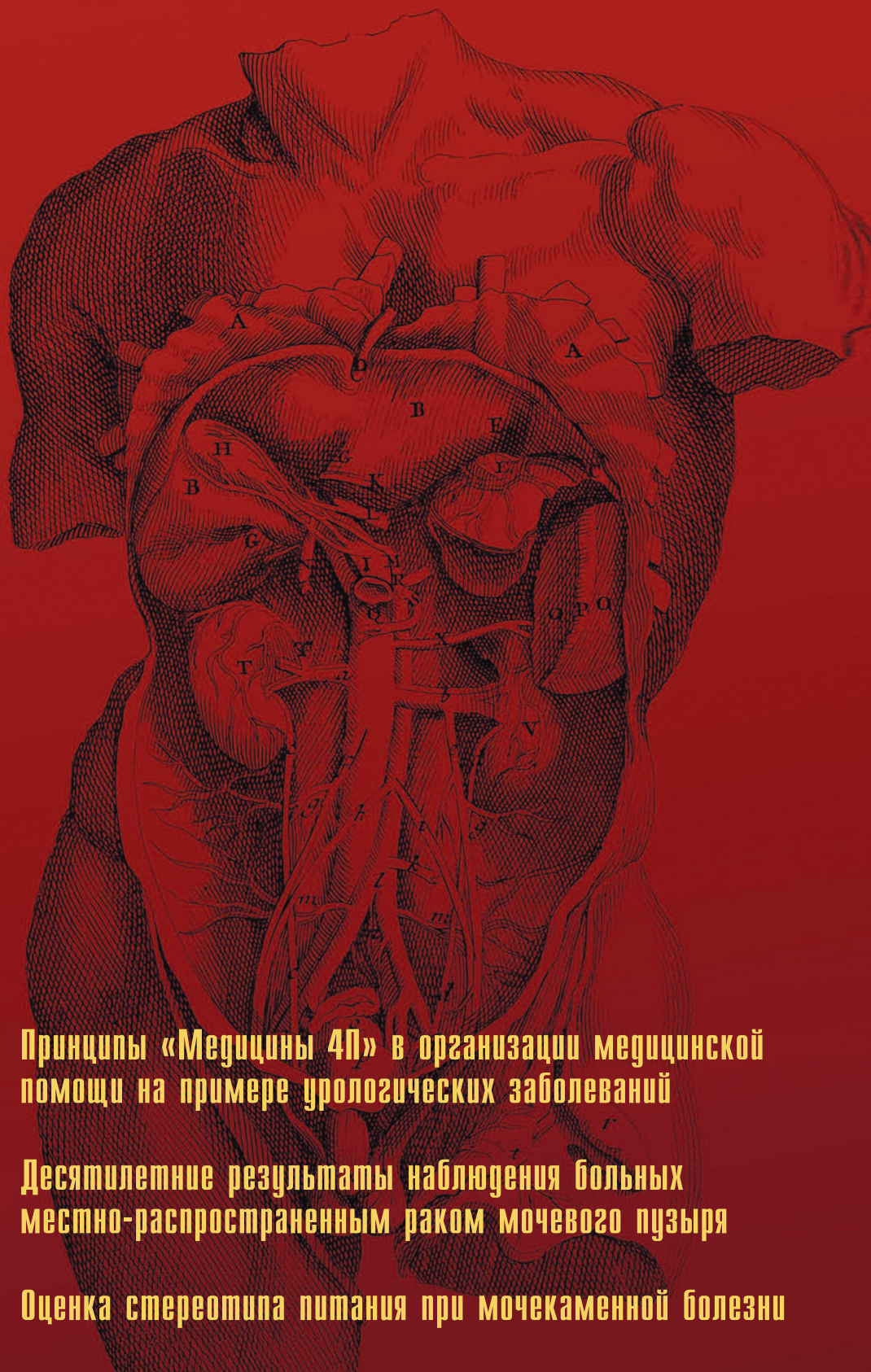


УРОЛОГИЯ



Принципы «Медицины 4П» в организации медицинской помощи на примере урологических заболеваний

Десятилетние результаты наблюдения больных местно-распространенным раком мочевого пузыря

Оценка стереотипа питания при мочекаменной болезни

Выбор оптимального метода дренирования верхних мочевых путей при остром обструктивном пиелонефрите



Силденафил или любому другому компоненту препарата; одновременный прием донаторов оксида азота или органических нитратов или нитратов в любых лекарственных формах; одновременный прием ритонавира; пациентам, для которых сексуальная активность нежелательна.

в том числе с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, пациентам с потерей зрения на одном глазу вследствие поражения пигментной оптической нервы, наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, тяжелая печеночная недостаточность, женский пол, возраст до 18 лет. Способ применения и дозы (Полная информация) — см. инструкцию по применению.

