. Несмотря на значительные успехи последнего времени, ни одна из этих методик не обладает чувствительностью, специфичностью, положительной и отрицательной прогностической ценностью, достаточными, чтобы стать альтернативой биопсии предстательной железы. В настоящее время они служат лишь показанием к проведению биопсии, в некоторых случаях позволяя брать образцы ткани из определенных подозрительных очагов. Биопсия под МРТ-контролем технически и организационно сложна и затратна, а ТРУЗИ далеко не всегда позволяет дифференцировать подозрительные участки.

В НИИ урологии проходит апробацию компьютер-ассистированная ультразвуковая диагностическая система HistoScanning, предназначенная для обнаружения подозрительных на рак образований в предстательной железе и их одновременной или отложенной биопсии. Система анализирует данные, полученные от ультразвукового сканнера, и показы-

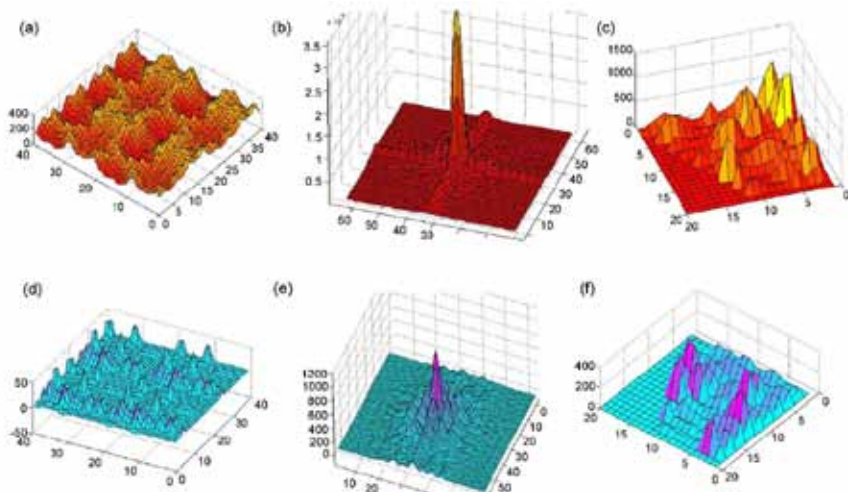


Рисунок 1. Графическое представление трех алгоритмов для выявления злокачественных очагов. Графики (а–с) соответствуют злокачественному новообразованию, а (d–f) доброкачественным изменениям. Хорошо видна разница по оси Y между (а) и (d), (b) и (e), (c) и (f).

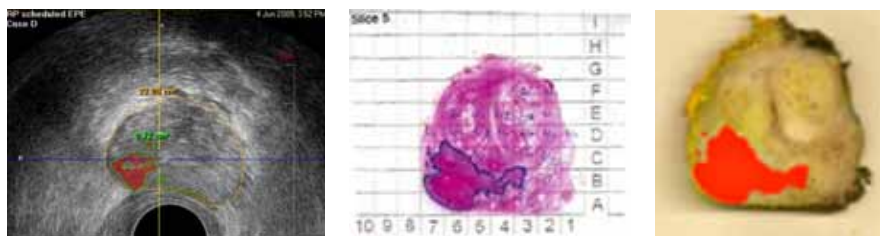


Рисунок 2. Разработка алгоритма HistoScanning: трансректальное ультразвуковое исследование до радикальной простатэктомии (А) и картирование предстательной железы после операции (В и С).

вает расположение, форму и объем предполагаемого опухолевого поражения предстательной железы. Основной функцией системы является дифференцирование злокачественной и доброкачественной ткани.

HISTOSCANNING – ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ

Алгоритм HistoScanning разработан на основании анализа корреляции необработанного («сырого») эхо-сигнала с результатами патогистологических исследований после радикальной простатэктомии (РПЭ). Взаимодействия звуковых волн с тканью приводит к изменению физических свойств отраженного сигнала, так называемого обратного рассеивания. В злокачественной опухоли изменены такие характеристики ткани как плотность, упругость и текстура, что проявляется в виде изменения сигнала при обратном рассеивании. В стандартном В-режиме сигнал об-

ратного рассеивания (по существу радиочастотный) проходит многоуровневую обработку для формирования изображения в градациях серой шкалы. Выяснилось, что необработанный сигнал несет гораздо больше информации, существенная часть которой либо отфильтровывается, либо искажается во время обработки изображения. Система HistoScanning использует отраженный «сырой» высокочастотный сигнал, содержащий в себе многочисленные параметры, различные для злокачественных и неизмененных тканей, которые могут быть обработаны инструментами статистики.

Для анализа этих характеристик авторы метода используют три специально разработанные статистические модели или «алгоритмы тканевых характеристик», которые и составляют основу системы HistoScanning (рисунок 1). Эти алгоритмы могут быть применены в «зонах интереса» по всему

объему предстательной железы и, таким образом, наличие или отсутствие рака может быть заподозрено в пределах небольшого дискретного объема в 0,04 см³. Эти небольшие объемы или субъединицы не имеют связи со смежными субъединицами и, следовательно, суммирование расположенных рядом «рак-положительных» субъединиц позволяет точно оценить объем опухолевого очага, а также показать его форму и расположение в железе. Данная совокупность алгоритмов была разработана на основании тщательного анализа большого числа «срезов» гистологических препаратов после радикальной простатэктомии и их сопоставления с характеристиками необработанного эхо-сигнала (рисунок 2).

Система HistoScanning состоит из стандартного ультразвукового сканера с каналом вывода «сырого» радиочастотного сигнала и высо-



Рисунок 3. Внешний вид диагностического комплекса HistoScanning: специально подготовленный ультразвуковой сканнер Pro Focus (BK medical) и собственно компьютерная система HistoScanning (А), моторизованный трансректальный УЗ-датчик BK medical (Б).

копроизводительного компьютера (рисунок 3А).

Исследование выполняется пациенту в положении на левом боку с помощью мультипланового трансректального ультразвукового датчика, снабженного моторизованной приставкой, позволяющей осуществлять равномерное сканирование предстательной железы в сагиттальной и поперечной плоскостях (рисунок 3Б). Необработанный радиочастотный сигнал поступает из сканера в компьютерный модуль, анализирующий эти данные на основе «алгоритмов тканевых характеристик» [1]. Система представляет результаты анализа в графическом виде, окрашивая в красный и розовый цвета зоны, подозрительные в отношении РПЖ, на реконструированной трехмерной модели органа (рисунок 4).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Первое исследование по оценке эффективности HistoScanning включало 29 пациентов с подтвержденным РПЖ. HistoScanning выполняли до РПЭ, и его результаты сравнивали с послеоперационными гистологическими препаратами с шагом секции – 5 мм [2]. Исследование было проведено в два этапа. На первом этапе была сформирована группа из 15 пациентов для калибровки и уточнения трех упомянутых выше алгоритмов. На втором – осуществлены проверка алгоритмов и контроль разработанного метода на 14 пациентах. Проверка выполнялась слепым методом: данные HistoScanning анализировались до получения гистологического исследования. Впоследствии было проведено сопоставление и картирование зон, подозрительных в отношении РПЖ, по данным HistoScanning с зонами локализации опухоли в гистологическом материале. Таким образом определили диагностическую точность метода.

Можно утверждать, что описанной работе присуща некоторая предвзятость, так как было достоверно известно, что у всех вклю-

ченных пациентов имелся РПЖ. Поскольку в исследованиях подобного типа предвзятость неизбежна, авторы также обращали внимание на такие ключевые параметры, как локализация опухоли, максимальный размер основного опухолевого поражения, мультифокальность, сторона поражения и экстрапростатическое распространение. Коэффициент корреляции между HistoScanning и гистологическими данными в определении максимального поперечного размера основной опухоли составил $r = 0,95$ ($p < 0,001$). Кроме того, исследователи заявили о 100% совпадении в отношении мультифокальности и стороны расположения опухоли.

При последующем анализе была оценена точность HistoScanning в прогнозировании суммарного объема всех опухолевых очагов в предстательной железе [3]. Авторы использовали пороговый объем $> 0,5$ см³, обычно применяемый для обозначения клинически-значимых очагов РПЖ [4]. И хотя вопрос о соответствии этого объема клинически значимому РПЖ все еще открыт, у этого параметра есть обоснование – такой объем соответствует опухоли с поперечным сечением 9-10 мм, если исходить из того, что она имеет сферическую форму. В 20-миллиметровом биопсийном столбике это будет составлять 50% его длины, что трактуется как клинически значимый рак [5].

Исходя из этого параметра, HistoScanning обнаружил все 12 фокусов РПЖ объемом более 0,5 см³. Кроме того, он также предсказал объем всех 28 поражений выше $> 0,1$ см³ в тесной корреляции с гистологической оценкой объема опухоли (коэффициент Пирсона $r = 0,99$, $p < 0,0001$). Это подтверждает хорошую корреляцию между HistoScanning и гистологическим исследованием в отношении суммарного объема опухолевого поражения (коэффициент Пирсона $r = 0,97$, $p < 0,0001$).

В другом исследовании Van Erps провел оценку эффективности системы HistoScanning на 68 пациентах, обследованных перед РПЭ. «По-

ложительными» считались образования объемом более 0,2мл¹. После операции у 27 (52%) пациентов стадия РПЖ была оценена, как pT2, а у 25 (48%) – pT3. HistoScanning показал 75% чувствительность в выявлении РПЖ и определении расположения опухолевых очагов. В 64% наблюдалась хорошая корреляция в отношении объема опухолевого поражения. Показатель чувствительности метода был существенно выше для стадии pT3 (92%), по сравнению с pT2 (59%). Эффективность HistoScanning зависела от степени дифференцировки опухоли: было обнаружено 50% опухолей дифференцировки в 6 баллов по Gleason, 74% – в 7 баллов и 100% ≥ 8 баллов. При этом значение ПСА большой роли не играло. Аналогичная ситуация наблюдалась и в отношении размера опухолей. HistoScanning правильно определил наличие малых (< 1 мл) опухолей в 60%, а новообразований среднего (1-5мл) и большого (> 5 мл) размера – в 87 и 82% соответственно. Совпадение локализации для маленьких ($\leq 0,5$ мл), средних (0,5-2мл) и больших (> 2 мл) фокусов отмечено в 53%, 86% и 85% соответственно [6].

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В НИИ урологии проводится собственное исследование эффективности методики HistoScanning при РПЖ. Исследованы 52 пациента, разделенных на 2 группы. Средний возраст пациентов составил $64,4 \pm 9,85$ (44-81) лет, среднее значение ПСА – $7,3 \pm 2,1$ (3,8 - 11,8) нг/мл. Средний объем предстательной железы составляет $55,8 \pm 22,43$ (11,2-92,4) см³.

В первую группу включено 11 пациентов с гистологически верифицированным РПЖ. Этим пациентам выполнена РПЭ с предварительным исследованием HistoScanning и последующим сопоставлением результатов компьютер-ассистированного ультразвукового и патоморфологического исследований. В результате исследования гистологических пре-

¹ Объем у автора указан в мл

паратов после РПЭ в 7 случаях (63%) мы получили высокий уровень корреляции данных HistoScanning с патогистологическим исследованием в отношении объема и локализации опухолевого поражения для очагов 0,5 см³ и более. В 4 наблюдениях ультразвуковой метод показал больший объем поражения при хорошей корреляции локализации опухоли.

Во вторую группу вошел 41 пациент с показаниями к биопсии предстательной железы в связи с наличием одного или нескольких факторов риска: повышение ПСА более 4нг/мл, подозрение на новообразование по результатам пальцевого исследования, ТРУЗИ, МРТ. У 21 мужчины (51%) в анамнезе уже была 1 или несколько отрицательных биопсий, а 15 длительно (более 3 месяцев) получали ингибиторы 5 α -редуктазы.

Всем этим мужчинам после проведения исследования HistoScanning выполнили биопсию предстательной железы под ультразвуковым наведением, причем 24 из них – прецизионную трансперинеальную template-биопсию через брахитерапевтическую решетку с шагом 5мм, а 17 – трансректальную биопсию. Количество образцов ткани варьировалось в пределах 12-28 столбиков и зависело от объема предстательной железы.

Из 41 пациентов, которым выполнялась биопсия простаты, в результате исследования гистологических препаратов после template-биопсий: у 15 из 24 пациентов был обнаружен рак предстательной железы, еще у 9 – железистая гиперплазия с наличием ПИН высокой или низкой степени.

В результате исследования гистологических препаратов после

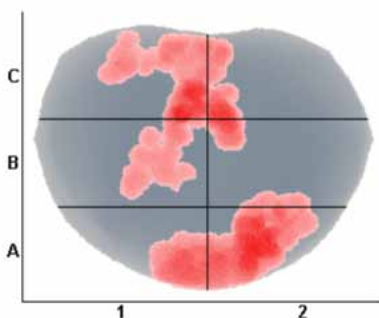


Рисунок 4. Пример предоставляемого системой HistoScanning отчета: подозрительные в отношении РПЖ очаги представлены цветом на генерируемой компьютером модели органа (А) и спроецированы на серошкальное УЗ изображение предстательной железы (Б).

трансректальных биопсий: у 11 из 17 пациентов был обнаружен рак предстательной железы, у 5 – железистая гиперплазия с наличием ПИН высокой или низкой степени, еще у 1 – железистая гиперплазия с очагами хронического воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что первые клинические исследования HistoScanning в выявлении РПЖ обладают рядом методологических недостатков, а также основываются на небольшой выборке. Поэтому в первую очередь важно начать контролируемые многоцентровые исследования по единой и стандартизированной методике для получения высокой воспроизводимости теста. Результаты позволят более достоверно оценить чувствительность и специфичность этого относительно недорогого, неинвазивного теста, потенциально способного улучшить диагностику РПЖ и эффективность биопсий предстательной железы.

Хорошо известно, что частота ложноотрицательных результатов при стандартных ТРУЗИ биопсиях

составляет 20-30% [7]. При их выполнении нередко пропускаются опухоли в передней части и апексе предстательной железы. Использование трехмерной модели органа позволяет спланировать выполнение биопсии из конкретных подозрительных участков по расширенной схеме, уменьшить ее инвазивность за счет оптимизации общего числа вколов, снизить число осложнений, повысить результативность гистологических исследований.

Еще одним потенциально-важным аспектом применения HistoScanning является планирование малоинвазивных органосохраняющих методик лечения РПЖ, таких как лучевая терапия, брахитерапия, высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU), криоабляция, фотодинамическая терапия (PDT) или радиочастотная абляция (РЧА).

Новые возможности метода при его использовании для биопсии предстательной железы и малоинвазивных технологий лечения РПЖ, связаны с созданием системы HistoScanning, работающей в режиме реального времени. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, ТРУЗИ, гистосканирование.

Keywords: prostate cancer, diagnosis, TRUS, HistoScanning.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tissue characterization in prostate cancer using a novel ultrasound approach Senthil Kumar Govindaraju, Hashim Uddin Ahmed, Mahua Sahu, Mark Emberton // British Journal of Medical and Surgical Urology (2008) 1, 98-106
2. Braeckman J., Autier P., Garbar C., Marichal M.P., Soviany C., Nir R. et al. Computer-aided ultrasonography HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. BJU Int 2008;101: 293-8.
3. Braeckman J., Autier P., Soviany C., Nir R., Nir D., Michielsen D. et al. The accuracy of transrectal ultrasound supplemented with Prostate HistoScanning™ for detection of small prostate cancers // BJU Int. 2008. Vol. 102, № 11. P. 1560-5.
4. Wise A.M., Stamey T.A., McNeal J.E., Clayton J.L. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens // Urology 2002; 60: 264-9.
5. Harnden P., Shelley M.D., Naylor B., Coles B., Mason M.D. Does the extent of carcinoma in prostatic biopsies predict prostate-specific antigen recurrence? A systematic review // Eur Urol 2008. Vol. 54, № 4. P. 728-739.
6. Van Erps T., Thüer D., Epplen R., Pfister D., Knüchel-Clarke R., Heidenreich A. Detection of Prostate Cancer with HistoScanning™. Abstract at European Symposium on Urogenital Radiology (ESUR) Brugge (B) 2010.
7. Presti Jr J.C. Prostate biopsy: how many cores are enough? // Urol Oncol 2003. Vol. 21, № 2. P. 135-140.

Возможности иммунотерапии рака предстательной железы

Potentials Of Prostate Cancer Immune Therapy

Oshhepkov V.N., Sivkov A.V., Garmanova T.N.

In recent time interest for new methods of malignant tumors is growing, one of the most promising is immune therapy. The main reason of such interest is caused by the fact that nearly one third of treated patients with prostate cancer have recurrence.

According to immune answer mechanisms the main objective of cancer immune therapy is activation of lymphocytes specific to cancer cells illumination, for the purpose of what attempts of cancer cells antigens representation by different methods are managed. Particularly, prostate cancer immune therapy can be divided into 2 main directions: passive and active immune therapy. Passive immune therapy is injection of activated components of effector immune system to patients with cancer, active immunotherapy is a vaccination of patients with agents stimulating cancer specific T-cells.

This review represents clinical results of using of following vaccines: PSA recombinant vaccine (PROSTVAC), PAP recombinant vaccine, vaccine consisting of nonapeptides PSCA14, PAP299, PSMA4 and PSA154, dendrite cells vaccines (DCVax, «Northwest Biotherapeutics», USA; Sipuleucel-T (APC8015, Provenge®; «Dendreon», USA)).

Prostate cancer immune therapy with different types of vaccines is a very promising option. From other hand a big quantity of clinical trials to evaluate efficacy of different vaccine types are required as a new approaches, cancer specific molecules and adjuvants, which can stimulate cancer specific immune answer.

В.Н. Ощепков, А.В. Сивков, Т.Н. Гарманова

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Среди современных, находящихся в стадии активного изучения и разработки, методов лечения злокачественных новообразований, наиболее перспективным является иммунотерапия.

Иммунная система способна распознавать и убивать аутологичные опухолевые клетки. Это предположение сделано на основании имеющихся сообщений о случаях спонтанной ремиссии различных опухолей. Было отмечено, что эти опухоли инфильтрируются лейкоцитами, большей частью Т-клетками [1]. Более того, существует прямая взаимосвязь между иммуносупрессией и увеличением частоты возникновения некоторых злокачественных опухолей, например, лимфом, вызванных вирусом Эпштейн-Барр, саркомы Капоши и рака шейки матки. С другой стороны, разнообразие опухолей и неминуемая их прогрессия без лечения показывает недостаточную эффективность этой природной системы защиты против злокачественных новообразований, также их способность избегать надзора иммунной системы. Таким образом, основная задача иммунотерапии рака – усилить эффективность иммунного ответа на злокачественные новообразования.

В последние годы интерес к данной проблеме переживает очередной подъем. В частности это связано с выходом на рынок противоракового вакцинного препарата Sipuleucel-T (Provenge) [2], который предназна-

чен для терапии гормонорезистентного рака предстательной железы (ГР РПЖ). Несмотря на успехи радикальных методов лечения этого заболевания [3, 4, 5], у трети больных раком предстательной железы, диагностированным на ранней стадии, которые получили лечение стандартными методами, все же возникают метастазы [6].

Основными этапами противоопухолевого иммунного ответа являются дифференцировка Т-лимфоцитов, их активация после представления антигена антигенпрезентирующими клетками (АПК) (дендритные клетки (ДК) и макрофаги), пролиферация лимфоцитов и цитотоксический эффект, направленный на клетки мишени. Иными словами, в отношении противоопухолевой активности, иммунный ответ представляет собой процесс, в котором Т-клеточная система распознает и уничтожает вновь возникшие канцерогенные клетки до того момента, как они размножились и превратились в опухоль. Направленность и выраженность иммунного ответа зависит от активности и взаимодействия цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ), натуральных киллеров, макрофагов и ДК, а также цитокинового окружения (интерлейкинов, интерферонов, фактора некроза опухоли и других воспалительных ко-факторов). Клетки, задействованные в противостоянии опухолевому процессу, секретируют интерферон, который подавляет деление опухолевых клеток и стиму-

Таблица 1. Сравнение различных видов иммунотерапии рака простаты

	За	Против
Дендритно-клеточные вакцины	Антигенпрезентирующие клетки Вызывает активный иммунный ответ	Необходимость афереза / <i>in vitro</i> манипуляций (увеличивается стоимость и время) Регуляторные барьеры в индивидуальном лечении
Вакцины клеток всей опухоли	Множество опухолевых антигенов Вызывает активный иммунный ответ Могут быть добавлены другие иммуностимулирующие гены (цитокины, костимулирующие молекулы)	Сложность контроля за иммунным ответом на вакцину Множественные антигены могут конкурировать за сильный иммунный ответ
Векторсвязанные вакцины	Вызывает активный иммунный ответ Могут быть добавлены другие иммуностимулирующие гены (цитокины, костимулирующие молекулы)	Ограниченное количество опухолесвязанных антигенов Опухоли должны экспрессировать опухолеспецифические антигены
Антитела	Могут обеспечить летальную нагрузку на опухоль (лучевую или токсическую)	Вызывает пассивный иммунный ответ Мишенью могут быть только поверхностные антигены

лирует деление иммунных клеток. В то же время этот механизм иногда дает сбой, а опухолевые клетки могут быть не распознаны иммунной системой. Считается, что опухолевые клетки могут не экспрессировать определяющие их антигены или же они могут быть окружены блокирующими Т-клеточный ответ антителами или рекрутированными опухолью иммунными клетками. Очевидно, что механизмы, направленные на предотвращение аутореактивности лимфоцитов, защищают и опухолевые клетки от действия иммунных факторов.