эректильной дисфункции — фд35-ингибитор. Показания к применению: Лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового акта. Эффективен только при сексуальной стимуляции. Противопоказание (Полная информация) — см. инструкцию по применению. Глаукома (Полная информация) — см. инструкцию по применению. Головокружение, «приливы», нарушение зрения, нарушение цветовосприятия, заложенность носа, диспепсия. Срок годности: 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: рецептурно. Регистрационный номер: ПП-000125. Подробной информации о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Силденафил
ДИНАМИКО
ГОЛУБАЯ ТАБЛЕТКА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ СОСТАВОМ

**ПОЖАЛУЙ, ЕДИНСТВЕННЫЙ «ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ» —
ЭТО РЕМОНТ КВАРТИРЫ. И НИКАКОГО ПРИВЫКАНИЯ!***

Таблетка силденафила с модифицированным составом¹:

- дает качественную эрекцию²;
- обеспечивает минимум побочных эффектов³;
- * не вызывает привыкания⁴.



www.happyend.ru

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№1 2017

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор **О.И. Аполихин**, *д.м.н., профессор, член-корр. РАН*
Заместитель главного редактора **А.В. Сивков**, *к.м.н.*
Научный редактор **В.И. Кирпатовский**, *д.м.н., профессор*
Ответственный секретарь **Д.А. Бешлиев**, *д.м.н.*
Редакторы **В.А. Комарова**, *к.м.н.*
Н.Г. Москалева, *к.м.н.*
В.А. Шадёркина
И.А. Шадеркин

Б.Я. Алексеев, *д.м.н., профессор*
С.А. Голованов, *д.м.н.*
В.В. Евдокимов, *д.м.н.*
Е.А. Ефремов, *д.м.н.*
Г.Д. Ефремов, *к.м.н.*
Н.С. Игнашин, *д.м.н.*
А.В. Казаченко, *д.м.н.*

М.И. Катибов, *д.м.н.*
А.А. Костин, *д.м.н., профессор*
Д.С. Меринов, *к.м.н.*
Е.О. Осмоловский, *д.м.н.*
В.В. Ощепков, *к.м.н.*
Т.С. Перепанова, *д.м.н., профессор*
В.В. Ромих

Ю.Э. Рудин, *д.м.н., профессор*
Р.М. Сафаров, *д.м.н., профессор*
В.Н. Синюхин, *д.м.н., профессор*
И.В. Чернышев, *д.м.н., профессор*
Л.А. Ходырева, *д.м.н.*
Э.К. Яненко, *д.м.н., профессор*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

Ф.А. Акилов, *д.м.н., профессор (республика Узбекистан)*
М.К. Алчинбаев, *д.м.н., профессор (республика Казахстан)*
С.Х. Аль-Шукри, *д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)*
А.В. Амосов, *д.м.н., профессор (Москва)*
А.В. Гудков, *д.м.н., профессор (Томск)*
А.А. Ерквич, *д.м.н., профессор (Новосибирск)*
В.Н. Журавлев, *д.м.н., профессор (Екатеринбург)*
Е.П. Какорина, *д.м.н., профессор (Москва)*

А.Д. Каприн, *д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)*
В.Л. Медведев, *д.м.н., профессор (Краснодар)*
А.И. Неймарк, *д.м.н., профессор (Барнаул)*
В.Н. Павлов, *д.м.н., профессор (Уфа)*
Н.И. Тарасов, *д.м.н., профессор (Челябинск)*
А.Ч. Усупбаев, *д.м.н., профессор (Кыргызская Республика)*
А.В. Шуляк, *д.м.н., профессор (Украина)*

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Издательский дом «УроМедиа»

Руководитель проекта
В.А. Шадёркина

Дизайнер
О.А. Белова

Корректор
Ю.Г. Болдырева

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

www.ecuro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология» включен в перечень ВАК
(Перечень рецензируемых научных изданий от 01.12.2015 г. № 13-6518)

Бюллетень высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации, 2016, №3
Тираж 5000 экз.

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

Перепечатка материалов разрешается только с письменного разрешения редакции

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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

ОРГАНИЗАЦИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

*О.И. Аполихин, М.И. Катибов, И.А. Шадркин,
М.Ю. Просяников*

Принципы «Медицины 4П» в организации медицинской помощи на примере урологических заболеваний. 4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*В.В. Иващенко, В.И. Кирпатовский, А.А. Калабеков,
А.В. Казаченко, М.В. Гребенкин, С.А. Голованов,
В.В. Дрожжева*

Изменения электролитного состава мочи под действием гипохлорита натрия. Возможность уменьшения риска рецидива нефролитиаза. 10

*М.П. Мылтыгашев, А.Н. Бояндин, Ф.П. Капсаргин,
Е.И. Шишацкая, А.К. Кириченко, А.А. Шумилова,
Т.Г. Волова*

Сравнительный анализ эффективности использования полиуретанового и биодеградируемого стента на основе ПГА при пластике пиелoureтерального сегмента. 16

*Н.Б. Захарова, Л.Х. Пастушкова, И.М. Ларина,
Д.Н. Каширина, Р.Н. Лях, В.М. Попков*

Значение протеомного состава мочи при заболеваниях мочевыводящих путей (обзор литературы). 22

ОНКОУРОЛОГИЯ

*В.Ю. Старцев, А.Ю. Колмаков, И.Б. Сосновский,
А.А. Ширвари, В.Ф. Кутян, В.Р. Самко*

Десятилетние результаты наблюдения больных местно-распространенным раком мочевого пузыря. 30

*Т.В. Шатылко, В.М. Попков, А.Ю. Королев,
Р.Н. Фомкин, А.Б. Полозов*

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс как предиктор обнаружения рака предстательной железы при биопсии. 37

*А.В. Фаенсон, А.А. Солнцева, М.Н. Дурицкий,
А.Н. Шевченко, Д.А. Швырев*

Способ лечения больных локальным раком предстательной железы, относящихся к группе высокого риска прогрессирования заболевания. 42

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

*М.Ю. Просяников, И.А. Шадркин,
О.В. Константинова, С.А. Голованов, Н.В. Анохин,
М.М. Зеленский, Д.А. Войтко, Н.А. Галиев,
О.И. Аполихин, А.В. Сивков*

Анализ стереотипа питания при мочекаменной болезни. 46

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

HEALTHCARE IN UROLOGY

*O.I. Apolikhin, M.I. Katibov, I.A. Shaderkin,
M.Yu. Prosyannikov*

Principles of «4P Medicine» in the organization of health care in the context of urological diseases. 4

EXPERIMENTAL UROLOGY

*V.V. Ivashchenko, V.I. Kirpatovskiy, A.A. Kalabekov,
A.V. Kazachenko, M.V. Grebenkin, S.A. Golovanov,
V.V. Drozhzheva*

Changes in the electrolyte composition of urine under the influence of sodium hypochlorite. The possibility of reducing the risk of recurrence of nephrolithiasis. 10

*M.P. Myltygashev, A.N. Boyandin, F.P. Kapsargin,
E.I. Shishatskaya, A.K. Kirichenko, A.A. Shumilova,
T.G. Volova*

Comparative analysis of the effectiveness of the polyurethane and PGA biodegradable stents in the pyeloureteral segment plastic surgery. 16

*N.B. Zaharova, L.H. Pastushkova, I.M. Larina,
D.N. Kashirina, R.N. Lyah, V.M. Popkov*

The importance of the proteomic composition of urine in urinary tract diseases. Literature review. 22

ONCOUROLOGY

*V.Yu. Startsev, A.Yu. Kolmakov, I.B. Sosnovsky,
A.A. Shirvari, V.F. Kutyan, V.R. Samko*

Ten-year results of patients with localized bladder cancer. 30

*T.V. Shatyilko, V.M. Popkov, A.Yu. Korolev,
R.N. Fomkin, A.B. Polozov*

Neutrophil-lymphocyte ratio as an indicator of prostate cancer in biopsy tests. 37

*A.V. Faenson, A.A. Solntseva, M.N. Duritskiy,
A.N. Shevchenko, D.A. Shvyirev*

A method of treating patients with high-risk progression localized prostate cancer. 42

UROLITHIASIS

*M.Yu. Prosyannikov, I.A. Shaderkin,
O.V. Konstantinova, S.A. Golovanov, N.V. Anokhin,
M.M. Zelenskiy, D.A. Voytko, N.A. Galiev,
O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov*

Analysis of dietary stereotype in patients with urolithiasis. 46

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

С.А. Голованов, А.В. Сивков, В.В. Дрожжева, Н.В. Анохин

Метаболические факторы риска и формирование моче- вых камней. Исследование I: влияние кальцийурии и урикурии.....52

ЭНДОУРОЛОГИЯ

В.Ю. Иванов, В.А. Малхасян, И.В. Семенякин, Н.К. Гаджиев, А.В. Тедеев, Д.Ю. Пушкарь

Выбор оптимального метода дренирования верхних моче- вых путей при остром обструктивном пиелонефрите...58

АНДРОЛОГИЯ

А.Д. Каприн, А.А. Костин, Н.Г. Кульченко, Д.К. Фомин, С.В. Попов, Д.П. Круглов, Ф.Ш. Мангутов

Диагностические возможности фаллосцинтиграфии при васкулогенной эректильной дисфункции.....68

В.И. Кирпатовский, О.С. Чочуев, О.Н. Надточий, Е.В. Фролова, А.В. Казаченко

Метаболический синдром: влияние на прогрессирование ДГПЖ, симптомов нижних моче- вых путей и эффективность терапии ДГПЖ (обзор литературы)..... 74