Сущность дифференцировки всякого лимфоцита заключается в экспрессии антигенраспознающего рецептора и необходимых дополнительных сервисных молекул. Эти молекулы как мембранные, так и секретируемые (цитокины) обеспечивают взаимодействие Т-лимфоцитов с другими клетками организма. Антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцитов (TCR (T-cell receptor)) кодируется генами из суперсемейства иммуноглобулинов и является гетеродимером – состоит из двух равновеликих полипептидных цепей. Неоднократная перестройка и экспрессия генов α-цепи при одной и той же β-цепи в одном тимоците оставляет шанс на то, что одна клетка может нести более одного варианта TCR. В процессе созревания на мембране тимоцитов экспрессируется одна молекул: CD4 или CD8. Тимоциты, TCR которых имеет сродство к молекулам MHC-I, экспрессируют ко-рецептор CD8, и на

периферии эти Т-лимфоциты на всю свою жизнь будут иметь «паспортную» характеристику CD8+ или ЦТЛ. На тимоцитах с TCR, имеющих сродство к MHC-II, экспрессируется ко-рецептор CD4, и на периферии такие Т-лимфоциты будут CD4+ или регуляторные Т-клетки (Т-хелперы). Созревшие Т-лимфоциты мигрируют в Т-зоны периферических лимфоидных органов.

Активация лимфоцита в периферических лимфоидных тканях – это инициированные внешними сигналами, биохимические реакции внутри клетки, приводящие к активизации транскрипции определенных генов, что в свою очередь приводит к пролиферации и дифференцировке лимфоцита. Активация Т-лимфоцита антигеном осуществляется при сочетанном взаимодействии некоторых молекул на поверхности Т-лимфоцита с комплементарными на поверхности АПК клетки, обеспечивая межклеточный интерфейс. Интерфейс между Т-лимфоцитом и АПК со стороны Т-лимфоцита состоит из TCR, CD4 или CD8, CD28, CD40L, CD45, а со стороны АПК: «комплекс пептид – MHC-I или II», B-7.1 и B-7.2, CD40, CD80.

Мембранные молекулы MHC-I экспрессированы на поверхности всех ядродержащих клеток организма, а MHC II – лишь на некоторых типах клеток – на ДК, В-лимфоцитах, моноцитах/макрофагах, эндотелии сосудов. Молекулы MHC-I представляют для распознавания Т-лимфоцитам внутриклеточно син-

тезированные пептидные антигены. В плане защиты от инфекций этот механизм работает применительно, в первую очередь к вирусным и бактериальным внутриклеточным инфекциям. Поэтому CD8+ Т-лимфоциты «рассчитаны» в первую очередь на обеспечение противовирусной защиты, так как только CD8+ Т-лимфоциты распознают пептидные антигены. В отсутствие инфекций молекулы MHC-I и MHC-II формируют комплексы с эндогенными пептидами. Т-лимфоциты способны связать только комплексы молекул MHC с пептидами, а сам антиген поглощают, перерабатывают и экспрессируют на своей поверхности АПК. В то же время, если после связывания с рецептором специфического антигена, Т-клетка не получит от АПК костимуляторный сигнал «B-7 – CD28», то лимфоцит не будет активирован и перейдет в состояние анергии, в котором он рефрактерен к любой стимуляции. Этот механизм обеспечивает толерантность Т-лимфоцитов к тканям организма. По другому сценарию Т-лимфоцит выполняет несколько циклов пролиферации, после чего происходит экспрессия CD25 и CTLA-4 (характерных для Т-супрессоров, CD25+), который связывается с CD86 ДК, предотвращая активацию ЦТЛ. Данный механизм предотвращает развитие гипериммунной реакции.

Таким образом, основной задачей иммунотерапии рака является активация лимфоцитов специфичных для уничтожения раковых клеток, для чего проводятся попытки

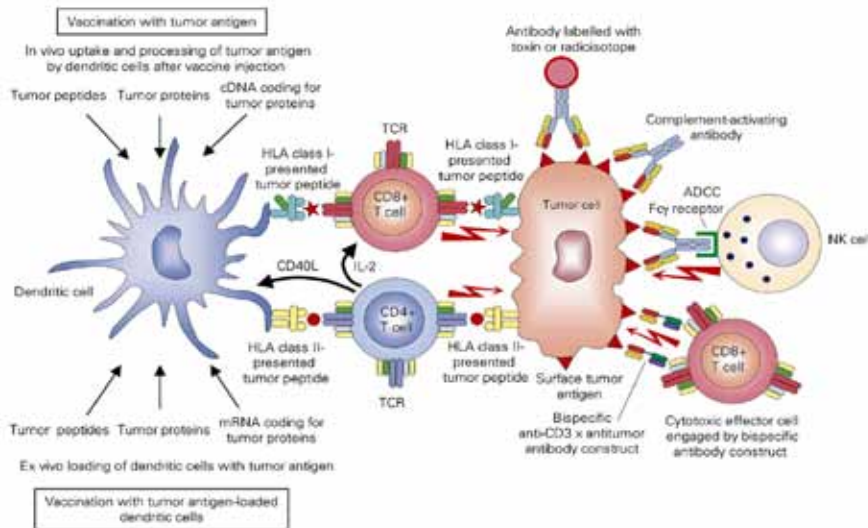


Рисунок 1. (по Kiessling, 2008). Противоопухолевая вакцинация. Пациентам вводится опухолевые белки, опухолевые пептиды или ДНК, кодирующая опухолевые антигены. Они захватываются ДК, которые презентуют их Т-клеткам в региональных лимфатических узлах или ДК культивируются *ex vivo* после соответствующей антигенной подготовки, затем они инъецируются пациенту. ДК активируют CD4⁺ и CD8⁺ клетки. Моноклональные антитела напрямую связываются с поверхностными опухолевыми антигенами, вызывая цитоллиз опухолевых клеток.

представления им антигенов опухолевых клеток различными способами. В частности, иммунотерапию рака простаты можно разделить на два основных направления: пассивная и активная иммунотерапия.

Пассивная иммунотерапия представляет собой введение активированных компонентов эффекторной иммунной системы пациентам с раком, например, введение раковоспецифических антител, лимфокин-активированных киллерных клеток и лимфоцитов, инфильтрирующих ткань опухоли [7]. Этот подход обычно комбинируется с введением цитокинов, усиливающих иммунную функцию, например, интерлейкин-2 (IL-2) или интерферон- γ [8].

Второй подход – активная иммунотерапия, включает в себя вакцинацию пациентов агентами, которые стимулируют активацию опухолеспецифических Т-клеток, основного эффекторного компонента иммунной системы. В ранних исследованиях, посвященных этой теме, использовались облученные образцы опухолей или клетки, полученные от пациента (аутологичные) или от других пациентов (аллогенные) чтобы «привить» пациентов с раком в надежде на возникновение тера-

певтической иммунной реакции. Характеристика антигенов опухоли позволяет определить четкие мишени для атаки Т-клеток.

Идеальные мишени для раковоспецифической иммунотерапии – антигены, экспрессируемые клетками опухоли (раковоспецифические антигены), но не нормальными клетками. Антигены часто определяют как продукты мутантных онкогенов или генов супрессированных в опухоли (например, мутантные пептиды *ras* или *p53*). Тем не менее, большинство опухолевых антигенов в небольшом количестве экспрессируются нормальными клетками. Эти антигены можно классифицировать на тканеспецифичные и общие антигены для опухолей.

В отношении рака предстательной железы (РПЖ) в настоящее время известно несколько раковоспецифических антигенов, которые можно использовать для иммунотерапии. Это – ПСА, простатическая фосфатаза и простатспецифический мембранный антиген (PSMA). В то же время известны ряд общих для опухолей антигенов, например, MUC-1 – гликопротеид, секретируемый железистыми органами, такими как молочные железы, яичники,

кишечник и предстательная железа. В клетках злокачественных опухолей MUC-1 ассоциирован с муцином, который гиперэкспрессируется на всей поверхности клетки. Клинические испытания введения вакцины муцина-1 пептида были проведены в клинике Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York. В это исследование были включены двадцать пациентов с биохимическим рецидивом после ранее проведенного лечения. У всех пациентов отмечали ответ в виде секреции IgM и IgG после трех иммунизаций. Высокие титры MUC-1 пептида поддерживались более 46 недель, и у некоторых пациентов было отмечено снижение уровня ПСА [9].

В ранних исследованиях рекомбинантной вакцины-ПСА (PROSTVAC), вводимой внутривенно, было отмечено снижение уровня ПСА и формирование анти-ПСА антител [10], полученных *in vitro* путем антигенной стимуляции АПК тремя HLA-A2-ограниченными пептидами, полученных в результате перемещения аминокислот в секвенированной аминокислотной последовательности ПСА, что привело к стимуляции противоопухолевых ЦТЛ [11-14]. Correale P. выявил возникновение ПСА-специфической активности ЦТЛ при различных HLA-A2 – и HLA-A3-ограниченных эпитопов при применении олигопептидов, два из которых вызывали пептид-специфический цитотоксический иммунный ответ у пациентов РПЖ [15, 16]. Применение рекомбинантной вирусной вакцины, которая приводила к экспрессии rV-ПСА у 33 мужчин с повышенным уровнем ПСА после циторедуктивной терапии, стимулировало ПСА-специфический ответ, при этом увеличивалось время до прогрессии заболевания [17].

Тем не менее, наилучшие результаты были получены после применения иммунных препаратов («вакцин»), содержащих ДК, презентующих ПСА. Были отобраны наиболее специфичные ПСА-пептиды, содержащие канонический HLA-A2-связывающий сегмент, на

основании их способности стабилизировать экспрессию HLA-A2-антиген-обладательной мутантной клеточной линии T2 [18], к ним относят PSA141 (PSA-1 FLTPKQLQCV), 31 PSA146 (P-2 KLQCVDLHV) 32 и PSA154 (PSA-3 VISNDVCAQV) 31. Эти пептиды также способны активировать ЦТЛ, которые подавляют ПСА-экспрессирующие опухолевые клетки. Вакцина, состоящая из зрелых ДК и PSCA14, PAP299, PSMA4 и PSA154 была введена 6 пациентам с ГР РПЖ. У троих из них, которые получили шесть доз вакцины, отмечалось большее время удвоения концентрации ПСА притом, что *in vitro* иммунный ответ не был специфичен для ПСА154 пептида. Несколько отличающаяся вакцина, состоящая из зрелых ДК с ПСМА 14 и тремя ПСА-пептидами (ПСА-1, ПСА-2, ПСА-3) была применена у 12 пациентов с ГР РПЖ [19]. Иммунологический мониторинг показал наличие кожной реакции в виде гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ) у одного пациента при использовании одного из трех ПСА-пептидов, но при этом было зарегистрировано очень слабое образование лимфоцитов, специфичных к введенным ПСА-1-3 пептидам. Стабилизация заболевания отмечена у 6 пациентов, у одного достигнута полная ремиссия и регрессия ретропузырного лимфатического узла, несмотря на увеличение уровня ПСА. Некоторые объяснения и уточнения результатов данного исследования можно получить из другой работы, где использовался ПСА-2 146 пептид с рекомбинантным GM-CSF или внутривенным введением незрелых ДК с введенным ПСА-пептидом [20]. Выраженная реакция ГЧЗТ отмечалась более чем у 50% пациентов при применении обеих вакцин. Т-клетки у 4 из 5 пациентов демонстрировали ПСА-специфическую цитотоксическую активность. В реакции с позитивным контрольным пептидом FluM-1 был продемонстрирован выраженный иммуногенный потенциал ПСА-пептидов, который оценивался по уровню секреции цитоки-

нов Т-клетками, как полученных при биопсии кожи, в месте проявления ГЧЗТ, так и ПСА-пептид специфическими Т-клетками, полученными от того же пациента. При наблюдении специфического ответа, который становится явным через 14 недель и позже, было высказано предположение о наличии связи между введением вакцины и реакцией ГЧЗТ. Выраженность ГЧЗТ как параметр иммунологического ответа был оценен у 12 пациентов с ГР РПЖ при подкожном введении IFN- γ и последующей инъекцией зрелых ДК, стимулированных ПСА-1, ПСА-2 или ПСА-3 пептидами. [21]. В начале исследования у 9 пациентов отмечалось метастатическое поражение лимфатических узлов, а у 6 имелись костные метастазы. После вакцинации у 1 пациента был зарегистрирован частичный ответ в виде 50% регрессии метастазов в лимфатических узлах, у 4 пациентов наблюдалась стабилизация заболевания, не было ответа на проводимое лечение у 1 пациента, а у 6 – констатировано прогрессирование заболевания. Снижение/стабилизация уровня ПСА выявлено у 6 пациентов. Важно, что у всех пациентов с установленным клиническим или биохимическим ответом, а также большим временем выживаемости был, в свое время, зарегистрирован выраженный ответ в виде ГЧЗТ. В заключение можно сказать, что вакцины с ПСА или ПСА-пептидами показывают выраженные, но эпизодические клинические эффекты.

Простатическая кислая фосфатаза (PAP) – строго простатспецифический белок. PAP экспрессируют более чем 95% клеток предстательной железы [22]. Она также экспрессируется в костных метастазах РПЖ [23, 24]. Повышение уровня PAP связано со значительно более коротким прогнозируемым временем выживаемости, тогда как снижение уровня коррелирует с ответом на терапию. В фазе I исследования рекомбинантного PAP в качестве вакцины у 6 из 21 пациентов с РПЖ отмечался Т-клеточный ответ и клиническая стабилизация ранее про-

грессировавшего заболевания [25]. В недавно проведенной фазе I/II та же ДНК вакцина у 22 пациентов с биохимическим рецидивом заболевания вызвала трудно определяемый PAP-специфичный – клеточный ответ, но при этом значимо увеличилось время удвоения концентрации ПСА [26].

ПССА (PSCA) – простатспецифический стволовой антиген (*prostate stem cell antigen*) – поверхностный антиген, относящийся к суперсемейству Ly-6/Th-1, его наиболее близкий аналог – стволовой клеточный антиген 2 (SCA-2), который является поверхностным маркером зрелых Т-клеток. ПССА экспрессируется в желудке, пищеводе, мочевом пузыре и предстательной железе. Была исследована вакцина, состоящая из нонапептидов PSCA14, PAP299, PSMA4 и PSA154 у 6 пациентов с ГР РПЖ. У трех из них отмечалось увеличение времени удвоения концентрации ПСА, и *in vitro* наблюдался прямой иммунный ответ против клеток, содержащих PSCA14, и против ПССА положительных клеток линии LNCaP. В другом исследовании вакцина, состоящая из зрелых ДК с PSCA14, была введена 6 пациентам химиорезистентной формой ГР РПЖ. Стабилизация заболевания отмечалась у 6 пациентов, у одного была зарегистрирована полная ремиссия. У всех отмечалось увеличение PSCA14-специфических ЦТЛ [19].

PTH-rp – фактор, который связывает рецепторы на остеобластах и вызывает формирование костной ткани. Его экспрессия повышена при РПЖ и других эпителиальных новообразованиях, считается, что он принимает участие в развитии костных метастазов [27]. Следовательно, он может быть многообещающим иммунотерапевтическим объектом у мужчин, страдающих РПЖ и костными метастазами. Четыре HLA-A2 эпитопа вызывают ответ опухолевых специфических ЦТЛ *in vitro*, а два из них – *in vivo* [28, 29].

Одно из достижений современного применения противорако-

вых вакцин – использование аутологичных АПК в качестве адъювантов для презентации опухолевых антигенов Т-клеткам пациента. АПК являются членами гепатопоэтического семейства, которые обладают уникальными способностями представлять антигены Т-клеткам. ДК – это разновидность АПК, которые эффективно представляют антиген, и они недавно начали использоваться в качестве средства доставки антигенов в лечении некоторых опухолей, таких как меланома и фолликулярная В-лимфома [30].

ДК с использованием мРНК успешно прошли преклинические испытания на животных [14, 31]. В клиническом исследовании с участием пациентов с метастатическим РПЖ (n = 20) вакцинация проводилась каждые три или шесть недель внутривенно и составляла 1×10^7 ДК, содержащих мРНК обратной транскриптазы теломеразы (hTERT) с или без мРНК лизосомсвязанного мембранного протеина-1 (LAMP). Вакцина оказалась способна индуцировать экспансию hTERT специфических ЦТЛ у 19 из 20 пациентов. Вакцины хорошо переносились. Вакцины вызывали CD8+ и CD4+ Т-клеточный ответ, однако, у пациентов получавших ДК, содержащие LAMP hTERT, hTERT-специфический CD4+ Т-клеточный ответ был более выраженным, чем у пациентов, получавших только hTERT (p=0,004). Более того, ЦТЛ, выделенные от пациентов, получавших LAMP и hTERT вакцину, подавляли опухолевые клетки более точно, чем ЦТЛ, выделенные от пациентов, получавших только hTERT. У пяти из шести пациентов отмечалось транзитное отсутствие ПСА-экспрессирующих циркулирующих опухолевых клеток. Кроме того, у 5-ти пациентов, которым провели 6 циклов терапии, было отмечено кратковременное улучшение времени удвоения ПСА.

В результате применения других вакцин отмечался сходный иммунный ответ, но при этом не было достигнуто клинически значимого результата. Была проведена фаза

I исследования применения аутологичных ДК, трансфицированных вирусными векторами, несущими мРНК ПСА у 13 пациентов [14]. Пациенты получали три различные дозы: 1, 3 или 5×10^7 ДК внутривенно (три цикла, каждые две недели) с добавлением 1×10^7 ДК введенных подкожно. При этом не было отмечено дозозависимой токсичности, и у всех пациентов был индуцирован ПСА-специфический Т-клетки. В этом небольшом исследовании было отмечено достоверное снижение уровня ПСА на порядок у 6 из 7, ответивших на лечение пациентов.

В другом исследовании пациентам вводились аутологичные ДК с рекомбинантной ПСА (дендритофаг-рPSA) [33]. В серии девяти инъекций (три недели, три каждые две недели, три каждый месяц) 24 пациента получили от $1,31 \times 10^8$ до $6,5 \times 10^8$ клеток. Ни у одного пациента не было зарегистрировано 50% снижения уровня ПСА, но транзитное снижение ПСА от 6 до 39% было отмечено у 11 пациентов. У 6 пациентов не было выявлено циркулирующих опухолевых клеток через 6 месяцев.

В нескольких работах оценивали эффективность добавления белка к ДК/АПК *ex vivo*. В некоторых исследованиях конца 90-х годов были показаны интересные клинические результаты применения простатспецифического мембранного антигена (ПСМА) [34]. В фазе II клинического исследования пациентам с метастатическим РПЖ (n = 28) вводились от $2,1 \times 10^7$ до $4,23 \times 10^7$ ДК с пептидом ПСМА [34]. У трех пациентов с метастатическим раком наблюдался частичный ответ на лечение в виде снижения уровня ПСА, при этом у двух из них было отмечено уменьшение костных проявлений заболевания. В другом исследовании у 19 из 62 пациентов (31%) был также отмечен клинически значимый ответ (на основании уровня ПСА и сканирования костей) [35]. В другом исследовании использовались зрелые ДК, презентующие ПСМА4 для лечения пациентов с ГР РПЖ. У 4 из 8 пациентов отмечался ПСМА4 зависимый

ЦТЛ ответ и транзитное снижение уровня ПСА [36]. Завершено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы (ClinicalTrials.gov:NCT00043212, NCT00005992) вакцины на основе ДК с ПСМА (DCVax, «Northwest Biotherapeutics», США) у больных ГР РПЖ, начатое в 2005 году [37].

Другая вакцина Sipuleucel-T (APC8015, Provenge®; «Dendreon», США) состоящая из аутологичных АПК с рекомбинантным фьюжн-белком простатической кислотной фосфатазы (PAP) (PA2024). PA2024 представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из человеческого PAP к которому через C-конец присоединен T-концом GM-CSF (гранулоцитарный фактор роста), который обеспечивает проникновение белка в ДК. В комбинированной фазе I/II (n = 12/19), у трех пациентов отмечалось 50%-ное и более снижение уровня ПСА, у еще трех пациентов уровень ПСА снизился на 25-49% [38]. Эта вакцина показала низкую токсичность. У 10 из 26 пациентов были обнаружены новые Т-клетки, специфичные для PAP. Более того, у пациентов с выраженным иммунным ответом к PAP отмечалась тенденция уменьшения количества случаев прогрессирования заболевания. У 20 пациентов с выраженным иммунным ответом среднее время до прогрессии составило 34 недели, по сравнению с 13 неделями у 11 пациентов, у которых не было иммунного ответа (p < 0,027). В другом исследовании Sipuleucel-T у пациентов с метастатическим раком (n = 21) был отмечен один полный ответ на лечение [39]. У этого пациента уровень ПСА снизился с 221 нг/мл до неопределяемых значений, на этом уровне оставался в течение 4 лет. Более того, у пациента отмечена полная регрессия метастатического поражения ретроперитонеальных и тазовых лимфоузлов. У двух пациентов отмечалось транзитное снижение уровня ПСА на 25-50%. Фаза III рандомизированного контролируемого исследования (NCT00065442, NCT01133704,

NCT00005947, NCT00849290) 127 пациентов с ГР РПЖ показала, что время до прогрессии в группе лечения не отличается значимо от группы плацебо (11,7 vs 10,0 мес., $p = 0,052$). Однако общая выживаемость в группе применения вакцины была значимо больше по сравнению с плацебо [40]. Также было показано, что 3-летняя выживаемость в группе применения вакцины составила 31,7%, тогда как в группе плацебо 23,0%.

Было установлено достоверное снижение риска смерти – в течение 3 лет было на 22% больше в группе получавших иммунотерапию против группы плацебо. В группе активной терапии было получено преимущество по медиане выживаемости 4,1 мес. по сравнению с плацебо (25,8 vs 21,7 мес., $p = 0,03$). выживаемости в групп [41, 1].

Таким образом, иммунотерапия с применением различных типов

вакцин является перспективным методом, который обязательно займет свое место в лечении РПЖ. С другой стороны, требуется проведение большего числа исследований, направленных на определение эффективности различных вакцин, а также поиск новых подходов, раковоспецифических молекул и адъювантов, которые бы позволили стимулировать выработку в организме человека опухолеспецифического иммунного ответа. ■

Ключевые слова: рак простаты, вакцина от рака простаты, противоопухолевая вакцинация, ПСА, MUC-1, PROSTVAC, PAP, PSCA, дендритофаг-rPSA, ПСМА, APC8015, Provenge®; Dendreon.

Keywords: prostate cancer, vaccination for prostate cancer, antitumor vaccine, PSA, MUC-1, PROSTVAC, PAP, PSCA, dendritofag-rPSA, PSMA, APC8015, Provenge®; Dendreon.

ЛИТЕРАТУРА

- Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W., Schellhammer P.F.; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer // *N. Engl. J. Med.*, 2010, Vol. 363, № 5. P. 411-422.
- Jones G.W., Mettlin C., Murphy G.P., Guinan P., Herr H.W., Hussey D.H., Chmiel J.S., Fremgen A.M., Clive R.E., Zuber-Ocwieja K.E. Patterns of care for carcinoma of the prostate gland; results of a national survey of 1984 and 1990 // *J. Am. Coll. Surg.* 1995. Vol. 180, № 5. P. 545-554.
- Hanks G.E., Krall J.M., Hanlon A.L., Asbell S.O., Pilepich M.V., Owen J.B. Patterns of care and RTOG studies in prostate cancer: long-term survival, hazard rate observations, and possibilities of cure // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994. Vol. 28, № 1. P. 39-45.
- Middleton R.G., Smith J.A.Jr., Melzer R.B., Hamilton P.E. Patient survival and local recurrence rate following radical prostatectomy for prostatic carcinoma // *J. Urol.* 1986. Vol. 136, № 2. P. 422-424.
- Walsh P.C., Partin A.W., Epstein J.I. Cancer control and quality of life following anatomic radical retropubic prostatectomy. Results at 10 years // *J. Urol.* 1994. Vol. 152, № 5, Pt 2. P. 1831-1836.
- Mitropoulos D., Kooi S., Rodriguez-Villanueva J., Platsoucas C.D. Characterization of fresh (uncultured) tumour-infiltrating lymphocytes (TIL) and TIL-derived T cell lines from patients with renal cell carcinoma // *Clin. Exp. Immunol.* 1994. Vol. 97, № 2. P. 321-327.
- Melder J.L., Whiteside T.L., Vujanovic N.L., Hiserodt J.C., Herberman R.B. A new approach to generating antitumor effectors for adoptive immunotherapy using human adherent lymphokine-activated killer cells. // *Cancer Res.* 1988. Vol. 48, № 12. P. 3461-3469.
- Topalian S.L., Solomon D., Avis F.P., Chang A.E., Freerksen D.L., Linehan W.M., Lotze M.T., Robertson C.N., Seipp C.A., Simon P. Immunotherapy of patients with advanced cancer using tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2: a pilot study // *J. Clin. Oncol.* 1988. Vol. 6, № 5. P. 839-853.
- Slovin S.F., Kelly W.K., Scher H.I. Immunological approaches for the treatment of prostate cancer // *Semin. Urol. Oncol.* 1998. Vol. 16. P. 53-59.
- Sanda M.G., Ayyagari S.R., Jaffee E.M., Epstein J.I., Clift S.L., Cohen L.K., Dranoff G., Pardoll D.M., Mulligan R.C., Simons J.W. Demonstration of a rational strategy for human prostate cancer gene therapy // *J. Urol.* 1994. Vol. 151, № 3. P. 622-628.
- Xue B.H., Zhang Y., Sosman J.A., Peace D.J. Induction of human cytotoxic T lymphocytes specific for prostate-specific antigen // *Prostate.* 1997. Vol. 30. P. 73-78.
- Perambakam S., Xue B.H., Sosman J.A., Peace D.J. Induction of Tc2 cells with specificity for prostate-specific antigen from patients with hormone-refractory prostate cancer // *Cancer Immunol Immunother.* 2002. Vol. 51. P. 263-270.
- Terasawa H., Tsang K.Y., Gulley J., Arlen P., Schlom J. Identification and characterization of a human agonist cytotoxic T lymphocyte epitope of human prostate-specific antigen // *Clin Cancer Res.* 2002. Vol. 8. P. 41-53.
- Heiser A., Coleman D., Dannull J., Yancey D., Maurice M.A., Lallas C.D., Dahm P., Niedzwiecki D., Gilboa E., Vieweg J. Autologous dendritic cells transfected with prostate-specific antigen RNA stimulate CTL responses against metastatic prostate tumors. // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109, № 3. P. 409-417.
- Correale P., Walmsley K., Zaremba S., Zhu M., Schlom J., Tsang K.Y. Generation of human cytolytic T lymphocyte lines directed against prostate-specific antigen (PSA) employing a PSA oligopeptide peptide // *J. Immunol.* 1998. Vol. 161, № 6. P. 3186-3194.
- Harada M., Kobayashi K., Matsueda S., Nakagawa M., Noguchi M., Itoh K. Prostate-specific antigen-derived epitopes capable of inducing cellular and humoral responses in HLA-A24+ prostate cancer patients // *Prostate.* 2003. Vol. 57. P. 152-159.
- Eder J.P., Kantoff P.W., Roper K., Xu G.X., Buble G.J., Boyden J., Gritz L., Mazzara G., Oh W.K., Arlen P., Tsang K.Y., Panicali D., Schlom J., Kufe D.W. A phase I trial of a recombinant vaccinia virus expressing prostate-specific antigen in advanced prostate cancer // *Clin Cancer Res.* 2000. Vol. 6, № 5. P. 1632-1638.
- Corman J.M., Sercarz E.E., Nanda N.K. Recognition of prostatespecific antigen peptide determinants by human CD4 and CD8 T cells // *Clin Exp Immunol.* 1998. Vol. 114. P. 166-172.
- Thomas-Kaskel A.K., Zeiser R., Jochim R., Robbel C., Schultze-Seemann W., Waller C.F., Veelken H. Vaccination of advanced prostate cancer patients with PSCA and PSA peptide-loaded dendritic cells induces DTH responses that correlate with superior overall survival // *Int J. Cancer.* 2006. Vol. 119, № 10. P. 2428-2434.
- Perambakam S., Hallmeyer S., Reddy S., Mahmud N., Bressler L., DeChristopher P., Mahmud D., Nunez R., Sosman J.A., Peace D.J. Induction of specific T cell immunity in patients with prostate cancer by vaccination with PSA146-154 peptide // *Cancer Immunol Immunother.* 2006. Vol. 55, № 9. P. 1033-1042.
- Hildenbrand B., Sauer B., Kalis O., Stoll C., Freudenberg M.A., Niedermann G., Giesler J.M., Jütner E., Peters J.H., Häring B., Leo R., Unger C., Azemar M. Immunotherapy of patients with hormone-refractory prostate carcinoma pretreated with interferon-gamma and vaccinated with autologous PSA-peptide loaded dendritic cells – a pilot study // *Prostate.* 2007. Vol. 67, № 5. P.500-508.
- Schellhammer P.F., Hershberg R.M. Immunotherapy with autologous antigen presenting cells for the treatment of androgen independent prostate cancer // *World J Urol.* 2005. Vol. 23. P.47-49.
- Gutman E.B., Sproul E.E., Gutman A.B. Significance of increased phosphatase activity of bone at the site of osteoblastic metastases secondary to carcinoma of the prostate gland // *Am J Cancer.* 1936. Vol. 28. P. 485.
- Gutman A.B., Gutman E.B. An 'acid' phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland // *J Clin Invest.* 1938. Vol. 17. P. 473-478.
- Fong L., Brockstedt D., Benike C., Breen J.K., Strang G., Ruegg C.L., Engleman E.G. Dendritic cell-based xenotransplant vaccination for prostate cancer immunotherapy // *J Immunol.* 2001. Vol. 167, № 12. P.7150-7156.
- McNeel D.G., Dunphy E.J., Davies J.G., Frye T.P., Johnson L.E., Staab M.J., Horvath D.L., Straus J., Alberti D., Marnocha R., Liu G., Eickhoff J.C., Wilding G. Safety and immunological efficacy of a DNA vaccine encoding prostatic acid phosphatase in patients with stage D0 prostate cancer // *J. Clin Oncol.* 2009. Vol. 27, № 25. P. 4047-4054.
- Guise T.A. Parathyroid hormone-related protein and bone metastases. // *Cancer.* 1997. Vol. 80. P. 1572-1580.
- Francini G., Scardino A., Kosmatopoulos K., Lemonnier F.A., Campoccia G., Sabatino M., Pozzessere D., Petrioli R., Lozzi L., Neri P., Fanetti G., Cusi M.G., Correale P. High-affinity HLA-A(*) 02.01 peptides from parathyroid hormone-related protein generate in vitro and in vivo antitumor CTL response without autoimmune side effects // *J Immunol.* 2002. Vol. 169, № 9. P. 4840-4849.
- Yao A., Harada M., Matsueda S., Ishihara Y., Shomura H., Takao Y., Noguchi M., Matsuo K., Hara I., Kamidono S., Itoh K. New epitope peptides derived from parathyroid hormone-related protein which have the capacity to induce prostate cancer-reactive cytotoxic T lymphocytes in HLA-A2+ prostate cancer patients // *Prostate.* 2005. Vol. 62, № 3. P. 233-242.
- Tjoa B.A., Murphy G.P. Development of dendritic-cell based prostate cancer vaccine // *Immunol Lett.* 2000. Vol. 74, № 1. P. 87-93.
- Boczkowski D., Nair S.K., Snyder D., Gilboa E. Dendritic cells pulsed with RNA are potent antigen-presenting cells in vitro and in vivo // *J Exp Med.* 1996. Vol. 184, № 2. P. 465-472.
- Su Z., Dannull J., Yang B.K., Dahm P., Coleman D., Yancey D., Sichi S., Niedzwiecki D., Boczkowski D., Gilboa E., Vieweg J. Telomerase mRNA-transfected dendritic cells stimulate antigen-specific CD8+ and CD4+ T cell responses in patients with metastatic prostate cancer // *J Immunol.* 2005. Vol. 174, № 6. P. 3798-3807.
- Barrou B., Benoit G., Ouldakci M., Cussenot O., Salcedo M., Agrawal S., Massicard S., Bercovici N., Ericson M.L., Thiounn N. Vaccination of prostatectomized prostate cancer patients in biochemical relapse, with autologous dendritic cells pulsed with recombinant human PSA // *Cancer Immunol Immunother.* 2004. Vol. 53, № 5. P. 453-460.
- Murphy G.P., Tjoa B.A., Simmons S.J., Rogers M.K., Kenny G.M., Jarisch J. Higher-dose and less frequent dendritic cell infusions with PSMA peptides in hormone-refractory metastatic prostate cancer patients // *Prostate.* 2000. Vol. 43, № 1. P. 59-62.
- Tjoa B.A., Simmons S.J., Elgamal A., Rogers M., Ragde H., Kenny G.M., Troychak M.J., Boynton A.L., Murphy G.P. Follow-up evaluation of a phase II prostate cancer vaccine trial // *Prostate.* 1999. Vol. 40, № 2. P. 125-129.
- Fuessel S., Meye A., Schmitz M., Zastrow S., Linné C., Richter K., Löbel B., Hakenberg O.W., Hoelig K., Rieber E.P., Wirth M.P. Vaccination of hormone-refractory prostate cancer patients with peptide cocktail-loaded dendritic cells: results of a phase I clinical trial // *Prostate.* 2006. Vol. 66, № 8. P. 811-812.
- Prostate cancer vaccine-Northwest Biotherapeutics: CaPvax, DC1/HRPC, DCVax-Prostate // *BioDrugs.* 2002. Vol. 16, № 3. P. 226-227.
- Small E.J., Fratesi P., Reese D.M., Strang G., Laus R., Peshwa M.V., Valone F.H. Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells // *J Clin Oncol.* 2000. Vol. 18, № 23. P. 3894-3903.
- Burch P.A., Croghan G.A., Gastineau D.A., Jones L.A., Kaur J.S., Kylstra J.W., Richardson R.L., Valone F.H., Vuk-Pavlovic S. Immunotherapy (APC8015, Provenge®) targeting prostatic acid phosphatase can induce durable remission of metastatic androgen-independent prostate cancer: A phase 2 trial // *Prostate.* 2004. Vol. 60, № 3. P. 197-204.
- Small E.J., Schellhammer P.F., Higano C.S., Redfern C.H., Nemunaitis J.J., Valone F.H., Verjee S.S., Jones L.A., Hershberg R.M. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer // *J Clin Oncol.* 2006. Vol. 24, № 19. P. 3089-3094.
- Higano C.S., Schellhammer P.F., Small E.J., Burch P.A., Nemunaitis J., Yuh L., Provost N., Frohlich M.W. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer // *Cancer.* 2009. Vol. 115, № 16. P. 3670-3679.

Маркеры опухолевого роста в диагностике рака почки

Tumor markers in kidney cancer diagnosing

O.B. Banyra, A.A. Stroy, A.V. Shulyak

In this review article we have analyzed the results of major contemporary investigations that concern kidney cancer biomarkers searching. Thanks to the new scientific achievements in fields of genetics, molecular biology, biochemistry and by using of novel diagnostic technologies it became possible to determine cancer-specific components concentrations in tissues and biological fluids.

Depending on the analyzing sample nature, may differentiate three groups of potential tumor markers in kidney cancer detecting and diagnosing: 1) tissue-based markers; 2) blood-based markers; 3) urine markers. Based on the utility of markers, it may be easiest to divide them on the following categories: 1) early detection markers; 2) diagnostic markers; 3) prognostic markers; 4) predictive markers. The proved value in kidney cancer diagnosing belongs to tissue-based markers (VEGF, HIF-1 alpha, miR, Survivin, mTOR, CAIX, PTEN, caveolin-1) and to blood-based markers (VEGF, CAIX, miR). MiR profiling demonstrates high specificity and makes enable to diagnose primary tumor, presence of metastatic lesions, to determine histologic type of kidney cancer as before surgery or in postoperative period.

Blood-based markers appear to be the most useful among the all due to simplicity of analyzing process. Most presented clinical markers need further clinical validation, especially in prospective studies. The search of universal early detection kidney cancer biomarker continues.

О.Б. Баньра, А.А. Строй, А.В. Шуляк

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

После выяснения составляющих канцерогенеза рака почки (renal cell carcinoma, RCC) [1], систематизации его механизмов и путей медикаментозного воздействия [2], естественным является ожидание изменений концентраций компонентов, ответственных за процессы опухолевого роста в тканях опухоли и биологических средах организма. Благодаря последним достижениям в областях генетики, молекулярной биологии, биохимии, а также появлению новейших диагностических методик, стало возможным определять содержание канцер-специфических субстратов в исследуемых образцах, полученных у пациента. Поэтому, в настоящее время в мире широко проводятся исследования, целью которых является определение диагностической ценности определенных маркеров канцерогенеза. Принципиален характер необходимого материала, в котором определяется наличие каждого субстрата (маркера). В зависимости от анализируемого материала, различают следующие группы потенциальных диагностических маркеров RCC:

а) **тканевые маркеры** (ген VHL, VEGF, HIF-1-alpha, miR, Survivin, mTOR, CAIX, PTEN, тирозинкиназы Akt и S6, гены EMCN, NOS3, CCL5 и CXCL9, caveolin-1 и др.);

б) **маркеры крови** (VEGF, CAIX, miR);

в) **маркеры мочи** (NMP-22).

Концентрации VEGF, miR и CAIX возможно определять как в образцах исследуемых тканей, так и в крови пациентов.

Недавно опубликованы научные работы, в которых демонстрируется прогностическая ценность отдельной группы маркеров RCC, не требующих забора диагностического материала у пациента – так называемых функциональных физиологических биомаркеров. К ним относятся ассоциированная с терапией гипертензия (*treatment-associated hypertension, HTN*) и индекс массы тела (*body-mass index, BMI*). Ассоциированная с терапией гипертензия на фоне лечения сунитинибом или комбинацией бевацизумаб + интерферон коррелирует с медианами выживаемости без прогрессии и общей выживаемости, а наличие HTN считается благоприятным прогностическим признаком [3, 4]. У пациентов с избыточным весом и индексом массы тела большим, чем 30 кг/м², на фоне VEGF-нацеленной таргетной терапии медиана общей выживаемости значительно выше, чем у пациентов без лишнего веса на фоне той же терапии: 32,5 мес. и 20,6 мес. соответственно [5].

Наибольшая доказанная ценность в диагностике присущих для RCC изменений принадлежит тканевым маркерам и маркерам крови.

Li M. и Rathmell W.K. в 2011 г. предложили следующую классификацию биомаркеров RCC, в зависи-

мости от цели их применения [6]:

а) **биомаркеры раннего выявления** – позволяют осуществлять скрининг пациентов на наличие у них RCC;

б) **диагностические биомаркеры** – позволяют подтвердить либо исключить диагноз RCC, а также определить его гистологический тип;

в) **прогностические биомаркеры** – позволяют выявить определенные признаки, которые коррелируют с особенностями клинического течения RCC и/или клиническим прогнозом;

г) **биомаркеры предсказания** – позволяют предсказать уровень терапевтического ответа на лечение и осуществлять мониторинг эффективности медикаментозной терапии RCC.

В нашей статье рассмотрены основные возможные маркеры рака почки, особое внимание уделено маркерам крови, учитывая относительную простоту технологий их определения и потенциальную возможность использования представителей этой группы для скрининга RCC.

ТКАНЕВЫЕ МАРКЕРЫ

Исследования демонстрируют, что врожденные либо приобретенные мутации гена Вилльямс-Линдау (VHL) присутствуют примерно у 90% пациентов со спорадическим светлоклеточным раком почки (ccRCC) [7]. Однако, аберрации VHL свидетельствуют исключительно о высокой вероятности возникновения ccRCC и не могут считаться биомаркерами раннего выявления либо предсказания эффективности таргетной терапии. Так, Gad S. и соавт. в 2007 г., анализируя течение метастатического ccRCC у 13 пациентов на фоне приема акситиниба не выявили корреляцию между степенью мутаций гена VHL и уровнем терапевтического ответа на лечение препаратом [8]. Похожее по дизайну исследование было про-

ведено Hutson T.E. и соавт. В 2008 г. у 78 пациентов не была установлена корреляция между степенью мутаций гена VHL и успешностью терапии пазопанибом [9].

Хемокиновый рецептор CXCR4

Мутации гена VHL значительно повышают транскрипцию генов и рецепторов, синтез которых зависит от экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора-1- α (HIF-1- α). Среди множества адгезивных клеточных рецепторов, которые принимают участие в канцерогенезе ccRCC, хемокиновому рецептору CXCR4 принадлежит ключевая роль в процессах проникновения клеток опухоли сквозь межтканевые барьеры. Этот рецептор обеспечивает способность раковых клеток к миграции в другие органы, а также дальнейшее развитие метастазов. Уровень экспрессии CXCR4 коррелирует с распространенностью опухолевого процесса при ccRCC [10].