И.С. Шорманов., И.И. Можяев, Х.А. Соколова

Особенности нейро-вегетативной реактивности муж- чин с синдромом хронической тазовой боли..... 84

Е.А. Ефремов, С.С. Красняк

Возможные риски при терапии тестостероном..... 90

А.А. Капто

Варикозное расширение вен предстательной желе- зы у пациентов с варикоцеле.....98

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ УРОЛОГИЯ

Р.В. Васин, В.Б. Филимонов, И.В. Васина

Генитальный пролапс: современные аспекты опера- тивного лечения (обзор литературы)...104

Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, Н.О. Колесников

Лапароскопический уретеро-уретероанастомоз моче- точника трансплантированной почки с собственным моче- точником реципиента по поводу протяженной стриктуры..... 116

Д.Э. Елисеев

Влагалищный доступ в хирургии моче- точничково-влагалищных свищей: обзор литературы и клинический случай 120

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

Р.З. Ахметшин

Предикторы прогрессирования хронической болез- ни почек у детей с пороками развития моче- выводящей системы 126

Информация для авторов132

UROLITHIASIS

S.A. Golovanov, A.V. Sivkov, V.V. Drozhzheva, N.V. Anokhin

Metabolic risk factors and urinary stone formation. The first study: role of calciuria and uricuria..... 52

ENDOUROLOGY

V.Yu. Ivanov, V.A. Malhasyan, I.V. Semenyakin, N.K. Gadzhiev, A.V. Tedeev, D.Yu. Pushkar

Choice of the optimal method of upper urinary tract drainage in patients with acute obstructive pyelonephritis..... 58

ANDROLOGY

A.D. Kaprin, A.A. Kostin, N.G. Kulchenko, D.K. Fomin, S.V. Popov, D.P. Kruglov, F.Sh. Mangutov

Diagnostic capabilities of penile scintigraphy in patients with vasculogenic erectile dysfunction 68

V.I. Kirpatovskiy, O.S. Chochuev, O.N. Nadtochiy, E.V. Frolova, A.V. Kazachenko

Metabolic syndrome: its influence on benign prostate hyperplasia progression, lower urinary tract symptoms and the effectiveness of BPH treatment. Literature review..... 74

I.S. Shormanov, I.I. Mozhaev, Ch.A. Sokolova

Features of the neuro-vegetative reactivity of men with chronic pelvic pain syndrome..... 84

E.A. Efremov, S.S. Krasnyak

Potential risks of testosterone replacement therapy..... 90

A.A. Kapto

Varicose veins of the prostate in patients with varicocele.....98

RECONSTRUCTIVE UROLOGY

R.V. Vasin, V.B. Filimonov, I.V.Vasina

Genital prolapse: contemporary aspects of surgical treatment (literature review).....104

R.N. Trushkin, A.E. Lubennikov, N.O. Kolesnikov

6. Laparoscopic uretero-ureteroanastomosis with it's own ureter of the recipient 116

D.E. Eliseev

Surgical treatment of ureterovaginal fistulae using vaginal access: literature review and a clinical case.....120

PEDIATRIC UROLOGY

R.Z. Akhmetshin

Predictors of progression of chronic kidney disease in children with malformations of urinary system..... 126

Information for authors..... 132

Принципы «Медицины 4П» в организации медицинской помощи на примере урологических заболеваний

О.И. Аполихин, М.И. Катибов, И.А. Шадеркин, М.Ю. Просянников

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

Сведения об авторах:

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: apolikhin.oleg@gmail.com

Apolikhin O.I. – Dr.Sc., professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences. Director of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: apolikhin.oleg@gmail.com

Катибов М.И. – д.м.н., главный научный сотрудник, помощник директора по научно-консультативной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: mikatibov@mail.ru

Katibov M.I. – Dr. Sc., chief research officer, assistant director for scientific consultative work of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: mikatibov@mail.ru

Шадеркин И.А. – зав. отделом развития региональной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: info@uroweb.ru

Shaderkin I.A. – Head of Department of development of regional urology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: info@uroweb.ru

Просянников М.Ю. – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: prosyannikov@gmail.com

Prosyannikov M.Yu. – PhD, Head of Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: prosyannikov@gmail.com

Обострению проблем отечественного здравоохранения на современном этапе способствовало ухудшение экономической ситуации в стране вследствие кризисных явлений, международных санкций и напряженной геополитической обстановки в мире. К усугублению создавшейся ситуации привело сокращение коечного фонда и медицинского персонала, проводимое в рамках реформ системы здравоохранения последних лет. О высшей степени серьезности накопившихся проблем свидетельствует тот факт, что впервые 28-29 июля 2015 года был организован Форум Общероссийского народного фронта (ОНФ) по вопросам здравоохранения «За качественную и доступную медицину!», на котором в присутствии Президента Российской Федерации обсуждалась текущая ситуация в сфере здравоохранения и перспективы его развития [1]. В связи с этим крайне актуальным представляется выбор дальнейшего стратегического пути развития системы здравоохранения нашей страны.