Аберрации гена VHL всегда сопровождаются повышением экспрессии CXCR4, а стойкое повышение уровня экспрессии этого рецептора считается признаком неблагоприятного течения ccRCC [11].

Сурвивин (Survivin)

Дерегуляция апоптоза является отличительной особенностью канцерогенеза. Survivin (baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-containing 5 or BIRC5) – представитель семейства протеинов-ингибиторов апоптоза обладает способностью контролировать митотическую прогрессию и индуцировать изменения в экспрессии генов, ответственных за инвазивную способность клеток опухоли. Survivin селективно экспрессируется во время эмбриогенеза и дальнейшего развития новорожденного. По прекращению нормального, генетически запрограммированного развития организма он практически не определяется в норме, либо экспрессирован

в крайне низких концентрациях в нормальных тканях здорового человека. В то же время гиперэкспрессия сурвивина отмечается при карциноме уротелия [12], раке предстательной железы [13], всех стадиях рака почки [14]. Более высокие уровни экспрессии сурвивина ассоциируются с низшей дифференциацией раковых клеток, агрессивным течением заболевания и меньшей выживаемостью при ccRCC. В случаях гиперэкспрессии сурвивина при локализованных формах ccRCC прогноз неблагоприятный [15]. Таким образом, экспрессия сурвивина может рассматриваться, как прогностический маркер развития ccRCC.

PTEN

PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) – белок-супрессор опухолевого роста, кодируемый геном-супрессором канцерогенеза 10q233/PTEN. В отличие от мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR), фосфатаза PTEN регулирует mTOR-путь благодаря ингибции фосфорилирования тирозинкиназы Akt в PI3K (останавливает процесс трансформации Akt \rightarrow PI3K) [16]. Снижение уровней PTEN наблюдается при процессах канцерогенеза и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при RCC. Более высокая экспрессия PTEN наблюдается в начальных стадиях рака почки, при его локализованных формах. Поначалу высокие уровни PTEN считались признаком благоприятного прогноза заболевания [17], однако недавние масштабные исследования Figlin R.A. и Yousiff T.A. не обнаружили корреляцию между экспрессией PTEN в ткани опухоли и уровнем терапевтического ответа на медикаментозное лечение, а также показателями выживаемости [18, 19].

Тирозинкиназы Akt и S6K

Тирозинкиназа Akt – составляющая mTOR-пути, которая регулирует клеточный рост и выживаемость

мость благодаря своей способности к фосфорилированию ряда внутриклеточных молекул, среди которых и непосредственно mTOR. Более высокая экспрессия фосфорилированной Akt (pAkt) в клеточных ядрах первичной опухоли считается показателем благоприятного прогноза, а высокая экспрессия этой тирозинкиназы в цитоплазме клеток опухоли – наоборот, неблагоприятный прогностический признак [17]. Следует отметить, что недавняя работа Youssif T.A. и соавт. (2010 г.) демонстрирует отсутствие прогностической ценности определения экспрессии pAkt в случаях метастатических форм RCC, в отличие от доказанной информативности использования этого тканевого маркера при локализованных формах рака почки [19].

Другая составляющая mTOR-пути – тирозинкиназа S6K. Активированный mTOR фосфорилирует S6K, превращая ее в фосфорилированную форму pS6K, которая обеспечивает инициацию трансляции протеинов внутри клетки. Экспрессия pS6K коррелирует со степенью ядерной атипии в клетках опухоли, стадией заболевания, наличием метастазов и канцер-специфической выживаемостью. Исследуя уровни pAkt и pS6K в образцах опухоли у 20 пациентов, которым проводилась терапия темсиrolimusом, Cho D. и соавт. в 2007 г. подытожили, что обе эти фосфорилированные тирозинкиназы можно считать биомаркерами предсказания эффективности mTOR-направленной терапии [20].

Кавеолин-1 (Caveolin-1)

Caveolin-1, кавеолин-1 – составляющая кавеол – структурных компонентов клеточных мембран, ответственных за процессы клеточной адгезии, роста и выживаемости. Экспрессия кавеолина-1 ассоциирована с неблагоприятным прогнозом при раке предстательной железы, пищевода, легких, молочной железы [21]. В 86,4% случаев ссRCC уровни

кавеолина в тканях опухоли повышены, в то время, как его гиперэкспрессия наблюдается только в 5% папиллярного и хромофобного рака почки. Одновременное повышение уровней кавеолина и составляющих Akt/mTOR-пути свидетельствует о неблагоприятном прогнозе ссRCC (HR: 2,13; $p < 0,001$) [22].

Экспрессия генов в ткани опухоли

Изучение профиля экспрессии генов при опухолях различной локализации демонстрирует взаимосвязь между экспрессией определенных генов и показателями выживаемости. Уже известно о корреляции экспрессии генов ER, PR и HER2, которая определяется с помощью иммуногистохимических методов с прогнозом течения рака молочной железы. С учетом показателей экспрессии указанных генов разработаны прогностические модели для этой формы рака [23].

Масштабное исследование по профилированию экспрессии генов при локализованном ссRCC проведено Rini B.I. и соавт. в 2010 г. Исследователи сравнивали экспрессию 732 генов в каждом из 931 образцов опухолей и промежуток без рецидивов заболевания (*recurrence-free interval, RFI*) – промежуток времени между нефректомией по поводу ссRCC до первого рецидива заболевания, либо до *exitus lethalis*, обусловленного ссRCC. Медиана продолжительности наблюдения составляла 5,6 лет. Исследованию присуща 80% достоверность со статистической ошибкой (*hazard ratio, HR*) $\geq 1,3$. С использованием мультивариантного анализа авторами установлено, что уровни экспрессии 16 генов коррелируют с RFI (HR = 0,68-0,80). Характерно, что повышение экспрессии генов, задействованных в процессах ангиогенеза (EMCN та NOS3) и генов, ответственных за иммунный статус (CCL5 та CXCL9), ассоциируется с низким риском рецидива заболева-

ния. Уровень статистической ошибки в представленном исследовании не отличался от уровней ошибок в исследованиях с определением других диагностических маркеров, например ER и HER2 при раке молочной железы. Авторами сделан вывод о том, что полученные результаты позволяют надеяться на успешное создание мультигенного алгоритма для прогнозирования вероятности рецидивирования ссRCC [24].

МАРКЕРЫ КРОВИ

VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста)

Уровни VEGF в плазме крови напрямую коррелируют с уровнями экспрессии VEGF в тканях ($p = 0,01$). Важным является также тот факт, что уровни VEGF сыворотки крови коррелируют с клинической стадией ссRCC, и степенью ядерной атипии по шкале Fuhrman, сосудистой инвазией ($p = 0,03$), размерами опухоли ($p = 0,01$) и выживаемостью [25]. Так, в исследовании, проведенном Negrier S. в 2004 г. изучалась взаимосвязь между выживаемостью 302 пациентов с метастатическим RCC после хирургического лечения и уровнями VEGF в сыворотке крови. Доказано, что исходные уровни VEGF определяют выживаемость без прогрессии (HR: 1,19; $p < 0,01$) и общую выживаемость (HR: 1,39; $p < 0,01$) у пациентов после хирургического лечения метастатического RCC [26]. Однако, по мнению предыдущих исследователей, а также Schips L. (2007 г.), уровни VEGF не могут считаться независимыми прогностическими показателями прогрессии RCC [27]. Вероятнее всего, этот вывод обусловлен техническими особенностями определения уровней VEGF и их калькуляции. Известно, что уровни VEGF в плазме и сыворотке крови отли-

чаются: они выше при определении в сыворотке крови [28]. Также известно, что VEGF в норме в высоких концентрациях присутствует в тромбоцитах, поэтому во время лизиса тромбоцитов возрастает концентрация VEGF сыворотки за счет тромбоцитарного компонента. Ввиду этого скрупулезное определение нетромбоцитарного VEGF, специфического для процессов ангиогенеза опухолей, осложнено.

В настоящее время продолжают исследования NCT00930345 и NCT00538772, целью которых является определение диагностической ценности измерения концентраций VEGF в крови, как прогностического маркера в таргетной терапии различными препаратами.

Уже известны результаты некоторых исследований со сходной конечной целью. Так, результаты II фазы клинических исследований по определению уровней VEGF и его растворимых форм (sVEGF-2, sVEGF-3) в плазме крови пациентов с метастатическим RCC на фоне терапии сунитинибом демонстрируют, что у пациентов с положительным терапевтическим ответом на проводимое лечение существенно понижаются уровни указанных маркеров в крови по сравнению с теми пациентами, у которых наблюдается лишь стабилизация течения заболевания или вообще отсутствие терапевтического эффекта ($p < 0,05$ для каждой из групп) [29].

В похожем по дизайну исследовании отмечено: если на фоне лечения пазопанибом пациентов с метастатическим RCC на 14-й день понижается уровень sVEGF-2 плазмы крови, это является признаком более благоприятного прогноза и тенденции к возрастанию медианы выживаемости без прогрессии заболевания [30]. В то же время, изменение концентраций VEGF и sVEGF-2 в плазме крови не может считаться биомаркером предсказания эффективности лечения RCC сорафенибом [31].

Углеродная ангидраза IX (Carbonic anhydrase IX gene, CAIX)

Углеродная ангидраза IX (CAIX) – локализованный на поверхности клетки рецептор-регулятор внутриклеточного pH. Также CAIX принимает участие в процессах клеточной пролиферации, канцерогенеза и опухолевой прогрессии. Высокие концентрации CAIX в крови свидетельствуют о наличии светлоклеточного RCC с достоверностью 86% ($p = 0,001$) [32]. Присутствует корреляция экспрессии CAIX со стадией опухоли и степенью клеточной атипичности [33], с вероятностью рецидивирования опухоли [34] и летальностью [35]. Результаты исследований Atkins M. (2005 г.) демонстрируют, что уровень экспрессии CAIX может считаться биомаркером предсказания эффективности лечения интерлейкином-2 [36].

Дальнейшие исследования Genega E.M. и соавт. (2010 г.) показали, что CAIX может считаться независимым прогностическим биомаркером RCC [37].

В настоящее время продолжается клиническое исследование SELECT, цель которого – на основании анализа статистически значимого количества случаев определить реальную ценность CAIX, как биомаркера предсказания успешности медикаментозной терапии у пациентов с метастатическим RCC.


Микро-РНК (Micro RNA, miRNA, miR)

Micro RNA (micro ribonucleic acid, miRNA, miR) – микрорибонуклеиновая кислота – короткие молекулы рибонуклеиновой кислоты, присутствующие в клетках эукариотов и состоящие в среднем из 22 (18-25) нуклеотидов. Геном человека способен кодировать более 1000 miR, которые нацелены на около 60% генов, присутствующих в человеческом организме. Функцией

miR является посттрансляционная регуляция протеинов, осуществляемая путем угнетения их трансляции либо супрессией генов-мишеней. В последние годы появились публикации, которые подтверждают способность miR не только к угнетению, но и к стимулированию синтеза протеинов путем активирования процессов транскрипции и трансляции. В норме в различных тканях организма экспрессированы определенные miR, в зависимости от функции ткани и состояния ее клеток. При патологических изменениях структуры тканей, спектр экспрессии miR меняется. Определять концентрации miR можно как в образцах тканей, так и в биологических жидкостях организма (кровь, моча).

Аберрантная экспрессия miR возникает при патологических состояниях (заболевания сердечно-сосудистой системы, шизофрения, опухоли и др.). Считается, что определенные виды miR, являются составляющими системы самозащиты организма от возникновения опухолей. В то же время доказано, что существуют виды miR которым присуща проонкогенная активность и которые, наоборот, способствуют канцерогенезу в тканях, в том числе и в почечной паренхиме, благодаря своему участию в регулировании пролиферации раковых клеток, их апоптоза, инвазии, а также за счет участия в обеспечении процессов ангиогенеза [38].

Исследования Neal C.S. и соавт. (2010 г.) демонстрируют, что экспрессия тех miR, которые задействованы в процессах канцерогенеза рака почки, зависима от функции гена VHL [39]. Также доказано влияние тканевой гипоксии на экспрессию miR-210 [40], miR-199a-5p и miR-135a [41], miR-449a/b [42], miR-210, miR-155 и miR-21 [43].

Изучение уровней экспрессии определенных видов miR при различных формах рака и возможности создания препаратов, 

нацеленных на miR-звено канцерогенеза, интенсивно исследуется в настоящее время. Некоторые результаты уже обнародованы и активно используются в практической деятельности. Изучение профиля miR используется при определении склонности хронической лейкемии как к доброкачественному, так и к агрессивному злокачественному течению [44].

Продолжаются исследования по определению ценности miR в диагностике ранних форм колоректального рака. К преимуществам этого метода диагностики можно отнести неинвазивность, незначительное количество крови, необходимой для исследования (менее 1,0 мл), относительно низкую себестоимость, возможность формировать по результатам тестирования группы пациентов с высокой вероятностью наличия рака кишечника с последующей тщательной колоноскопией для определения локализации опухоли [45].

Учитывая тот факт, что диагностическая ценность определения экспрессии miR при указанных формах рака уже доказана, очевидно, что следует ожидать стойких изменений концентраций определенных miR и при раке почки. В 2008 г. Nakada S. и соавт. после изучения уровней экспрессии основных 470 miR констатировали, что при светлоклеточном раке почки экспрессия 43 miR у пациентов с ccRCC отличалась от таковой у здоровых исследуемых. Среди этих aberrантно экспрессированных 43 miR концентрации 37 были понижены, а концентрации 6 – наоборот, повышены по сравнению с нормой. Отмечено, что наибольшее изменение концентраций при ccRCC характерно для miR-141 и miR-200c [46].

Следует отметить, что уже доказано влияние miR-200c на экспрессию VEGF, которая определяет процессы ангиогенеза опухоли. При снижении экспрессии miR-200c, концентрации VEGF в ткани воз-

растают, что стимулирует развитие сосудистой сети опухоли. Похожая антикорреляция наблюдается между экспрессией miR-141 и концентрацией онкогена SEMA6A [43].

Fedra Gottardo и соавт. в 2007 г. исследовали экспрессию 245 miR у пациентов с опухолями почек. В общем исследовалась экспрессия miR в тканях почек у 27 пациентов, среди них у 20 пациентов уже был диагностирован RCC, у 4-х – присутствовали доброкачественные опухоли почек, у 3-х – патология со стороны почечной паренхимы отсутствовала. Для определения концентраций miR использовалась разработанная авторами методика гибридизации на олигонуклеотидном микрочипе с последующим miR-профилированием. Микрочипы содержали 368 проб в трех экземплярах, что позволяло определить экспрессию 245 miR. Результатом исследования считается факт установления существенных отличий в экспрессии miR-28, miR-185, miR-27 в образцах опухолей почки по сравнению с образцами здоровой паренхимы и доброкачественными опухолями ($p < 0,05$) [47].

Onrei Slaby и соавт. в 2010 г. обнародовали результаты своих исследований, основным результатом которых является утверждение о диагностической ценности miR-106b, как потенциального маркера, позволяющего диагностировать появление ранних метастазов после нефрэктомии у пациентов с RCC. Были исследованы образцы опухолей у 38 пациентов и 10 образцов здоровых почек. Отмечено, что уровни miR-210 в тканях опухоли повышены в 60 раз по сравнению с здоровой тканью почечной паренхимы, а уровни miR-141 – наоборот, понижены в 15 раз. У пациентов, у которых после нефрэктомии развились метастазы, отмечено снижение экспрессии miR-155, miR-106a и miR-106b в образцах крови, однако только изменениям концентрации miR-106b присуща статистическая достоверность ($p =$

0,03). С использованием методики Каплан-Мейера была установлена связь между концентрацией miR-106b в крови и наличием метастазов RCC ($p = 0,032$). В то же время, связь между наличием метастазов и концентрациями miR-155, miR-106a, miR-200b и miR-200c по данным авторов отсутствует [48].

Youssef Y.M. и соавт. в 2011 г., основываясь на изучении miR-профиля у 94 пациентов, разработали оригинальную четырехэтапную методику диагностики RCC с последующим определением гистологического вида опухоли [49]. Указанная методика позволяет со специфичностью 97% дифференцировать рак почки от здоровой почечной ткани. При дальнейшем установлении гистологического вида RCC специфичность выявления светлоклеточного (ccRCC) составляет 100%, папиллярного RCC (pRCC) – 97%. С точностью до 100% удается дифференцировать наличие у пациента доброкачественной онкоцитомы почки от хромофобного RCC (chRCC).

Суть предложенной диагностической методики состоит в оценке соотношений концентраций определенных miR у каждого пациента. В зависимости от соотношений концентраций miR в нескольких парах (определяется, концентрация какой из двух miR в паре выше), и принимается диагностическое заключение о наличии либо отсутствии у пациента опухоли почки.

Схематически поэтапная диагностика RCC по методике Youssef Y.M. и соавт. изображена на рисунке 1.

На первом этапе, после анализа соотношений концентраций в каждой из шести пар miR происходит принципиальная дифференциация пациентов с опухолями почек (ccRCC, pRCC, chRCC, онкоцитомы) от пациентов, у которых новообразование в паренхиме почек отсутствуют. Проводится сравнительная характеристика стандартных шести пар miR. Опытным путем предвари-

тельно было установлено, что в образцах нормальной почечной ткани преобладают следующие соотношения концентраций miR:

miR 200c > miR 222;
miR 194 > miR 15b;
miR 324-5p > miR 34a;
miR 500 > miR 425;
miR 10b > miR 28-3p;
miR 532-5p > miR 93.

Поэтому, для достоверного анализа состояния почечной паренхимы определяются соотношения miR во всех шести парах, и, если большинство указанных соотношений сохранено, констатируется отсутствие опухолевых изменений в паренхиме почек. И наоборот, если в большинстве из этих шести пар miR указанные соотношения нарушены, диагностируется наличие опухоли.

Второй этап диагностики позволяет со специфичностью 100% отдифференцировать светлоклеточный рак почки от группы опухолей, в которую включены папиллярный рак, хромофобный рак и онкоцитомы. Для сравнительной оценки на этом и каждом последующем этапах используются уже другие, стандартные для каждого этапа, пары miR.

На третьем этапе происходит разделение испытуемых образцов на те, которые по данным miR-профилирования соответствуют папиллярному RCC и на группу образцов с молекулярными характеристиками, присущими хромофобному RCC и онкоцитоме.

И, наконец, если на втором и третьем этапах не был установлен гистологический вид RCC, происходит последний, **четвертый этап** диагностики, во время которого хромофобный RCC дифференцируется от онкоцитомы.

Анализируя молекулярные составляющие различных гистологических видов RCC и онкоцитомы, авторы пришли к выводу, что развитие светлоклеточного рака почки

по своим механизмам и задействованным компонентам сходно с папиллярным раком, а особенности развития и молекулярные характеристики хромофобного RCC близки к онкоцитоме.

Диагностическая ценность маркера, безусловно, зависит от его специфичности. Также важным в выборе маркера является вид биологической среды, в которой он экспрессирован, и которую удобно забирать у пациента во время диагностических манипуляций. Очевидно, что маркеры крови обладают преимуществом по сравнению с тканевыми маркерами, поскольку технически намного проще произвести у пациента забор крови, нежели осуществлять прицельную биопсию опухоли, необходимую для получения образца исследуемой ткани, с задействованием специально обученного персонала и обязательной анестезией пациента. Недостатками тканевых маркеров также можно считать невозможность широкого их использования для скрининга RCC и относительно невысокую вероятность получения биоптата именно с участка опухоли при исследовании новообразований почек размерами до 4 см в диаметре, не превышающую 80% [50], что отрицательно влияет на достоверность диагностического поиска.

Выводы

1. Учитывая результаты представленных исследований, представляется возможным и необходимым использование биомаркеров в ранней диагностике рака почки, а также его метастазов.
2. Ввиду неинвазивности и объективности, маркерам крови присуща наибольшая практическая ценность.
3. Уровни VEGF сыворотки крови коррелируют с клинической ста-

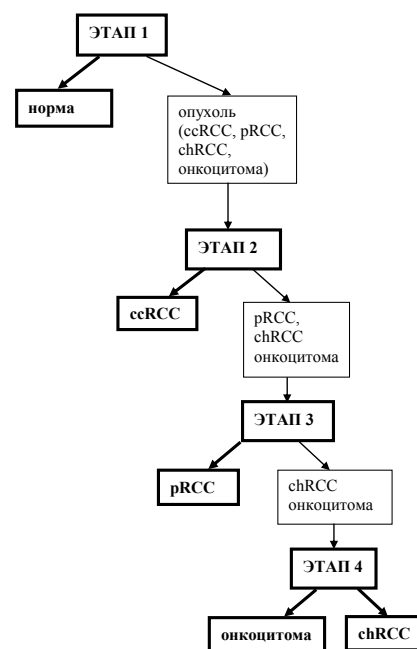


Рисунок 1. Схема поэтапной диагностики и определения гистологического вида RCC по методике Youssef Y.M. и соавт. (2011 г.)

дией ccRCC, степени ядерной атипичности по шкале Fuhrman, сосудистой инвазией, размерами опухоли и выживаемостью.

4. Присутствует корреляция экспрессии CAIX со стадией рака почки и степенью клеточной атипичности, с вероятностью рецидивирования опухоли и летальностью. CAIX может рассматриваться, как вероятный независимый прогностический биомаркер RCC.

5. MiR-профилированию присущи высокая специфичность в диагностике RCC, в определении его гистологического вида и детекции ранних метастазов после нефрэктомии.

Итак, поиск универсального диагностического маркера RCC продолжается. Для определения истинной ценности каждого из экспериментальных маркеров необходимо проведение дополнительных исследований с вовлечением большего количества пациентов. ■

Ключевые слова: рак почки, маркеры опухолевого роста, тканевые биомаркеры, маркеры крови, маркеры мочи, биомаркеры раннего выявления, диагностические биомаркеры, биомаркеры предсказания.

Keywords: kidney cancer, tumor markers, tissue-based biomarkers, blood-based markers, urine markers, early detection biomarkers, diagnostic biomarkers, prognostic biomarkers, predictive markers.

ЛИТЕРАТУРА

- Rini B., Small E. Biology and Clinical Development of Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma // *Journal of Clinical Oncology*, 2005; Vol. 23 (5): P. 1028-1043.
- Баныра О.Б., Шуляк А.В., Ингибиция ангиогенеза в лечении рака почки: механизмы, особенности и перспективы // *Экспериментальная и клиническая урология*, 2011; Т.1: С. 59-68.
- Rini B.I., Cohen D.P., Lu D., et al. Hypertension (HTN) as a biomarker of efficacy in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with sunitinib 2010 Genitourinary Cancers Symposium // 2010, abstr 312.
- Harzstark A.L., Halabi S., Stadler W.M., et al. Hypertension is associated with clinical outcome for patients(pts) with metastatic renal cell carcinoma (RCC) treated with interferon and bevacizumab on CALGB 90206. 2010 Genitourinary Cancer Symposium // 2010, abstr. 351.
- Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C.K., et al. The impact of body mass index (BMI) and body surface area (BSA) on treatment outcome to vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: Results from a large international collaboration // *J Clin Oncol*. 2010; 28:15s (suppl; abstr. 4524).
- Li M. and Rathmell W.K. The Current Status of Biomarkers for Renal Cell Carcinoma // 2011, P. 153-157 available at: <http://www.asco.org/ASCOv2/Home/Education>.
- Brauch H., Weirich G., Brieger J., Glavac D., Rödl H., Eichinger M., Feurer M., Weidt E., Puranakanittha C., Neuhaus C., Pomer S., Brenner W., Schirmacher P., Störkel S., Rotter M., Masera A., Gugeler N., Decker H.J. VHL alterations in human clear cell renal cell carcinoma: association with advanced tumor stage and a novel hot spot mutation // *Cancer Res*. 2000 Apr 1;60(7):1942-8.
- Gad S., Sultan-Amar V., Meric J., et al. Somatic von Hippel-Lindau (VHL) gene analysis and clinical outcome under antiangiogenic treatment in metastatic renal cell carcinoma: Preliminary results // *Targeted Oncol*. 2007; 2:3-6.
- Hutson T.E., Davis I.D., Macheils J.H., et al. Biomarker analysis and final efficacy and safety results of a phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW786034), a multikinase angiogenesis inhibitor // *J Clin Oncol*. 2008; 26:15s (suppl; abstr 5046).
- Wehler Th.C., Graf C., Biesterfeld S. et al. Strong expression of chemokine receptor CXCR4 by renal cell carcinoma correlates with advanced disease // *Journal of Oncology*, 2008, Vol. 1. Hindawi Publishing Corporation, Sep. 29, 2008.
- D'Alterio C., Cindolo L., Portella L., Polimeno M., Consales C., Riccio A., Cioffi M., Franco R., Chiodini P., Carteni G., Mironi V., Longo N., Marra L., Perdonà S., Claudio L., Mascolo M., Staibano S., Falsaperla M., Puglisi M., Martignoni G., Ficarra V., Castello G., Scala S. Differential role of CD133 and CXCR4 in renal cell carcinoma // *Cell Cycle*. 2010 Nov 15;9(22):4492-4500.
- Shariat S., Karakiewicz P., Godoy G. et al. Survivin as a prognostic marker for urothelial carcinoma of the bladder: a multicenter external validation study // *Clinical Cancer Research*. 2009; 15(22):7012-9.
- Shariat S., Lotan Y., Saboorian H. et al. Survivin expression is associated with features of biologically aggressive prostate carcinoma // *Cancer*. 2004; 100(4):751-7.
- Mahotka C., Krieg T., Krieg A. et al. Distinct in vivo expression patterns of survivin splice variants in renal cell carcinomas // *Int J Cancer*. 2002 Jul 1; 100(1):30-6.
- Zamparese R., Pannone G., Santoro A. et al. Survivin expression in renal cell carcinoma // *Cancer Invest*. 2008 Nov 1; 26(9):929-35.
- Velickovic M., Delahunt B., McIver B., Grebe S.K.G. Intragenic PTEN/MMAC1 loss of heterozygosity in conventional (clear-cell) renal cell carcinoma is associated with poor patient prognosis // *Mod Pathol*. 2002 May 1; 15(5): 479-85
- Pantuck A.J., Seligson D.B., Klatte T., et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: Implications for molecular patient selection for targeted therapy // *Cancer*. 2007; 109: 2257-2267.
- Figlin R.A., de Souza P., McDermott D. et al. Analysis of PTEN and HIF-1alpha and correlation with efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus versus interferon-alpha // *Cancer*. 2009; 115: 3651-3660.
- Youssef T.A., Fahmy M.A., Koumakpayi I.H., et al. The mammalian target of rapamycin pathway is widely activated without PTEN deletion in renal cell carcinoma metastases // *Cancer*. 2010; 117: 290-300.
- Cho D., Signoretti S., Dabora S. et al. Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma // *Clin Genitourin Cancer*. 2007; 5: 379-385.
- Hehlhans S., Cordes N. Caveolin-1: an essential modulator of cancer cell radio- and chemoresistance // *Am J Cancer Res* 2011; 1(4): 521-530.
- Campbell L., Jasani B., Edwards K., Gumbleton M., Griffiths D.F.R. Combined expression of caveolin-1 and an activated AKT/mTOR pathway predicts reduced disease-free survival in clinically confined renal cell carcinoma // *Br J Cancer*. 2008 Mar 11; 98(5): 931-40.
- Parisi F., González A.M., Nadler Y., Camp R.L., Rimm D.L., Kluger H.M. and Kluger Y. Benefits of biomarker selection and clinico-pathological covariate inclusion in breast cancer prognostic models // *Breast Cancer Res*. 2010; 12(5): R66. Published online 2010 September 1. doi:10.1186/bcr2633.
- Rini B.I., Zhou M., Aydin H., et al. Identification of prognostic genomic markers in patients with localized clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) // *J Clin Oncol*. 2010; 28:15s (suppl; abstr. 4501).
- Rioux-Leclercq N., Fergelot P., Zerrouki S., et al. Plasma level and tissue expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma: a prospective study of 50 cases // *Hum Pathol*. 2007 Oct 1; 38(10):1489-95.
- Negrier S., Perol D., Menetrier-Caux C., et al. Interleukin-6, interleukin-10, and vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: prognostic value of interleukin-6 from the Groupe Français d'Immunotherapie // *J Clin Oncol*. 2004 Jun 15; 22(12): 2371-8.
- Schips L., Dalpiaz O., Lipsky K., et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and endostatin in renal cell carcinoma patients compared to a control group // *Eur Urol*. 2007 Jan 1; 51(1):168-73; discussion 74.
- Shariat S., Anwuri V., Lamb D., et al. Association of preoperative plasma levels of vascular endothelial growth factor and soluble vascular cell adhesion molecule-1 with lymph node status and biochemical progression after radical prostatectomy // *J Clin Oncol*. 2004; 22(9):1655-63.
- Deprimo S.E., Bello C.L., Smeraglia J., et al. Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Modulation of VEGF and VEGF-related proteins // *J Transl Med*. 2007; 5:32.
- Hutson T.E., Davis I.D., Macheils J.H., et al. Biomarker analysis and final efficacy and safety results of a phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW786034), a multikinase angiogenesis inhibitor // *J Clin Oncol*. 2008; 26: 15s (suppl; abstr 5046).
- Bukowski R.M., Eisen T., Szczylik C., et al. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Survival and biomarker analysis // *J Clin Oncol*. 2007; 25:15s (suppl; abstr 5023).
- McKiernan J.M., Buttyan R., Bander N.H., et al. The detection of renal carcinoma cells in the peripheral blood with an enhanced reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for MN/CA9 // *Cancer*. 1999 Aug 1; 86(3):492-7.
- Zhou G.X., Ireland J., Rayman P., Finke J., Zhou M. Quantification of carbonic anhydrase IX expression in serum and tissue of renal cell carcinoma patients using enzyme-linked immunosorbent assay: prognostic and diagnostic potentials // *Urology*. 2010 Feb 1; 75(2): 257-61.
- Li G., Feng G., Gentil-Perret A., Genin C., Tostain J. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative 98 recurrence of conventional renal cell cancer // *J Urol*. 2008 Aug 1;180(2):510-3; discussion 3-4.
- Gilbert S.M., Whitson J.M., Mansukhani M., et al. Detection of carbonic anhydrase-9 gene expression in peripheral blood cells predicts risk of disease recurrence in patients with renal cortical tumors // *Urology*. 2006 May 1; 67(5):942-5.
- Atkins M., Regan M., McDermott D., et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer // *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 3714-3721.
- Genega E.M., Ghebremichael M., Najarian R., et al. Carbonic anhydrase IX expression in renal neoplasms: Correlation with tumor type and grade // *Am J Clin Pathol*. 2010; 134: 873-879.
- Chow T.E., Mankaruos M., Scorilas A., Youssef Y., Girgis A., Mossad S., Metias S., Rofael Y., Honey R.J., Stewart R., et al. The miR-17-92 cluster is overexpressed in, and has an oncogenic effect on, renal cell carcinoma // *J Urol* 2010, 183:743-751.
- Neal C.S., Michael M.Z., Rawlings L.H., Van der Hoek M.B., Gleadle J.M. The VHL-dependent regulation of microRNAs in renal cell cancer // *BMC Med* 2010, 8:64.
- Chen Z., Li Y., Zhang H., Huang P., Luthra R. Hypoxia-regulated microRNA-210 modulates mitochondrial function and decreases ISCU and COX10 expression // *Oncogene* 2010, 29:4362-4368.
- Gonsalves C.S., Kalra V.K. Hypoxia-mediated expression of 5-lipoxygenase-activating protein involves HIF-1alpha and NF-kappaB and microRNAs 135a and 199a-5p // *J Immunol* 2010, 184:3878-3888.
- Muth M., Theophile K., Hussein K., Jacobi C., Kreipe H., Bock O. Hypoxia-induced down-regulation of microRNA-449a/b impairs control over targeted SERPINE1 (PAI-1) m // *J Transl Med* 2010, 8:33.
- Liu H., Brannon A.R., Reddy A.R., Alexe G., Seiler M.W., Arreola A., Oza J.H., Yao M., Juan D., Liou L.S., Ganesan S., Levine A.J., Rathmell W.K. and Bhanot G.V. Identifying mRNA targets of microRNA dysregulated in cancer: with application to clear cell Renal Cell Carcinoma // *BMC Systems Biology* 2010, 4:51; doi:10.1186/1752-0509-4-51.
- Mraz M., Pospisilova S., Malinova K., et al. MicroRNAs in chronic lymphocytic leukemia: pathogenesis and disease subtypes // *Leuk Lymphoma*. 2009 March; 50(3): 506-9.
- Nielsen B.S., Jørgensen S., Fog J.U., Søkilde R., Christensen I.J., Hansen U., Brønner N., Baker S., Møller S., Nielsen H.J. High levels of microRNA-21 in the stroma of colorectal cancers predict short disease-free survival in stage II colon cancer patients // *Clin Exp Metastasis*. 2010 Oct; 28(1): 27-38.
- Nakada C., Matsuura K., Tsukamoto Y., Tanigawa M., Yoshimoto T., Narimatsu T., Nguyen L.T., Hijiya N., Uchida T., Sato F., Mimata H., Seto M., Moriyama M. Genome-wide microRNA expression profiling in renal cell carcinoma: significant down-regulation of miR-141 and miR-200c // *J Pathol*. 2008 Dec; 216(4): 418-27.
- Gottardo F., Liu Ch.G., Ferracin M., Calin G.A., Fassan M., Bassi P., Sevignani C., Byrne D., Negrini M., Pagano F., Gomella L.G., M.D. Croce C.M., Baffa R. Micro-RNA profiling in kidney and bladder cancers // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2007 Sept., V. 25 (5), P. 387-392.
- Slaby O., Jancovicova J., Lakomy R., Svoboda M., Poprach A., Fabian P., Kren L., Michalek J., Vyzula R. Research Expression of miRNA-106b in conventional renal cell carcinoma is a potential marker for prediction of early metastasis after nephrectomy // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2010, 29:90 <http://www.jeccr.com/content/29/1/90>.
- Youssef Y.M., White N.M.A., Grigull J., Krizova A., Samy Ch., Mejia-Guerrero S., Evans A., Yousef G.M. Accurate Molecular Classification of Kidney Cancer Subtypes Using MicroRNA Signature // *European Urology*, 2011; Vol. 59 (5): e27-e32.
- Volpe A., Mattar K., Finelli A., Kachura J.R., Evans A.J., Geddie W.R., Jewett M.A. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience // *J Urol*. 2008, Vol.180(6), P. 2333-2337.

Химиопрофилактика рака предстательной железы: обзор клинических и доклинических данных

Prostate cancer chemoprophylaxis: a review of clinical and preclinical data

V.G. Beshpalov, Ya.G. Murazov, A.V. Panchenko

Review of clinical and experimental data on medications, nutritional and non nutritional substances, that able to slow down cancerogenesis in prostate. Review and classification of medications and substances inhibiting prostate cancerogenesis in clinical and preclinical trials with perspective of further investigation and practical application as a prostate cancer chemoprophylaxis option.

Wide application of chemoprophylaxis in addition to screening methods among male population must have a good efficacy in prostate cancer prophylaxis. In the range of chemoprophylaxis medications nowadays we have only inhibitors 5- α reductase. Finasteride in clinical trials of the highest levels prevented prostate cancer. However finasteride has serious side effects which makes possibility of using it as a primary prophylaxis method in healthy males doubtful. Thereby search of new and safe chemoprophylactic medicines is actual problem of oncology. Now we can count a perspective agents less toxic nutritional substances, that proved their efficacy in epidemiological, clinical and preclinical trials their capability to inhibit cancerogenesis. We can number lycopene, soy isoflavones, tea catechins. For definitive proof of efficacy of these substances further long-term interventional clinical trials are required. However, taking into account safety and positive features of lycopene, soy isoflavones, tea catechins we can recommend this substances as a nutritional factor for prostate cancer prevention.

В.Г. Беспалов, Я.Г. Муразов, А.В. Панченко

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург

Рак предстательной железы (РПЖ) – мировая медицинская и социальная проблема, одно из наиболее частых заболеваний у мужчин в развитых странах мира. В XXI веке РПЖ стал одним из главных виновников смерти мужчин от злокачественных новообразований. В России в 2009 г. РПЖ находился на 4-м месте в структуре как онкологической заболеваемости, так и смертности у мужчин. По темпам роста заболеваемости и смертности РПЖ опережает все другие злокачественные опухоли у мужчин. В 2009 г. «грубый» и стандартизованный показатели заболеваемости РПЖ составили 38,41 и 29,35 соответственно на 100 тыс. мужского населения, что больше по сравнению с 1999 г. на 153,27 и 130,57%. Аналогичные показатели смертности от РПЖ составили 15,19 и 11,37 на 100 тыс. мужского населения, увеличение по сравнению с 1999 г. – на 59,89 и 40,72% соответственно [1, 2]. Неуклонный рост заболеваемости и смертности от РПЖ объясняется, во-первых, ростом доли мужчин пожилого возраста, а во-вторых, низкой эффективностью профилактических мероприятий.

Химиопрофилактика РПЖ – это профилактика рака с использованием средств синтетического или природного происхождения,

способных вызвать реверсию и/или ингибирование предопухольных и опухолевых изменений предстательной железы. РПЖ является одной из наиболее подходящих локализаций для химиопрофилактики по следующим причинам:

- РПЖ входит в число наиболее распространенных злокачественных опухолей;
- предраковые изменения (проstaticкая интраэпителиальная неоплазия – ПИН) и микроочаги аденокарциномы имеются у большого числа здоровых мужчин;
- РПЖ растет очень медленно, до появления клинических симптомов РПЖ имеет длительный латентный период;
- индолентные формы РПЖ, которые преобладают среди всех форм РПЖ, могут длительно сдерживаться химиопрофилактикой и не переходить в агрессивную злокачественную опухоль.

В настоящее время в мире завершено несколько крупномасштабных интервенционных клинических исследований по химиопрофилактике РПЖ. На стадии доклинического изучения находятся десятки соединений и комплексов соединений, разнообразных по химической структуре и происхождению, некоторые из которых способны пополнить небольшой пока арсенал средств для химиопрофилактики

Таблица 1. Основные клинические интервенционные исследования по химиопрофилактике РПЖ

Название исследования	Объект исследования	Результаты	Источник
Исследования, в которых главными целями были предупреждение рака легкого или рака кожи			
ATBC (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study)	29 133 мужчин курильщиков получали β-каротин по 20 мг/день, DL-α-токоферол ацетат по 50 мг/день, β-каротин + α-токоферол в тех же дозах или плацебо от 5 до 8 лет (в среднем 6,1 лет).	β-каротин стимулировал, а витамин Е не влиял существенно на кумулятивную частоту и смертность от рака легкого, но в группе с токоферолом по сравнению с плацебо-группой частота и смертность от РПЖ были достоверно ниже на 32% и 41% соответственно.	[3]
NPC (Nutritional Prevention of Cancer)	1312 больных с базалиомой кожи в анамнезе получали селен (в виде селенометионина дрожжей) по 200 мкг/день или плацебо в среднем в течение 6,4 года.	Селен не влиял на частоту новых случаев базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, но в дальнейшем анализе заболеваемости 974 мужчин селен по сравнению с плацебо достоверно снижал частоту РПЖ на 63%.	[4]
Исследования, в которых главной целью было предупреждение рака простаты			
PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial)	18 882 мужчин возрастом 55 лет и старше принимали финастерид по 5 мг/день или плацебо в течение 7 лет.	Финастерид по сравнению с плацебо достоверно снижал риск развития РПЖ на 24,8%.	[5]
REDUCE (The Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events)	9231 мужчин возрастом 50–75 лет принимали дутастерид по 0,5 мг/день или плацебо в течение 4 лет.	Дутастерид по сравнению с плацебо достоверно снижал риск развития РПЖ на 22,8%.	[6]
SELECT (The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial)	35533 мужчин старше 50 лет получали L-селенометионин по 200мкг/день, α-токоферил ацетат по 400 МЕ/день, селен + витамин Е в тех же дозах или плацебо при планируемых сроках наблюдения 7–12 лет	При среднем сроке наблюдения 5,46 лет ни селен, ни витамин Е, ни их комбинация не предупреждали РПЖ, в связи с чем исследование было преждевременно прекращено	[7]
PHS II (The Physicians' Health Study II)	14641 мужчина-врач принимали витамин Е по 400 МЕ через день, витамин С по 500 мг/день или плацебо	Ни витамин Е, ни витамин С не уменьшали риск РПЖ или каких-либо других опухолей у мужчин	[8]

РПЖ. В обзоре рассмотрены основные клинические исследования по химиопрофилактике РПЖ, а также представлена информация о препаратах и веществах, находящихся на стадии доклинических испытаний.

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА РАКА ПРОСТАТЫ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

К настоящему времени завершены несколько крупных клинических рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы III по химиопрофилактике РПЖ, а также ряд пилотных исследований. Кроме того, в нескольких исследованиях, в которых главными мишенями были злокачественные опухоли других локализаций, случайно было выявлено снижение риска РПЖ. Результаты наиболее значимых клинических исследований по химиопрофилактике РПЖ приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, результаты клинических исследований противоречивы. Так, если в исследованиях ATBC и NPC витамин Е

и селен снижали риск РПЖ, то в исследовании SELECT, на которое возлагали большие надежды, ни витамин Е, ни селен, ни комбинация данных средств не предупреждали РПЖ. В исследовании PHS II витамин Е также не снижал риск РПЖ. Причины, по которым исследование SELECT не удалось, непонятны. Есть предположения, что доза витамина Е (400 МЕ в день) была слишком высока, а использованный в исследовании источник селена (L-селенометионин) отличался от такового в исследовании NPC, где использовались дрожжи с содержанием L-селенометионина всего 20% [9]. Еще одно из объяснений неудачи исследования SELECT заключается в том, что включенные в исследование мужчины изначально имели высокий уровень селена в крови, а химиопрофилактические эффекты селена, вероятно, проявляются лишь при его дефиците в организме.