Принципиально можно выделить два сценария развития си-

стемы здравоохранения. Первый вариант – это выбор в пользу рыночной (страховой) модели здравоохранения, которая в наиболее «чистом» виде сохранилась в США [2]. Суть данной модели заключается в «бизнесе на болезнях», где пациент является клиентом (покупателем), а врач – производителем медицинских услуг (продавцом). То есть, в условиях свободного рынка население оплачивает лекарства и медицинские услуги из собственных средств или за счет работодателя, оплачивающего страхование работников как часть платы за труд [3]. Закономерным следствием стало ориентирование данной модели, прежде всего, на развитие высоких технологий по лечению болезней в ущерб профилактической работе по сохранению здоровья. Это означает, что такая система «заинтересована» в больных людях, а не в здоровых.

Антиподом рыночной системы является профилактическая модель, убедительным примером эффективности которой служит система здравоохранения Кубы, где в условиях крайне ограниченных финансовых ресурсов и международного эмбарго за счет профилак-

тических подходов к организации медицинской помощи удалось добиться выраженного снижения первичной заболеваемости и высокой продолжительности жизни населения. Подтверждением служит тот факт, что согласно рейтингу Bloomberg от 2016 года Куба по эффективности системы здравоохранения находится в числе лучших стран и опережает США, несмотря на колоссальную разницу между этими странами по общим расходам на здравоохранение – 817 и 9403 долларов на душу населения соответственно [4].

Таким образом, в условиях дефицита финансовых средств и сложной геополитической обстановки в мире, приоритетным представляется профилактический подход к организации медицинской помощи в нашей стране. За основу организации такой модели может быть взят принцип так называемой «Медицины 4П». Данной аббревиатурой обозначают прилагательные: Предсказательная, Профилактическая, Персонализированная и Партнерская (предполагающая личную вовлеченность пациента) (в оригинале – Predictive, Preventive, Personalized,

Participatory medicine) [5,6]. Именно на раскрытие возможных преимуществ внедрения принципов «Медицины 4П» на примере урологических болезней направлена настоящая работа.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Предсказательная медицина подразумевает выявление различных прогностических признаков на молекулярно-генетическом, клеточно-тканевом или органном уровне, по которым с большей долей вероятности можно предположить развитие того или иного заболевания [7,8]. Следовательно, наличие информации корреляции различных биомаркеров и соответствующих болезней, основанной на принципах доказательной медицины, позволит сформировать группу риска, эффективно проводить мониторинг группы риска и меры по предотвращению болезни.

Примером использования принципа предсказательной медицины является рассмотрение эректильной дисфункции (ЭД) как индикатора риска развития жизненно-опасных сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда и инсульта). Установлено, что последствия атеросклеротического поражения системы кровообращения клинически намного (примерно на 5-7 лет) раньше возникают в сосудах полового члена, чем в сосудах сердца и головного мозга, так как первые существенно меньше по калибру [9]. Указанные изменения в сосудах полового члена приводят к ЭД. Это означает, что развитие ЭД опережает возникновение инфаркта миокарда или инсульта на несколько лет. Взаимосвязь ЭД и инфаркта миокарда убедительно подтверждена в исследовании В.А. Inman и соавт., результаты которого приведены на рисунке 1 [10].

Предсказательная ценность симптома ЭД успешно может быть использована для выявления группы риска инфаркта миокарда или ин-

сульта с последующим проведением соответствующих профилактических мер.

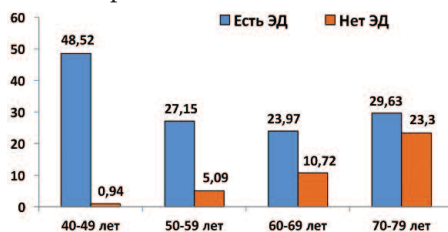


Рис. 1. Частота инфарктов миокарда на 1000 мужчин в течение 10 лет по данным исследования В.А. Inman и соавт. [10]