Обнадеживающими являются результаты исследований PCPT и REDUCE, в которых финастерид (ингибитор 5-α-редуктазы 1-го и 2-го типа) снижали риск развития

РПЖ (таблица 1). Но и здесь все не так однозначно. Дискуссию в научном сообществе вызвал тот факт, что у мужчин, получавших финастерид, чаще диагностировали РПЖ с более высоким индексом Глисона. Однако повторный анализ результатов исследования показал, что финастерид, по-видимому, не увеличивает риск развития агрессивных форм РПЖ [10]. Среди побочных эффектов финастерида и дутастерида следует особо выделить сексуальные нарушения у мужчин: уменьшение объема эякулята, эректильная дисфункция, снижение либидо, гинекомастия [11]. Кроме того, к концу 2009 г. в ходе клинических и постмаркетинговых исследований финастерида было выявлено более 50 случаев развития рака молочной железы у мужчин, получавших финастерид для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [12]. В связи с этим, необходимо более тщательное и всестороннее изучение возможностей применения ингибиторов 5-α-редуктазы с целью химиопрофилактики РПЖ. ❏

ПИЛОТНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ХИМИОПРОФИЛАКТИКЕ РАКА ПРОСТАТЫ С ОЦЕНКОЙ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ БИОМАРКЕРОВ ПОВЫШЕННОГО РИСКА И ЧАСТОТЫ РАКА

Среди проведенных пилотных клинических исследований особый интерес представляют исследования, в которых изучались малотоксичные вещества, поступающие в организм преимущественно с пищей или диетическими добавками.

Изофлавоны сои

Проведен мета-анализ 11 клинических исследований по влиянию изофлавонов сои, назначаемых в дозах от 60 до 900 мг/день с продолжительностью приема от 20 дней до 1 года, на уровень простатспецифического антигена (ПСА) в крови: у здоровых мужчин изофлавоны сои не влияли на уровень ПСА, у мужчин с РПЖ – снижали уровень ПСА [13].

Катехины чая

В клиническом исследовании 30 больных ПИН тяжелой степени (ТС) в течение 1 года принимали ежедневно по 600 мг катехинов зеленого чая. РПЖ через год был диагностирован у 1 пациента, тогда как в контрольной группе через год приема плацебо РПЖ был диагностирован у 9 из 30 больных ПИН ТС [14].

Ликопин

В рандомизированном клиническом исследовании 40 пожилых мужчин с ДГПЖ были разделены на 2 группы: прием ликопина по 15 мг/день или плацебо в течение 6 мес. Ликопин снижал уровень ПСА в крови и ослаблял патологическую симптоматику ДГПЖ; простата в результате приема ликопина не увеличивалась [15]. В открытом рандомизированном клиническом исследовании 81 больной ПИН ТС в течение 4 мес. принимали ликопин по 30 мг/день в комбинации с поли-

витаминами, через 1 мес. наблюдали снижение ПСА в крови, однако через 4 мес. уровень ПСА вернулся к исходному уровню [16]. В рандомизированном клиническом исследовании 40 мужчин с ПИН ТС были разделены на 2 группы: прием ликопина по 4 мг 2 раза в день или плацебо в течение 1 года. По сравнению с плацебо, при повторных биопсиях у пациентов, принимавших ликопин, диагностировано меньше случаев латентного РПЖ; ликопин также снижал уровень ПСА в крови [17].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Успешный поиск средств для химиопрофилактики РПЖ во многом обуславливается наличием адекватных экспериментальных (доклинических) моделей. Наиболее приемлемыми животными для изучения процессов канцерогенеза простаты оказались грызуны (крысы и мыши). У них удается смоделировать экспериментальную патологию различными методами и получить довольно разнообразные патологические изменения простаты (гормонозависимый и гормоннезависимый рак, ПИН различной степени, метастатические злокачественные опухоли). На сегодняшний день наиболее часто используются две группы экспериментальных моделей канцерогенеза простаты: трансгенные и комбинированные.

Трансгенные модели

Благодаря успешному развитию генной инженерии, стало возможным получение генетически модифицированных животных, которые характеризуются высокой частотой развития РПЖ и предрака простаты.

Трансгенные мыши линии TRAMP (Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate)

Модель получена в 1995 г. N.M. Greenberg с соавторами [18].

Суть модели заключается в присоединении к простатспецифическому гену, кодирующему белок пробазин, онкопротеина вируса (*Simian Virus*) – SV-40-T-антигена (большой антиген), который способен вызывать злокачественную трансформацию клетки (в данном случае простаты). В результате у мышей практически со 100% частотой развиваются предопухолевые и опухолевые изменения простаты, а также метастатические РПЖ. Кроме того, у кастрированных мышей этой линии довольно часто андроген-зависимая форма РПЖ способна переходить в андроген-независимую форму [19].

Трансгенные крысы линии SV-40 Tag

Гетерозиготные крысы-самки, содержащие вирус SV-40, скрещивались с нетрансгенными крысами-самцами, при этом через 21 день после зачатия путем Кесарева сечения было получено гетерозиготное поколение крыс, содержащих вирус SV-40. У полученных трансгенных животных развиваются предопухолевые и опухолевые изменения предстательной железы [20].

Применение трансгенных животных позволяет в короткие сроки получить предраковые и раковые изменения в различных отделах простаты. Несмотря на ряд преимуществ трансгенных моделей (раннее развитие патологии, поражение различных долей простаты, наличие метастазов), следует отметить, что моделируемые генетические изменения у животных практически не встречаются у человека. Кроме того, ввиду отсутствия данных трансгенных линий животных в России, необходимо приобретать их за рубежом.

Комбинированные модели

Наиболее близкой к патологии предстательной железы у человека, перспективной для изучения процессов канцерогенеза и тестирования химиопрофилактических средств, является группа сложных двухстадийных моделей с соче-

Таблица 2. Ингибиторы канцерогенеза простаты, выявленные в доклинических исследованиях

Группа	Препараты и вещества	Источник
Лекарственные препараты	Доксазозин, лейпропрорелин, силибинин, силимарин, сулиндак, тамоксифен, торемифен, фенретинид, финастерид, флурбипрофен, флутамид, целекоксиб, эстрадиол, 9-цис-ретиноевая кислота	22-30
Пищевые вещества	Апигенин, витамин E, витамин D, диаллилдисульфид, диаллилтрисульфид, изофлавоны сои (генистеин, дайджейн, глицетиин и др.), катехины чая (эпигаллокатехин-3-галлат и др.), ликопин, ПНЖК омега-3 типа, ресвератрол, экстракт семян винограда	20, 31-44
Непищевые вещества	Экстракт коры <i>Pygeum africanum</i> , экстракт плодов <i>Serenoa repens</i>	45, 46

танным введением канцерогена и препаратов тестостерона, которым предшествует фармакологическая кастрация. После кастрации и введения высокой дозы тестостерона в период интенсивной клеточной пролиферации вводится канцероген, инициируя, таким образом, канцерогенез простаты. После этого тестостерон длительно вводят в качестве промотора предопухолевых и опухолевых изменений, стимулируя пролиферацию клеток простаты. В настоящее время получены модели с использованием различных канцерогенов и разнообразных схем введения препаратов тестостерона. Наибольшее распространение получили модели с использованием в качестве канцерогена N-метил-N-нитрозомочевины (МНМ). В комбинированных моделях используются различные линии крыс: Wistar, Wistar-Unilever, Lobund-Wistar, F344, Sprague-Dawley [19, 21].

АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ АГЕНТЫ, ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИЕ РПЖ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Изученные в доклинических исследованиях на моделях ПИН и РПЖ вещества можно разделить на 3 класса: лекарственные препараты, пищевые вещества, непещевые вещества (таблица 2). Ниже рассмотрены лишь некоторые из антиканцерогенных агентов, представляющих интерес с точки зрения дальнейшего изучения и внедрения в качестве средств для химиопрофилактики РПЖ.

Лекарственные препараты

На доклиническом этапе изучения находятся различные группы лекарственных препаратов. Одни из них уже широко используются в ле-

чении заболеваний предстательной железы: α_1 -адреноблокаторы (доксазозин), ингибиторы 5- α -редуктазы (финастерид), нестероидные антиандрогены (флутамид), аналоги рилизинг-гормонов (лейпропрелин). Другие принадлежат к различным фармакологическим группам: эстрогенные препараты и антиэстрогены (эстрадиол, тамоксифен, торемифен), гепатопротекторы (силибинин, силимарин), нестероидные противовоспалительные средства (сулиндак, целекоксиб, флурбипрофен), ретиноиды (фенретинид, 9-цис-ретиноевая кислота).

Среди лекарственных препаратов особого внимания заслуживают α_1 -адреноблокаторы. Так, селективный блокатор α_1 -адренергических рецепторов **доксазозин** снижал массу простаты и предупреждал развитие метастазов в отдаленных органах у трансгенных мышей TRAMP [22]. Доклинические исследования **финастерида** подтверждают его химиопрофилактические эффекты в отношении РПЖ. В работе [23] на мышах TRAMP и в работе [24] на модели РПЖ, индуцированной МНМ и тестостероном у крыс Wistar, финастерид уменьшал частоту РПЖ. Способность тормозить канцерогенез простаты в доклинических исследованиях была выявлена у гепатопротекторов, полученных из суммы флавоноидов расторопши пятнистой – **силибинина** и **силимарина** [25, 26]. Нестероидные противовоспалительные препараты давно изучаются на предмет химиопрофилактической активности в отношении РПЖ. На трансгенных мышах TRAMP показана способность **сулиндака** и **целекоксиба** снижать не только частоту РПЖ, но и частоту ПИН [27]. Другой нестероидный противовоспалительный препарат **флурбипрофен** снижал

частоту РПЖ и метастазов в лимфоузлах и легких у мышей TRAMP [28]. Перспективным классом лекарственных препаратов являются ретиноиды. **Фенретинид** (4-гидроксибензилретинамид) предупреждал развитие индуцированного МНМ РПЖ у крыс Lobund-Wistar [29], а **9-цис-ретиноевая кислота** уменьшала частоту РПЖ в дорсолатеральном и передних отделах у крыс самцов Wistar-Unilever, индуцированного МНМ и тестостероном [30]. Несмотря на наличие химиопрофилактических эффектов у гормональных и антигормональных препаратов, их вряд ли можно рассматривать в качестве идеальных средств для химиопрофилактики РПЖ из-за наличия серьезных побочных эффектов.

Пищевые вещества

Группа пищевых веществ весьма разнообразна по химическому строению и происхождению. Она включает жирные кислоты, витамины, провитамины, макро- и микроэлементы, полифенолы и др. Эти вещества поступают в организм с пищей в небольших количествах и практически не вызывают серьезных токсических эффектов на организм человека. Химиопрофилактическое действие на РПЖ выявлено у следующих веществ: витамины E и D, каротиноиды (ликопин), сернистые соединения (диаллилдисульфид, диаллилтрисульфид), полифенольные соединения (изофлавоны сои, катехины чая, апигенин, ресвератрол, экстракт семян винограда), микроэлементы (селен), полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) омега-3 типа.

В клинических исследованиях SELECT и PHS II **витамин E** не проявил химиопрофилактических эффектов в отноше-

нии РПЖ, однако в эксперименте на мышях TRAMP его аналоги (α -токоферол сукцинат и RRR- α -токоферилоксибутилсульфониевая кислота) предупреждали развитие аденокарцином простаты [31]. Витамин D₃ (1 α ,25-дигидроксивитамин D) предупреждал развитие ПИН у нокаутных по гену Pten мышей [32].

Ликопин и томаты давно считаются перспективными средствами для химиопрофилактики РПЖ. В экспериментальных работах показана способность ликопина и его комбинаций с другими соединениями (с витамином Е и селеном) снижать частоту аденокарцином предстательной железы [33]. Не только ликопин, но и цельные томаты способны тормозить канцерогенез простаты. В работе [34] обработанные цельные томаты, даваемые с кормом, увеличивали выживаемость мышей TRAMP, задерживали прогрессию ПИН в аденокарциномах, снижали частоту низкодифференцированных аденокарцином. Перспективным классом соединений растительного происхождения являются **сернистые соединения чеснока**. Диаллилтрисульфид снижал частоту низкодифференцированных аденокарцином простаты и множественность метастазов в легких у мышей TRAMP [35]. Диаллилдисульфид тормозил развитие ПИН у крыс Sprague-Dawley, индуцированного по комбинированной схеме с введением в качестве канцерогена МНМ и промотора – препарата тестостерона [36].

Довольно обширна группа полифенольных соединений, изученных в экспериментах на моделях РПЖ. **Апигенин**, содержащийся в петрушке и сельдерее, при пероральном введении тормозил канцерогенез простаты и увеличивал выживаемость мышей TRAMP [37]. Среди изофлавонов сои наиболее изучен **генистеин**. На трансгенных и индуцированных МНМ моделях канцерогенеза простаты он тормозил развитие РПЖ, а также снижал частоту низкодифференцированных аденокарцином [20, 38]. **Катехины чая**

тормозили канцерогенез простаты у трансгенных мышей TRAMP [39]. На предмет химиопрофилактической активности в отношении РПЖ изучены продукты виноделия. Сегодня хорошо известны антиканцерогенные свойства ресвератрола, содержащегося в красном вине. Ресвератрол как по отдельности, так и в комбинации с генистеином, предупреждал развитие РПЖ у крыс SV-40 Tag [40]. Экстракт семян винограда, богатый полифенолами, также снижал частоту аденокарцином у мышей TRAMP [41].

В исследовании SELECT селен в виде L-селенометионина не проявил химиопрофилактических свойств. Вероятно, одной из возможных причин неудачи является использованное соединение селена. В экспериментальной работе [42] были изучены селенорганические соединения: **метилселениновая кислота** и **метилселеноцистеин**, они тормозили канцерогенез простаты и увеличивали выживаемость мышей TRAMP. Учитывая неоднозначность клинических и экспериментальных результатов по влиянию селена на канцерогенез простаты, в нашей лаборатории мы провели изучение химиопрофилактических эффектов селена. Нами было выбрано его неорганическое соединение – **селенит натрия**. Для тестирования использовали собственную модификацию комбинированной модели канцерогенеза простаты у крыс самцов Wistar с применением хирургической кастрации, канцерогена МНМ и пролонгированного препарата тестостерона (смесь эфиров тестостерона). Селенит натрия давался животным с питьевой водой в концентрации 4 мг/л в течение длительного времени в период промоции канцерогенеза. Селенит натрия не влиял на развитие ПИН, но проявил слабое ингибирующее действие на возникновение и развитие РПЖ. По сравнению с контрольной группой, селенит натрия достоверно уменьшал множественность РПЖ на крысу из группы на 44,6% и множественность РПЖ на крысу-опу-

холеносителя РПЖ – на 25,4% [43]. В нашем исследовании содержание селена в корме составляло около 400 мкг/кг, что соответствует адекватному суточному потреблению селена для крыс. Вероятно, при дефиците селена, его антиканцерогенные эффекты могли бы быть более выраженными. Наши результаты подтверждает гипотезу о том, что химиопрофилактические эффекты селена в отношении РПЖ зависят, во-первых, от природы и химической структуры селеносодержащих соединений, а, во-вторых, от исходного уровня селена в крови.

Среди прочих пищевых веществ следует выделить **ПНЖК омега-3-типа**. Семена льна, богатые ПНЖК омега-3 типа – α -линоленовой кислотой, тормозили развитие агрессивных форм РПЖ у трансгенных мышей TRAMP [44].

Непищевые вещества

В терапии ДГПЖ урологами уже достаточно давно используются растительные экстракты **африканской сливы (Pygeum africanum)** и **пальмы ползучей (Serenoa repens)**. Учитывая, что этиопатогенез ДГПЖ и РПЖ имеет общие черты, можно предположить, что данные экстракты могут тормозить канцерогенез простаты. В работах [45, 46] на трансгенных мышях TRAMP экстракты *Pygeum africanum* и *Serenoa repens* снижали частоту аденокарцином простаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое внедрение химиопрофилактических средств наряду со скрининговыми программами среди мужского населения должны обеспечить высокую эффективность профилактики РПЖ. В арсенале химиопрофилактических средств сегодня имеются лишь ингибиторы 5- α -редуктазы. Финастерид в клинических исследованиях самого высокого уровня доказательной медицины предупреждал РПЖ. Однако финастерид не лишен серьезных побочных эффектов, что ставит под сомнение возможность его приме-

нения у здоровых мужчин с целью первичной химиопрофилактики РПЖ. В связи с этим, поиск новых эффективных и безопасных химиопрофилактических средств является актуальной проблемой современной онкоурологии. В настоящее время перспективными химиопрофилактическими агентами можно считать малотоксичные пищевые вещества,

которые в эпидемиологических, клинических и доклинических исследованиях проявили способность к торможению канцерогенеза предстательной железы. Сюда следует отнести ликопин, изофлавоны сои, катехины чая. Для окончательного доказательства эффективности этих веществ необходимо проведение длительных клинических интер-

венционных исследований. Однако, учитывая безопасность и дополнительные благоприятные свойства ликопина, изофлавонов сои и катехинов чая, данные вещества, принимаемые с продуктами питания и в виде диетических добавок, уже сегодня могут быть рекомендованы в качестве средств химиопрофилактики РПЖ. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, химиопрофилактика.