Внедрение принципа предсказательной медицины приведет к существенному экономическому эффекту. К примеру, по данным Ю.Б. Белоусова и соавт., общие смоделированные затраты на медицинскую помощь при сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях, которые включают общественные потери из-за выплат по временной нетрудоспособности и недопроизводства ВВП, расходы на госпитализацию и реабилитацию в течение года, составляют 63,374 млрд. рублей в год [11]. А при функционировании профилактической модели, предусматривающей раннее активное выявление лиц с ЭД путем анкетирования, формирования группы высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний на основе использования ЭД как раннего их предиктора и проведение индивидуальных программ диспансерного наблюдения лиц с повышенным риском, можно добиться существенного уменьшения доли мужчин с тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, требующих дорогостоящего высокотехнологичного лечения. По нашей оценке, при таком подходе суммарные затраты на проведение мероприятий по идентификации группы риска, ее диспансерному сопровождению и оказанию специализированной лечебно-диагностической помощи в случаях возникновения сердечно-сосудистых заболеваний составляют 20,895 млрд. рублей в год. Таким образом, экономическую эффективность использования указанного подхода можно оценить в

42,479 млрд. рублей в год. Необходимо добавить, что, кроме снижения затрат на оказание медицинской помощи при этих заболеваниях, данный принцип позволит увеличить среднюю продолжительность жизни населения за счет снижения числа летальных исходов. В подтверждение данного тезиса в докладе Всемирного банка приведены расчеты по обоснованию возможных высоких темпов роста ВВП вследствие улучшения состояния здоровья и снижения смертности населения [12].

Профилактическая медицина предполагает повышение эффективности первичной профилактики – мероприятий, направленных на предупреждение возникновения болезни, т.е. на выявление и коррекцию факторов риска. Это означает, что основные усилия системы здравоохранения должны быть направлены на сохранение здоровья здоровых, а не на лечение больных. При организации медицинской помощи с приоритетом профилактики закономерно уменьшается доля больных людей, нуждающихся во вторичной профилактике, а доля лиц с запущенными или осложненными формами болезни, нуждающихся в третичной профилактике, становится еще меньше. О значимости факторов риска заболевания и, следовательно, важности своевременной их коррекции свидетельствуют данные исследования Ю.П. Лисицына, согласно которым вклад образа жизни человека в свое здоровье составляет 50-55%, тогда как вклад вредных факторов окружающей среды – 20-25%, наследственности – 15-20% и системы здравоохранения – 10-15% [13].

В качестве примера возможного использования принципов профилактической медицины можно привести данные по раку мочевого пузыря (РМП). Основным фактором РМП является курение, с которым связано развитие данной опухоли в 50% случаев. Вторым по значимости фактором риска является

профессиональное воздействие на промышленных объектах (производство лакокрасочных изделий, обработка металлов, нефтепродуктов и др.) таких канцерогенных веществ, как ароматические амины, полициклические ароматические углеводороды и хлорированные углеводороды, на которые приходится около 10-20% всех случаев РМП [14,15]. Исходя из этого, можно считать, что внедрение различных программ отказа от курения, а также усиление защиты от вредных факторов производства, имеют под собой реальные перспективы снижения частоты РМП в популяции.

Об экономической эффективности внедрения принципов профилактической медицины свидетельствуют следующие данные. Рассчитано, что экономические потери от преждевременной смертности мужского и женского населения в трудоспособном возрасте от всех причин составляют 14,3% от ВВП России, то есть 9,46 трлн. рублей. Внедряя систему мер по борьбе с факторами риска хронических заболеваний (на примере курения), можно предотвратить 164 тысячи смертей от инфарктов и инсультов. А цена продления трудоспособной жизни 1 мужчины хотя бы на 1 год составляет 500 тыс. рублей. По результатам экономических расчетов 1 рубль, вложенный в профилактику, эквивалентен 5,8 рублям, которые в отсутствие профилактики пришлось бы потратить на высокотехнологичную помощь уже заболевшим людям [16].

Персонализированная медицина представляет собой стратегию профилактики, диагностики и лечения заболеваний на основе анализа индивидуальных генетических, физиологических, биохимических и других особенностей организма [17,18]. На необходимость персонализации лечебных методов еще в прошлом указывали многие врачи, подчеркивая возможности повышения таким образом эффективности лечения и сокращения нежелательных реакций. Хорошей иллюстрацией сути персонализированной медицины служат слова известного русского врача-гуманиста

М.Я. Мудрова о том, что важно «лечить не болезнь по одному только ее имени, а самого больного» [19]. Реальностью персонализация медицины стала, прежде всего, благодаря достижениям современной молекулярной науки – развитию генетики и связанных с ней геномики, нутригеномики, протеомики и метаболомики [20].

Крайне перспективным представляется использование персонализированного подхода к профилактике заболеваний – выявление лиц с предрасположенностью к определенной болезни на базе конкретных данных обследования с последующей разработкой индивидуальной тактики наблюдения и лечения. Примером персонализированного подхода в урологии является использование номограммы индивидуального риска рака предстательной железы (РПЖ), составленной Фондом исследований по РПЖ (SWOP) [21]. Она позволяет оценить вероятность развития РПЖ с учетом трех факторов риска: возраста, наследственной предрасположенности и нарушений мочеиспускания (рис. 2).