Keywords: prostate cancer, chemoprevention.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ "МНИОИ им. П.А. Герцена" Минздравсоцразвития РФ. 2011. 260 с.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А., Зайцевская Е.В. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002–2009 годах по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 1. С. 4–10.
3. Heinonen O.P., Albanes D., Virtamo J., Taylor P.R., Huttunen J.K., Hartman A.M., Haapakoski J., Malila N., Rautalahti M., Ripatti S., Mäenpää H., Teerenhovi L., Koss L., Virolainen M., Edwards B.K. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial // J. Natl. Cancer Inst. 1998. Vol. 90. P. 440–446.
4. Clark L.C., Dalkin B., Krongrad A., Combs G.F. Jr., Turnbull B.W., Slate E.H., Witherington R., Herlong J.H., Janosko E., Carpenter D., Borosso C., Falk S., Rounder J. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial // Br. J. Urol. 1998. Vol. 81. P. 730–734.
5. Thompson I.M., Klein E.A., Lippman S.M., Coltman C.A., Djavan B. Prevention of prostate cancer with finasteride: US/European perspective // Eur. Urol. 2003. Vol. 44. P. 650–655.
6. Andriole G.L., Bostwick D.G., Brawley O.W., Gomella L.G., Marberger M., Montorsi F., Pettaway C.A., Tammela T.L., Teloken C., Tindall D.J., Somerville M.C., Wilson T.H., Fowler I.L., Rittmaster R.S. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. P. 1192–1202.
7. Ledesma M.C., Jung-Hynes B., Schmit T.L., Kumar R., Mukhtar H., Ahmad N. Selenium and vitamin E for prostate cancer: Post-SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) status // Mol. Med. 2011. Vol. 17. P. 134–143.
8. Gaziano J.M., Glynn R.J., Christen W.G., Kurth T., Belanger C., MacFadyen J., Bubes V., Manson J.E., Sesso H.D., Buring J.E. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men. The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial // JAMA. 2009. Vol. 301. P. 52–62.
9. Van Poppel H., Tombal B. Chemoprevention of prostate cancer with nutrients and supplements // Cancer Manag. Res. 2011. Vol. 3. P. 91–100.
10. Stroppe S.A., Andriole G.L. Update on chemoprevention for prostate cancer // Curr. Opin. Urol. 2010. Vol. 20. P. 194–197.
11. Сивков А.В., Ощепков В.Н. Фармакотерапия доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы. Финастерид: 20 лет клинической практики лечения больных аденомой предстательной железы // Consilium Medicum. 2006. Т.8. № 4. С. 43–47.
12. Finasteride: potential risk of male breast cancer // Drug Safety Update. 2009. Vol. 3. Issue 5. P. 3.
13. Messina M., Kucuk O., Lampe J.W. An overview of the health effects of isoflavones with an emphasis on prostate cancer risk and prostate-specific antigen levels // J. AOAC Int. 2006. Vol. 89. P. 1121–1134.
14. Bettuzzi S., Rizzi F., Belloni L. Clinical relevance of the inhibitory effect of green tea catechins (GTCs) on prostate cancer progression in combination with molecular profiling of catechin-resistant tumors: an integrated view // Pol. J. Vet. Sci. 2007. Vol. 10. P. 57–60.
15. Schwarz S., Obermüller-Jevic U.C., Hellmis E., Koch W., Jacobi G., Biesalski H.K. Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia // J. Nutr. 2008. Vol. 138. P. 49–53.
16. Bunker C.H., McDonald A.C., Evans R.W., de la Rosa N., Boumosleh J.M., Patrick A.L. A randomized trial of lycopene supplementation in Tobago men with high prostate cancer risk // Nutr. Cancer. 2007. Vol. 57. P. 130–137.
17. Mohanty N.K., Saxena S., Singh U.P., Goyal N.K., Arora R.P. Lycopene as a chemopreventive agent in the treatment of high-grade prostate intraepithelial neoplasia // Urol. Oncol. 2005. Vol. 23. P. 383–385.
18. Greenberg N.M., DeMayo F., Finegold M.J., Medina D., Tilley W.D., Aspinall J.O., Cunha G.R., Donjacour A.A., Matusik R.J., Rosen J.M. Prostate cancer in a transgenic mouse // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. P. 3439–3443.
19. Fizazi K., Navone N.M. Modèles précliniques de cancer de la prostate // Bull. Cancer. 2005. Vol. 92. P. 129–141.
20. Harper C.E., Patel B.B., Cook L.M., Wang J., Shirai T., Eltoum I.A., Lamartiniere C.A. Characterization of SV-40 Tag rats as a model to study prostate cancer // BMC Cancer. 2009. Vol. 9:30.
21. Lamb D.J., Zhang L. Challenges in prostate cancer research: animal models for nutritional studies of chemoprevention and disease progression // J. Nutr. 2005. Vol. 135 (12 Suppl.). P. 3009S–3015S.
22. Chiang C.F., Son E.L., Wu G.J. Oral treatment of the TRAMP mice with doxazosin suppresses prostate tumor growth and metastasis // Prostate. 2005. Vol. 64. P. 408–418.
23. Cho Y.M., Takahashi S., Asamoto M., Suzuki S., Tang M., Shirai T. Suppressive effects of antiandrogens, finasteride and flutamide on development of prostatic lesions in a transgenic rat model // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2007. Vol. 10. P. 378–383.
24. Esmat A.Y., Refaie F.M., Shaheen M.H., Said M.M. Chemoprevention of prostate carcinogenesis by DFMO and/or finasteride treatment in male Wistar rats // Tumori. 2002. Vol. 88. P. 513–521.
25. Kohno H., Suzuki R., Sugie S., Tsuda H., Tanaka T. Dietary supplementation with silymarin inhibits 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in male F344 rats // Clin. Cancer Res. 2005. Vol. 11. P. 4962–4967.
26. Raina K., Rajamanickam S., Singh R.P., Deep G., Chittezhath M., Agarwal R. Stage-specific inhibitory effects and associated mechanisms of silibinin on tumor progression and metastasis in transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model // Cancer Res. 2008. Vol. 68. P. 6822–6830.
27. Narayanan B.A., Narayanan N.K., Pttman B., Reddy B.S. Regression of mouse prostatic intraepithelial neoplasia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the transgenic adenocarcinoma mouse prostate model // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10. P. 7727–7737.
28. Wechter W.J., Leipold D.D., Murray E.D. Jr., Quiggle D., McCracken J.D., Barrios R.S., Greenberg N.M. E-7869 (R-flurbiprofen) inhibits progression of prostate cancer in the TRAMP mouse // Cancer Res. 2000. Vol. 60. P. 2203–2208.
29. Pollard M., Suckow M.A. Dietary prevention of hormone refractory prostate cancer in Lobund-Wistar rats: a review of studies in a relevant animal model // Comp. Med. 2006. Vol. 56. P. 461–467.
30. McCormick D.L., Rao K.V., Steele V.E., Lubet R.A., Kelloff G.J., Bosland M.C. Chemoprevention of rat prostate carcinogenesis by 9-cis-retinoic acid // Cancer Res. 1999. Vol. 59. P. 521–524.
31. Ni J., Mai T., Pang S.T., Haque I., Huang K., DiMaggio M.A., Xie S., James N.S., Kasi D., Chemler S.R., Yeh S. In vitro and in vivo anticancer effects of the novel vitamin E ether analogue RRR-alpha-tocopheryloxybutyl sulfonic acid in prostate cancer // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15. P. 898–906.
32. Banach-Petrosky W., Ouyang X., Gao H., Nader K., Ji Y., Suh N., DiPaola R.S., Abate-Shen C. Vitamin D inhibits the formation of prostatic intraepithelial neoplasia in Nkx3.1; Pten mutant mice // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. P. 5895–5901.
33. Venkateswaran V., Klotz L.H., Ramani M., Sugar L.M., Jacob L.E., Nam R.K., Fleshner N.E. A combination of micronutrients is beneficial in reducing the incidence of prostate cancer and increasing survival in the Lady transgenic model // Cancer Prev Res (Phila Pa). 2009. Vol. 2. P. 473–483.
34. Pannellini T., Izzi M., Liberatore M., Sabatini F., Iacobelli S., Rossi C., Alberti S., Di Ilio C., Vitaglione P., Fogliano V., Piantelli M. A dietary tomato supplement prevents prostate cancer in TRAMP mice // Cancer Prev. Res. (Phila). 2010. Vol. 3. P. 1284–1291.
35. Singh S.V., Powolny A.A., Stan S.D., Xiao D., Arlotti J.A., Warin R., Hahm E.R., Marynowski S.W., Bommarreddy A., Potter D.M., Dhir R. Garlic constituent diallyl trisulfide prevents development of poorly differentiated prostate cancer and pulmonary metastasis multiplicity in TRAMP mice // Cancer Res. 2008. Vol. 68. P. 9503–9511.
36. Arunkumar A., Vijayababu M.R., Venkataraman P., Senthilkumar K., Arunakaran J. Chemoprevention of rat prostate carcinogenesis by diallyl disulfide, an organosulfur compound of garlic // Biol. Pharm. Bull. 2006. Vol. 29. P. 375–379.
37. Shukla S., MacLennan G.T., Flask C.A., Fu P., Mishra A., Resnick M.I., Gupta S. Blockade of beta-catenin signaling by plant flavonoid apigenin suppresses prostate carcinogenesis in TRAMP mice // Cancer Res. 2007. Vol. 67. P. 6925–6935.
38. Wang J., Eltoum I.E., Carpenter M., Lamartiniere C.A. Genistein mechanisms and timing of prostate cancer chemoprevention in lobund-wistar rats // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2009. Vol. 10. P. 143–150.
39. Adhami V.M., Siddiqui I.A., Sarfaraz S., Khwaja S.I., Hafeez B.B., Ahmad N., Mukhtar H. Effective prostate cancer chemopreventive intervention with green tea polyphenols in the TRAMP model depends on the stage of the disease // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15. P. 1947–1953.
40. Harper C.E., Cook L.M., Patel B.B., Wang J., Eltoum I.A., Arabshahi A., Shirai T., Lamartiniere C.A. Genistein and resveratrol, alone and in combination, suppress prostate cancer in SV-40 tag rats // Prostate. 2009. Vol. 69. P. 1668–1682.
41. Raina K., Singh R.P., Agarwal R., Agarwal C. Oral grape seed extract inhibits prostate tumor growth and progression in TRAMP mice // Cancer Res. 2007. Vol. 67. P. 5976–5982.
42. Wang L., Bonorden M.J., Li G.X., Lee H.J., Hu H., Zhang Y., Liao J.D., Cleary M.P., Lü J. Methylselenium compounds inhibit prostate carcinogenesis in the transgenic adenocarcinoma of mouse prostate model with survival benefit // Cancer Prev. Res. (Phila). 2009. Vol. 2. P. 484–495.
43. Беспалов В.Т., Муразов Я.Т., Панченко А.В., Чепик О.Ф. Изучение химиопрофилактической активности селена на комбинированной модели канцерогенеза предстательной железы // Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний: Материалы X региональной научно-практической конференции урологов Западной Сибири. Барнаул, 2011. С. 139–140.
44. Lin X., Gingrich J.R., Bao W., Li J., Haroon Z.A., Demark-Wahnefried W. Effect of flaxseed supplementation on prostatic carcinoma in transgenic mice // Urology. 2002. Vol. 60. P. 919–924.
45. Shenouda N.S., Sakla M.S., Newton L.G., Besch-Williford C., Greenberg N.M., MacDonald R.S., Lubahn D.B. Phytosterol Pygeum africanum regulates prostate cancer in vitro and in vivo // Endocrine. 2007. Vol. 31. P. 72–81.
46. Wadsworth T.L., Worstel T.R., Greenberg N.M., Roselli C.E. Effects of dietary saw palmetto on the prostate of transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model (TRAMP) // Prostate. 2007. Vol. 67. P. 661–673.

Чувствительность основных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы к новому антибиотику тигециклину

С.К. Яровой, Л.Н. Лавринова, Н.С. Александров,
А.В. Прохоров

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Sensitivity of the major pathogens causing infectious-inflammatory diseases of the genitourinary system to a new antibiotic tigecycline

S.K. Yarovoy, L.N. Lavrinova,
N.S. Aleksandrov, A.V. Prokhorov

The article reports results of sensitivity analysis to a new antibiotic tigecycline (group of glycyl-cyclines) of 1210 strains of the most common causative agents of infectious and inflammatory diseases of the genitourinary system. Biomaterial was taken from patients suffering from recurrent infectious and inflammatory diseases of the genitourinary system: secondary chronic pyelonephritis with a background of urolithiasis, neurogenic bladder dysfunction, abnormalities of the urogenital tract (965 pers. – 79.6%), chronic prostatitis (154 pers. – 12.7%), secondary chronic cystitis (91 – 7.5%). The highest activity of the antibiotic was noticed against *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., including multidrug-resistant hospital strains of MRSA, VRSA, VRE. No tigecycline-resistant strains have been identified among the selected gram-positive bacteria.

E. coli, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp, and other more rare gram-negative pathogens also demonstrated a high level of sensitivity to tigecycline – up to 95.5%. Indications for tigecycline as antibiotic therapy were determined: the mixed infection, vancomycin-resistant strains of gram-positive pathogens and antibiotic prophylaxis in penile prosthesis operations, treatment of periprosthetic infection, acute cavernitis, hematogenous abscesses of kidney and prostate with the background of staphylococcus infection. We described a clinical case of successful conservative treatment of acute periprosthetic infection after penile prosthesis operation. In the inefficiency of glycopeptides and carbapenems inflammatory process was stopped by tigecycline.

В настоящее время наблюдается значительный рост числа возбудителей, обладающих устойчивостью к противомикробным средствам. Между тем разработка новых антибактериальных препаратов идет сравнительно медленными темпами. Выпускаемые на рынок лекарственные средства в большинстве случаев относятся к уже известным фармакологическим группам, то есть представляют собой более или менее усовершенствованные аналоги существующих антибактериальных препаратов. Госпитальная флора в ряде случаев оказывается способной сравнительно быстро сформировать системы защиты в отношении этих антибиотиков. В связи с этим особый интерес представляют антибактериальные препараты новых фармакологических групп.

В 2010 г. на рынке появился антибактериальный препарат тигециклин (Тигацил, Phazer), относящийся к новой фармакологической группе глицилциклинов. Он обладает широким спектром активности в отношении аэробных и анаэроб-

ных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Тигециклин проявляет активность в отношении мультирезистентных штаммов, таких как MRSA, VRSA, VRE, *Enterobacter* spp., продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра. Также тигециклин обладает активностью в отношении внутриклеточных микроорганизмов [1, 2]. Принципиальное значение для урологии имеет наличие природной резистентности к тигециклину у *P. aeruginosa*.

В организме человека менее 20% введенного тигециклина подвергается метаболизму. Препарат не является ни конкурентным ингибитором, ни необратимым ингибитором цитохрома P450. Около 59% назначенной дозы выводится через кишечник (при этом большая часть неизмененного тигециклина поступает в желчь), а 33% выводится почками. Дополнительные пути выведения – глюкуронизация и экскреция неизмененного тигециклина почками. Общий клиренс тигециклина после внутривенной инфузии составляет 24 л/ч. Тигециклин характеризуется полиэкспоненциальным выведением из сыворотки, средний

Таблица 1. Чувствительность возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы к тигециклину

Возбудитель	S	I	R
<i>Enterococcus spp.</i>	512 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Staphylococcus spp.</i>	392 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Streptococcus spp.</i>	89 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Corinebacterium spp.</i>	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>E. coli</i>	125 (99,2%)	0 (0%)	1 (0,8%)
<i>Klebsiella spp.</i>	43 (87,8%)	0 (0%)	6 (12,2%)
<i>Enterobacter spp.</i>	8 (88,9%)	0 (0%)	1 (11,1%)
<i>Proteus spp.</i>	21 (95,5%)	0 (0%)	1 (4,5%)
<i>Providencia spp.</i>	3 (66,7%)	0 (0%)	1 (33,3%)
<i>Morganella spp.</i>	3 (66,7%)	0 (0%)	1 (33,3%)
<i>Citrobacter spp.</i>	1 (50,0%)	0 (0%)	1 (50,0%)

терминальный T1/2 из сыворотки после назначения повторных доз составляет 42 ч., однако наблюдаются значительные индивидуальные различия.

Препарат назначается в виде внутривенной капельной инфузии продолжительностью 30-60 минут. Начальная доза для взрослых составляет 100 мг, далее по 50 мг через каждые 12 часов. По мнению производителя курс лечения должен составлять 5-14 дней [1].

Цель исследования – определить активность тигециклина в отношении основных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на результатах 1210 бактериологических анализов мочи, выполненных в НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ за октябрь 2010 – июль 2011 гг. **Критерием включения** было выделение из биоматериала потенциально чувствительных к тигециклину штаммов микроорганизмов [1]. **Из исследования исключались** микроорганизмы, обладающие природной резистентностью к тигециклину, например, *Pseudomonas spp.*

Биоматериал забирался у пациентов, страдающих рецидиви-

рующими инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы: вторичным хроническим пиелонефритом на фоне мочекаменной болезни, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, аномалий развития органов мочеполовой системы (965 чел. – 79,8%), хроническим простатитом (154 чел. – 12,7%), вторичным хроническим циститом (91 чел. – 7,5%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Enterococcus spp. были выявлены у 512 пациентов, при этом 67 (13,1%) штаммов демонстрировали устойчивость к аминопенициллинам, 2 (0,4%) – к гликопептидам (штамм VRE). Все выделенные штаммы *Enterococcus spp.* (100%) оказались чувствительными к тигециклину.

Staphylococcus spp. выделены у 392 больных, из них 179 (45,7%) были устойчивыми к метициллину (штаммы MRSA и MRSE), 2 (0,5%) – к гликопептидам (штамм VRSA). В отношении выделенных штаммов *Staphylococcus spp.* тигециклин продемонстрировал 100%-ю активность.

Streptococcus spp. отмечен у 89 пациентов. Все выделенные штаммы *Streptococcus spp.* (100%) оказались чувствительными к тигециклину.

Таким образом, на сегодняшний

день тигециклин демонстрирует высокую, практически абсолютную эффективность в отношении основных грамположительных возбудителей неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний, встречающихся в урологической практике (таблица 1).

Среди редко встречающихся в урологической клинике грамположительных микроорганизмов, в нашем исследовании отмечены 3 штамма *Corynebacterium amycolatum*, также оказавшиеся чувствительными к тигециклину. Наиболее известный представитель рода *Corynebacterium spp.* – *C. Diphtheria* – является облигатным патогеном для человека и вызывает острое инфекционное заболевание – дифтерию, лечение которой относится к компетенции инфекционистов. Другие представители этого рода сравнительно мало вирулентны, многие из них входят в состав нормального микробиоценоза кожи, слизистой дыхательных путей и т.д., а при сниженной иммунологической резистентности организма они же могут выступать возбудителями различных инфекционных процессов, в том числе и локализованных в мочевых путях [3].

Среди грамотрицательных возбудителей, потенциально чув-

ствительных к тигециклину, наибольшего внимания заслуживают *E. coli* и *Klebsiella spp.*

Среди 126 выделенных штаммов *E. coli* только в одном наблюдении отмечена устойчивость к тигециклину, что составило 0,8%.

Klebsiella spp. в урологической клинике нередко выступает в роли госпитальной инфекции и имеет множественную лекарственную устойчивость. Из 49 штаммов *Klebsiella spp.* 43 (87,8%) оказались чувствительными к тигециклину, 6 (12,2%) – резистентными к нему.

Также нами были выделены отдельные штаммы других грамотрицательных микроорганизмов – *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proneus spp.* и др., большая часть из которых продемонстрировала чувствительность к тигециклину (таблица 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным результатам резистентность микрофлоры, выделенной у хронических урологических больных, к тигециклину на сегодняшний день невысока. При первичных инфекциях она должна быть еще ниже. Однако тигециклин, который является препаратом резерва, должен применяться только у осложненных пациентов, имеющих полирезистентную флору.

На основании полученных микробиологических данных необходимо определить место тигециклина в системе антибактериальной терапии в урологии. Прежде всего, коротко сформулированы основные свойства этого нового лекарственного средства. Тигециклин – антибактериальный препарат с высокой активностью в отношении грамположительных кокков, в том числе и полирезистентных, с клинически значимой антиграмотрицательной активностью, но не действующей на *P. aeruginosa*, имеющий преимущественно печеночный путь выведения и лишенный нефротоксичности.

Представляется очевидным, что тигециклин особо показан при микст-инфекциях, включающих полирезистентного грамположительного возбудителя и грамотрицательную палочку с умеренным уровнем резистентности. Такое сочетание для урологической клиники не является ни характерным, ни казуистически редким [4,5]. Назначение тигециклина в этой клинической ситуации позволяет уйти от полипрагмазии и лучше контролировать лекарственную терапию.

Второе абсолютное показание к назначению этого препарата – выделение у пациента ванкомицинрезистентных штаммов грамположительных возбудителей (*VRSA*, *VRE*). На сегодняшний день такие штаммы в урологических стационарах встречаются редко [5, 6].

Особый интерес представляет возможность использования тигециклина в эмпирическом режиме. Этот препарат полностью перекрывает спектр активности гликопептидов, однако существенно безопаснее них и имеет лучшую субъективную переносимость. Поэтому все показания к эмпирическому назначению гликопептидов в урологической практике могут быть применены и к тигециклину. Это, главным образом, антибактериальная профилактика при протезировании полового члена, лечение перипротезной инфекции, острого кавернита, а также гематогенных абсцессов почек и предстательной железы на фоне внутривенной наркомании, ВИЧ-инфекции, хронического остеомиелита и других заболеваний преимущественно стафилококковой этиологии. Единственное, что сегодня позволяет гликопептидам удерживать позиции на рынке – это экономические преимущества, что во многих случаях оказывается решающим аргументом.

Исследована возможность применения тигециклина для лечения пневмонии, которую иногда приходится наблюдать у наиболее тя-

желых урологических пациентов, особенно после травматичных оперативных вмешательств по поводу новообразований органов мочеполовой системы. Российский опыт применения тигециклина пока отсутствует. Зарубежные исследователи сообщают о высокой эффективности этого препарата для лечения пневмонии [7].

Что касается возможностей эмпирического использования тигециклина для подавления грамотрицательных инфекций мочевых путей, то на наш взгляд, они весьма ограничены. Лимитирующим фактором выступает отсутствие антисинегнойной активности. *P. aeruginosa* является одним из наиболее часто встречающихся грамотрицательных возбудителей нозокомиальной инфекции в урологии, поэтому антибактериальный препарат резерва, ориентированный на полирезистентную грамотрицательную флору должен обязательно иметь высокую антисинегнойную активность [3,4]. Остальные госпитальные грамотрицательные палочки в разной степени чувствительны к антисинегнойным средствам [3]. Эмпирическое применение тигециклина в клинических ситуациях, предполагающих наличие грамотрицательной флоры с низким и умеренным уровнем резистентности (то есть у неосложненных пациентов), не отвечает требованиям эпидемической безопасности, так как создает условия для селекции устойчивых штаммов *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.*, а также чрезмерно затратно с экономической точки зрения.

Благоприятный профиль безопасности и отсутствие нефротоксичности тигециклина приобретает особое значение при наличии у пациента почечной недостаточности. Большинство антибактериальных средств, применяющихся в урологической практике, имеют почечный путь выведения, что затрудняет их использование в условиях по-

чечной недостаточности. Особенно большие сложности появляются при наличии у препарата нефротоксичности, как, например, у ванкомицина. Применение тигециклина должно существенно упростить и обезопасить оказание урологической помощи таким пациентам.

В настоящее время у нас имеется лишь незначительный опыт клинического применения тигециклина. Представляем описание клинического наблюдения успешного применения этого препарата для лечения инфекции, осложнившей протезирование полового члена.

Пациент Х., 45 лет поступил в Городскую клиническую урологическую больницу № 47 Департамента здравоохранения г. Москвы с диагнозом «эректильная дисфункция смешанного генеза». 6 месяцев назад выполнена радикальная простатэктомия по поводу рака простаты рТ2аN0M0, после чего пациент отметил полное отсутствие эрекции. Консервативная терапия, в том числе с использованием препаратов ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, оказалась неэффективна. Уровень тестостерона составил 22 нмоль/л (норма 13-33 нмоль/л), что позволило исключить гипогонадизм как причину эректильной дисфункции.