Рис. 2. Оценка риска РПЖ с помощью номограммы SWOP

Данный инструмент дает возможность выделения группы повышенного риска РПЖ, которой в дальнейшем может быть проведено специальное обследование по выявлению онкологического заболевания. Таким образом, указанная персонализированная методика может быть успешно использована с целью отказа от высокочувствительного, сопряженного с большой частотой гипердиагностики и гиперлечения заболевания, тотального популяционного скрининга РПЖ в пользу селективного (оппортунистического) скрининга РПЖ у лиц с высоким риском данного заболевания.

Данные о высокой клинико-экономической эффективности селективного скрининга РПЖ были получены в ряде работ [22,23]. К примеру, было выявлено, что при селективном скрининге РПЖ, основанном на персонализированном подходе, прямые затраты на один год сохраненной жизни больных составляют 9832 рублей, тогда как в отсутствие скрининга такие расходы достигают 47680 рублей [23].

Партнерская, или предполагающая личное участие (вовлеченность) пациента, медицина – это формирование партнерских отношений между врачом и пациентом. То есть пациент становится активным участником процесса охраны своего здоровья и лечения болезни. Такая форма организация медицинской помощи подразумевает вовлечение пациента в заботу о собственном здоровье путем организации школ здоровья, проведения санитарно-просветительской работы с использованием средств массовой информации, внедрения мобильных устройств по самоконтролю различных биопараметров, использования современных IT-технологий для коммуникаций с медицинскими работниками [24]. На основе такого тесного сотрудничества пациента и врача создаются предпосылки для самообследования пациента, регулярного дистанционного консультирования и контроля состояния пациента.

Кроме того, необходимо добавить, что участие пациента в деле сохранения своего здоровья не может быть полноценным без выполнения главного условия – введения ответственности гражданина за свое здоровье, т.е. без становления пациента субъектом права. Именно такое условие обеспечивает мотивацию у населения на ведение здорового образа жизни и реальное функционирование государственных рычагов управлением здоровьем человека. В качестве аргумента в пользу необходимости введения такой ответственности пациента за свое здоровье можно указать данные исследований, проведенных в США. Было обнаружено, что в штатах, которые внедрили лишь активную

пропаганду против курения в СМИ и различные общественные инициативы, частота курения снизилась лишь на 0,43% в год. В это же время в штатах, совместивших пропаганду с увеличением акцизов на табак, запретом курения в общественных местах и повышением страховых ставок для курильщиков, добились снижения частоты курения на 3% в год, то есть в 7 раз больше [25]. В нашей стране в настоящее время отсутствует такая законодательная норма, поэтому решение этого вопроса, безусловно, должно входить в число основных задач охранительной политики государства.

Продолжая эту тему, можно сказать, что и врач должен стать субъектом права, т.е. нести ответственность за качество оказания медицинской помощи, так как партнерство, или сотрудничество, подразумевает обоюдную ответственность всех участников процесса. Как известно, в настоящее время врач не лицензируется на ведение медицинской деятельности, т.е. не является субъектом права.

Выход из данной ситуации также лежит в вышеуказанной плоскости изменения законодательной базы по обеспечению основных механизмов охраны здоровья населения нашей страны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реализация принципов «Медицины 4П» позволяет организовать медицинскую помощь таким образом, что максимальные усилия переносятся на предотвращение болезни, а не на наращивание супердорогих высокотехнологичных технологий для лечения болезни. В результате такого подхода произойдет увеличение числа здоровых людей, а число больных граждан пропорционально уменьшится. В этой связи эффективность системы здравоохранения должна быть оценена по индикаторам здоровья (число здоровых лиц, продолжительность жизни и т.д.), а не по индикаторам болезни (число пролеченных больных, оплата по закончен-

ному курсу болезни и т.д.).

Кроме того, в литературе представлены данные множества научных исследований, указывающие на существенную экономическую выгоду от использования представленных подходов к организации медицинской помощи. Именно на основе изменения вектора оказания медицинской помощи в сторону усиления профилактической составляющей становится реально возможной оптимизация финансовых затрат на всю систему здравоохранения в целом.

Таким образом, можно заключить, что внедрение указанной модели приведет к улучшению здоровья нации в целом и оптимизации расходования бюджетных средств на здравоохранение. А эти условия, в свою очередь, являются основой роста конкуренто- и обороноспособности страны. С учетом перечисленных факторов преимущество выбора пути развития отечественного здравоохранения на основе «Медицины 4П» представляется очевидным. ■

Ключевые слова: медицина 4П, профилактика, система здравоохранения, медицинская помощь, урология.

Key words: 4P medicine, prevention, health care system, medical care, urology.

Резюме:

Высокая доля запущенных, осложненных и тяжелых форм заболеваний, требующих больших финансовых затрат и уменьшающих эффективность лечебных мероприятий, диктует необходимость пересмотра многих вопросов во всей системе оказания медицинской помощи. В этой связи перспективным подходом, позволяющим существенно повысить эффективность лечебно-диагностической помощи и снизить необоснованные расходы на систему здравоохранения, представляется внедрение принципов «Медицины 4П». Она подразумевает организацию медицинской помощи на основе четырех ключевых положений: предсказательная, профилактическая, персонализированная и партнерская (предполагающую личную вовлеченность пациента) направленность всей службы здравоохранения. Принципы «Медицины 4П» по сути являются основой профилактической модели системы здравоохранения. В данной работе показаны возможные преимущества внедрения принципов «Медицины 4П» на примере заболеваний органов мочеполовой системы. Продемонстрировано, что реализация принципов «Медицины 4П» позволяет организовать медицинскую помощь таким образом, что максимальные усилия переносятся на предотвращение болезни, а не на наращивание дорогостоящих высокотехнологичных технологий для лечения болезни. В результате такого подхода становится реальным увеличение числа здоровых людей с пропорциональным уменьшением числа больных граждан, а также добиться выраженного

Summary:

Principles of «4P Medicine» in the organization of health care in the context of urological diseases

O.I. Apolikhin, M.I. Katibov, I.A. Shaderkin, M.Yu. Prosyannikov

High numbers of untreated and complicated diseases, which entail considerable costs and impair the effectiveness of treatment, impose the necessity of reconsidering many issues of health care provision. Taking into consideration this perspective approach, which enables to improve the effectiveness of diagnostics and treatment and lower unreasonable expenditures on health care system, principles of «4P Medicine» are being introduced. The «4P Medicine» implicates health care provision, based on four key points: it should be Predictive, Preventive, Personalized and Participatory (means patient's involvement). Principles of «4P Medicine» constitute the bases of preventive model of health care system. This study demonstrates potential advantages of application of «4P Medicine» principles in the context of urogenital diseases. It has been shown that implementation of these principles helps to provide health care in such a way that main efforts are devoted to disease prevention, rather than on expensive and sophisticated technologies aimed at its treatment. As a result of this approach, the increase in the number of healthy people, which proportionally correlates with the reduction of the number of patients, becomes possible, as

снижения финансовых затрат на медицинскую помощь. Таким образом, внедрение указанного подхода приведет к улучшению здоровья нации в целом и оптимизации расходования бюджетных средств на здравоохранение, что, безусловно, повышает конкурентно- и обороноспособность нашей страны.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

well as to reduce the expenditures on health care. Therefore, implementation of this approach will lead to the improvement of nation's health and optimize health care expenses, which certainly increases the competitiveness and defense potential of our country.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Общественный доклад ОНФ по вопросам здравоохранения [Электронный ресурс]. URL: <http://onf.ru/docs/2651>.
- Рагозин А.В., Кравченко Н.А., Розанов В.Б. Сравнение национальных систем здравоохранения стран, использующих «страховую» и «бюджетную» модели финансирования. *Здравоохранение* 2012;(12):30–39.
- Кучеренко В.З., Кравченко Н.А., Рагозин А.В. Кризис здравоохранения – диалектика решений: от «бизнеса на болезнях» и «медицинского коммунизма» к рентабельной экономике общественного здоровья. *Экономика здравоохранения* 2010;(3):5–16.
- Bloomberg rankings. Health-Care Efficiency Index. 2016 [Электронный ресурс]. URL: <https://assets.bwbx.io/images/users/iqjWHBFdfxIU/iNK1THx4aD20/v3/-1x-1.png>.
- Auffray C, Charron D, Hood L. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine: back to the future. *Genome Med* 2010;(2):57. doi: 10.1186/gm178.
- Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol* 2012;29(6):613–624. doi: 10.1016/j.nbt.2012.03.004
- Shi Q, Qin L, Wei W, Geng F, Fan R, Shin YS, et al. Single-cell proteomic chip for profiling intracellular signaling pathways in single tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(2):419–424. doi: 10.1073/pnas.1110865109
- Qin S, Zhou Y, Lok AS, Tsoodikov A, Yan X, Gray L, et al. SRM targeted proteomics in search for biomarkers of HCV-induced progression of fibrosis to cirrhosis in HALT-C patients. *Proteomics* 2012;12(8):1244–1252. doi: 10.1002/pmic.201100601
- Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Briganti A, Salonia A, Dehò F, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: a case report. *J Sex Med* 2005;2(4):575–582.
- Inman BA, Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Nehra A, Lieber MM, et al. A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 2009;84(2):108–113. doi: 10.4065/84.2.108
- Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Клинико-экономические аспекты профилактики нарушения мозгового кровообращения: по данным исследования ELSA. *Качественная клиническая практика*. 2002;(3):76–88.
- «Рано умирать. Проблемы высокого уровня заболеваемости и преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний и травм в