Учитывая отсутствие рецидива новообразования и бесперспективность дальнейшей консервативной терапии эректильной дисфункции, пациенту было предложено протезирование полового члена.

Установлен управляемый надувной трехкомпонентный фаллопро-

тез Alfa I (Mentor, USA) по стандартной методике. Антибактериальная профилактика: ванкомицин в дозе 1,0 г внутривенно капельно 2 раза в сутки.

На вторые сутки после операции отмечена гиперемия кожи у корня полового члена, отек и напряжение кавернозных тел, болезненность при пальпации полового члена, субфебрильная лихорадка. При лабораторных исследованиях отмечен лейкоцитоз 15,0 тыс./мл с умеренным сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерных лейкоцитов 7%).

Данная ситуация была расценена как перипротезная инфекция.

В связи с подозрением на полирезистентную грамотрицательную флору назначен имипенем/циластатин (Тиенам) в дозе 500 мг 3 раза в сутки внутривенно. Однако данная терапия оказалась неэффективной. Отмечено усиление отека и болезненности полового члена, гиперемия кожи, эпизоды фебрильной лихорадки. Лабораторные показатели подтверждали высокую активность воспалительного процесса. Отмечено увеличение лейкоцитоза до 17,0 тыс./мл с усилением сдвига лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерных лейкоцитов 11%).

Пациенту было предложено хирургическое вмешательство: оперативное удаление имплантата с ревизией и дренированием его ложа, от чего пациент воздержался, настаивая на продолжении консервативной терапии.

Учитывая неэффективность ванкомицина и имипенема/циластатина, возбудителем данного осложнения был предположен полирезистентный штамм *Staphylococcus spp.*, например, VRSA. Для подавления последнего в эмпирическом режиме был назначен тигециклин (Тигацил) в стартовой дозировке 100 мг, далее 50 мг 2 раза в сутки внутривенно.

На фоне применения данного препарата через 2 суток отмечена положительная динамика в виде уменьшения отека кавернозных тел, гиперемии кожи полового члена, снижения выраженности лейкоцитоза до 10,0 тыс./мл (палочкоядерных лейкоцитов 7%).

Лечение было продолжено до 10 суток, в результате чего воспалительный процесс был полностью купирован. Протез функционирует адекватно. Никаких побочных действий при применении препарата тигециклин (Тигацил) не отмечалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый антибактериальный препарат тигециклин (Тигацил) продемонстрировал высокую активность в отношении грамположительных кокков (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*), в том числе и обладающих множественной лекарственной устойчивостью (штаммы MRSA, VRSA, VRE), а также в отношении отдельных актуальных для урологической клиники грамотрицательных палочек (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*). ■

Ключевые слова: тигециклин, MRSA, VRSA, VRE, фаллопротезирование, инфекционно-воспалительные осложнения.

Keywords: tigecycline, MRSA, VRSA, VRE, penile prosthesis implantation, infectious-inflammatory complications.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства «Тигециклин».
2. James E. Frampton and Monique P. Curran. Tigecycline. Drugs 2005; 65 (18): 2623-2635.
3. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. Москва. Бионика. 2003. 208 с.
4. Урология. Национальное руководство. Под редакцией Лопаткина Н.А. Москва. ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1021 с.
5. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Под редакцией Яковлева В.П. и Яковлева С.В. Москва. Литтерра. 2003. 1002 с.
6. Справочник по антимикробной терапии. Под редакцией Козлова Р.С., Дехнича А.В. Смоленск. МАКМАХ. 2010. 416 с.
7. McKeage K., Keating G. Tigecycline In Community-Acquired Pneumonia. Drugs 2008; 68 (18): 2633-2644.

Дивертикул уретры у женщины

Female urethral diverticulum

Verzin A.V., Pen'kov P.L.

This paper describes a clinical case of female urethral diverticulum. The clinical picture, diagnosis and surgical treatment of urethral diverticulum, as well as immediate follow up of surgical treatment are described.

Materials and methods. The diagnosis of urethral diverticulum has been established based on anamnesis, complaints and results of instrumental methods: ultrasound of the urinary system, urethrocytography, urethrocytostomy, uroflowmetry, gynecological examination.

The main complaints was: pain when urinating, pollakiuria to 12-15 times, episodes of macrohaematuria, urinary incontinence. Pain just stopped using narcotic analgetics (transdermal patch Dyurogesic). At gynecological examination through the anterior wall of the vagina the painful periurethral elastic formation (near 4.5 cm) was determined, and when pressed to it the urine stood out from the meatus. When urethrocytography urethral diverticulum rounded up to 4.5-5.0 cm was visualized. Obstructive type of urination was determined with uroflowmetry. The patient performed surgery: transvaginal diverticulectomy and biopsy of diverticulum. Histological conclusion: there are the fragments of fibrous tissue and mucous of urethra, with a weak infiltration.

The results. Following the surgery it was a smooth postoperative period, marked regression of pain, improved quality of urination, urinary incontinence disappearance. 12 days after surgery nonobstructive urinary type was determined with uroflowmetry. **Conclusion.** Early diagnosis and surgical treatment of female urethral diverticulum can get rid of this disease and socially adapt this category of patients.

А.В. Верзин, П.Л. Пеньков

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Первое сообщение об оперативном лечении дивертикула уретры было опубликовано в работе английского хирурга У. Неу в 1805 г. [1]. Им было выполнено трансагинальное рассечение дивертикула уретры и его тампонирование. В течение последующих 130 лет, вплоть до 1935 г., в литературе имелись лишь единичные сообщения о выявлении и лечении дивертикулов уретры у женщин [2]. В 1958 г. Davis и Te Linde, изучив и обобщив данные за предшествующие 60 лет, сообщили о 121 наблюдении дивертикула уретры [3]. С внедрением в клиническую практику новых диагностиче-

ских методов обследования частота выявления этого заболевания значительно возросла. Дивертикулы уретры у женщин встречаются в 1-6%, преимущественно в возрасте от 30 до 50 лет, редко – у новорожденных и детей [4-6]. Распространенность заболевания выше у рожавших женщин и женщин негроидной расы [7]. Убедительно говорить об истинной частоте встречаемости не представляется возможным, вследствие того, что дивертикулы уретры могут протекать бессимптомно и оставаться не диагностированными.

Клинические симптомы, такие как дизурия, диспареуния и постмикционный дриблинг (выделение мочи по каплям после мочеиспуска-



Рисунок 1. Трансдермальный пластырь Дюрогесик для купирования болей



Рисунок 2. Восходящая уретроцистография, при которой визуализируется дивертикул уретры

Рисунок 3. Контрастирование дивертикула после микции

ния), социально дезадаптируют пациентов и значительно снижают их качество жизни [8]. Наличие дивертикула уретры является фактором поддержания воспалительного процесса у пациенток с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей. Из вышесказанного следует необходимость своевременной диагностики и лечения этого заболевания. В отечественной литературе вопросы диагностики и лечения дивертикулов уретры освещены недостаточно, поэтому мы сочли необходимым поделиться нашим наблюдением.

Пациентка З.Б., 67 лет поступила в НИИ урологии с жалобами на выраженные боли при мочеиспускании, поллакиурию до 12-15 раз в сутки, эпизоды макрогематурии, подтекание мочи после мочеиспускания, ургентное недержание мочи. Боли купировались только приемом наркотических анальгетиков: трансдермальным пластырем Дюрогесик (рисунок 1).

Из анамнеза известно, что вышесказанные жалобы беспокоят больную в течение 10 лет. Неоднократно проходила обследования и курсы лечения в связи с обострением хронического цистита. Выполнялась

диагностическая цистоскопия, заключение – явления тригонита.

В институте проведено обследование, включавшее в себя:

- общий анализ мочи;
- общий анализ крови;
- биохимическое исследование крови;
- бактериологическое исследование мочи;

• УЗИ органов мочевыводящей системы;

- уретроцистография;
- уретроцистоскопия;
- урофлоуметрия;
- гинекологический осмотр (бимануальная пальпация).

При осмотре: живот мягкий, при глубокой пальпации безболезненный. Наружные половые органы

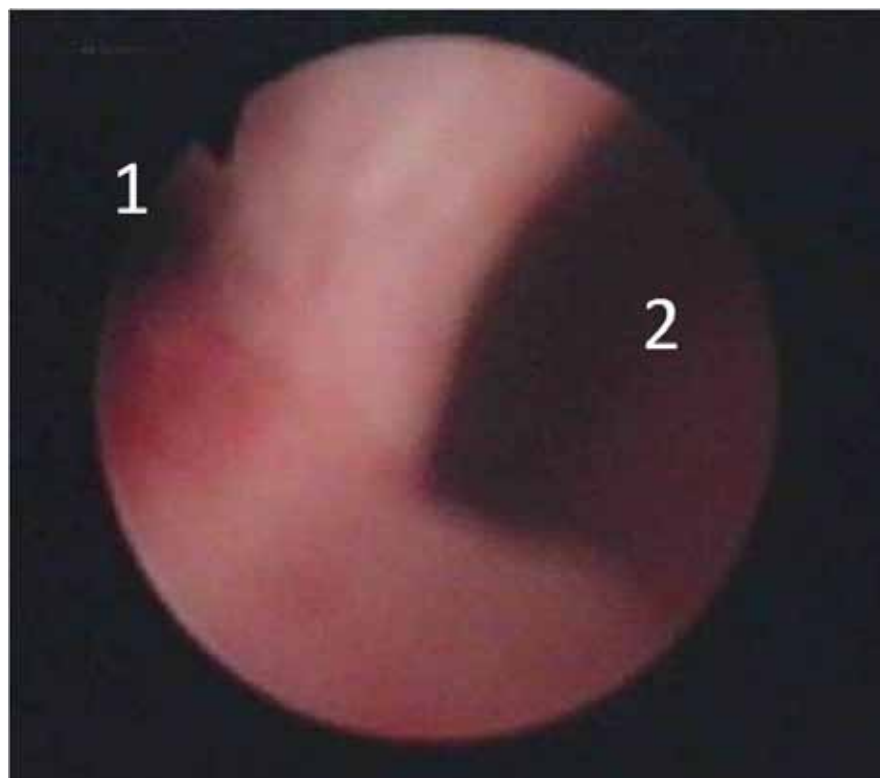


Рисунок 4. Уретроцистоскопия. 1 – ход уретры. 2 – устье дивертикула.

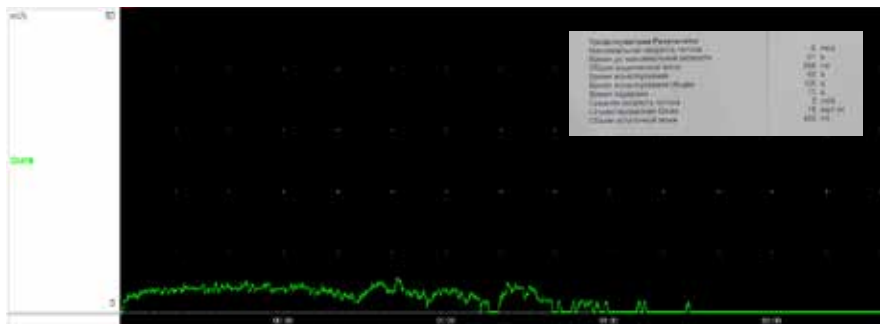


Рисунок 5. Урофлоуметрия до лечения – обструктивный тип мочеиспускания

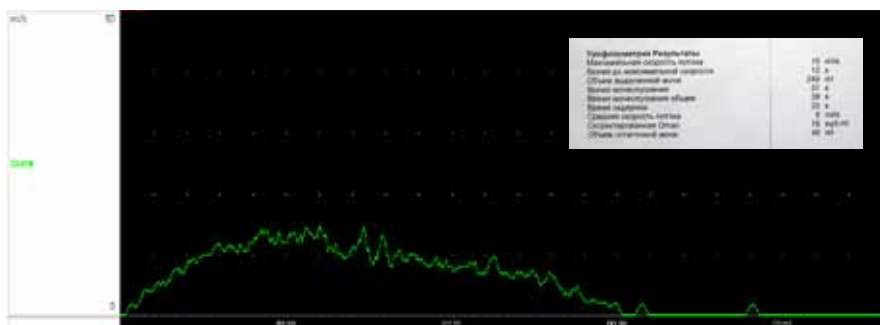


Рисунок 6. Урофлоуметрия после лечения – необструктивный тип мочеиспускания

не изменены, наружное отверстие уретры расположено в типичном месте. При осмотре через переднюю стенку влагалища периуретрально пальпируется болезненное плотное эластическое образование округлой формы до 4,5 см. При надавливании на это образование из наружного отверстия уретры выделяется моча.

В анализе мочи: лейкоциты 30-40 в поле зрения, эритроциты 2-3 в поле зрения, рН – 5,8. При посеве мочи высеялась *E. coli* 10⁶.

На экскреторной урограмме – анатомо-функциональных изменений со стороны почек, мочеточников и мочевого пузыря не выявлено. Выполнена восходящая уретроцистография, при которой визуализируется дивертикул уретры неправильной округлой формы диаметром до 4,5-5,0 см, дефектов

контрастирования в проекции этого образования не обнаружено (рисунок 2).

После мочеиспускания определяется скопление контрастного вещества в дивертикуле уретры (рисунок 3).

16.07.2007 г. выполнена уретроцистоскопия, при которой в средней трети уретры определяется дивертикул с устьем 0,5 см (рисунок 4). Инструмент с техническими сложностями проведен в полость дивертикула. Слизистая дивертикула гиперемирована с единичными петехиальными кровоизлияниями. При осмотре мочевого пузыря: емкость – около 400 мл, устья мочеточников расположены в типичном месте, смыкаются, перистальтируют, умеренная гиперемия слизистой в области треугольника Льебо. В

полости мочевого пузыря конкрементов, объемных образований не выявлено.

По данным урофлоуметрии обструктивный тип мочеиспускания, с максимальной скоростью 6 мл/с. Объем остаточной мочи – 160 мл (рисунок 5).

На основании проведенного обследования установлен клинический диагноз: дивертикул уретры, расположенный ниже шейки мочевого пузыря, одиночный, размером 5,0 x 4,5 см, однокамерный, соустье со средней третью уретры, urgentное недержание мочи.

Пациентке проф. А.Ю. Павловым выполнена операция: *трансвагинальная дивертикулэктомия с биопсией*. Гладкое послеоперационное течение. Уретральный катетер удален на 10 суток. Швы сняты на 11 суток. Самостоятельное мочеиспускание восстановлено. Гистологическое заключение: фрагменты фиброзной ткани и слизистой оболочки уретры, со слабой диффузной круглоклеточной инфильтрацией.

При контрольной урофлоуметрии на 12 сутки после операции определяется необструктивный тип мочеиспускания с максимальной скоростью 15 мл/с., остаточной мочи 46 мл (рисунок 6).

Пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии на 13 сутки. Жалобы на боли и поллакиурию регрессировали.

При контрольном общении с больной через 1,5 года после операции жалоб на боли при мочеиспускании, поллакиурию и дизурию не было. Больная полностью отказалась от применения наркотических анальгетиков. Отдаленный результат операции хороший. ■

Ключевые слова: дивертикул уретры у женщин, диагностика, лечение, трансвагинальная дивертикулэктомия.

Keywords: female urethral diverticulum, diagnosis, treatment, transvaginal diverticulectomy.

ЛИТЕРАТУРА

- Hey W. Practical Observations in Surgery. Philadelphia: James Humphreys, 1805. P. 303-305.
- McNally A. Diverticula of the female urethra // Am J Surg. 1935. Vol. 28. P. 177.
- Davis H.J., Telinde R.W. Urethral diverticula: an assay of 121 cases // J. Urol. 1958. Vol. 80. P. 34-39.
- Andersen M.J. The Incidence of diverticula in the female urethra // J Urol. 1967. Vol. 98. P. 96-98.
- Aspera A.M., Rackley R.R., Vasavada S.P. Contemporary evaluation and management of the female urethral diverticulum // Urol Clin North Am. 2002. Vol. 29. P. 617-624.
- Gomez-Lanza E. Female urethral diverticulum – a case report // Eu Urol Today. 2007. P. 16.
- Davis B.L., Robinson D.G. Diverticula of the female urethra: Assay of 120 cases // J Urol. 1970. Vol. 104. P. 850-853.
- Hurt G. Urethral abnormalities in Urogynecologic surgery. 2000. P. 167-175.

Памяти Александра Леоновича Шабата (1932–1995)

Александр Леонович Шабат родился 25 января 1932 г. в Ленинграде в семье врачей. Когда Алику (так Александра Леоновича звали родные и близкие) исполнилось 9 лет, грянула Великая Отечественная война, и он сполна испытал трудности военного времени, более года находясь в блокадном Ленинграде, а затем в эвакуации в Томске. В 1949 году, после окончания средней школы в Москве с золотой медалью, А.Л. Шабат поступает в 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова. Вопрос выбора профессии перед ним не стоял – он был потомком славной династии врачей. Во время учебы в институте А.Л. Шабат уделял внимание не только учебе, но и своей страсти, сопровождавшей всю его жизнь – поэзии. Свидетельство его увлечения – это не только стихи, написанные для себя и друзей, но и текст гимна 1 ММИ им. И.М. Сеченова, который до сих пор объединяет всех выпускников 1-го Московского медицинского института.

Окончив 1 ММИ им. И.М. Сеченова в 1955 году, Александр Леонович поступает в клиническую ординатуру по урологии на кафедру 1 ММИ им. И.М. Сеченова. А затем, после окончания ординатуры, уезжает в Гатчину, где самостоятельно выполняет большинство общих хирургических и урологических операций.

В 1959 году А.Л. Шабат возвращается в Москву и работает в больнице им. С.П. Боткинской у профессора А.П. Фрумкина, где в 1963 году защищает диссертацию на соискание степени кандидата медицинских наук на тему «Рак полового члена».

В 1964 году, по приглашению профессора А.Я. Пытеля, он перешел на работу в клинику 2 МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова на кафедру урологии, где в 1973 году блестяще защитил докторскую диссертацию на тему «Патогенез и диагностика туберкулеза почки».

С 1967 года и до конца жизни А.Л. Шабат работал под руководством академика АМН СССР, профессора Н.А. Лопаткина. В эти годы А.Л. Шабат занимается активной творческой и популяризаторской деятельностью. А.Л. Шабатом издано более 20 моногра-



фий, опубликовано свыше 200 научных работ. Его научные труды по проблемам воспалительных заболеваний мочеполовых органов широко известны в нашей стране и за рубежом. А.Л. Шабат являлся редактором множества фундаментальных урологических изданий и внес большой вклад в систему подготовки не только врачей, но и младшего и среднего медицинского персонала.

В 1979 году профессор А.Л. Шабат становится заместителем директора по лечебной работе НИИ урологии Минздрава РСФСР. Начинается новый и очень ответственный этап его биографии. Отметим, что междисциплинарный подход к решению вопросов мужского здоровья был заложен им еще 30 лет назад.

В конце 80-х гг. прошлого века А.Л. Шабат оказывает неоценимую помощь по созданию национальной урологической школы Казахстана, Узбекистана, Молдавии, Мордовии, Уральского региона.

В 1982 году выходит учебник для медицинских вузов «Урология», за издание которого в 1984 году в составе ведущих урологов СССР А.Л. Шабат получает Государственную премию СССР. А.Л. Шабат был научным редактором «Справочника по урологии».

С 1982 года А.Л. Шабат – член союза журналистов СССР, член редколлегии Литературной газеты, где курировал медицинский раздел и опубликовал ряд работ, посвященных медицинской деонтологии.

С 1967 по 1995 гг. А.Л. Шабат являлся бесшестименным ответственным секретарем редакции журнала «Урология и нефрология» (в настоящее время журнал «Урология») и внес огромный вклад в развитие и популяризацию нашего отраслевого журнала.

А.Л. Шабат проводил большую общественную работу: был членом правлений Всесоюзного и Московского научных обществ урологов. С 1984 по 1995 гг. был руководителем отдела воспалительных заболеваний НИИ урологии Минздрава России, а затем и преобразованного из него отдела общей урологии.

Основным направлением научных исследований, которыми руководил Александр Леонович, была разработка комплексных методов профилактики, диагностики и лечения воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Под руководством выдающегося ученого А.Л. Шабата успешно защищены 22 кандидатских и 4 докторских диссертации.

За успехи во врачебной, научной, педагогической и общественной деятельности А.Л. Шабат был награжден медалью «Ветеран труда», серебряной медалью ВДНХ.

Все ученики А.Л. Шабата в настоящее время активно занимаются практической и научной деятельностью, продолжая дело своего научного наставника и Учителя, что является лучшей памятью об этом удивительно светлом и добром человеке. 🟡



«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 2011
www.euro.ru

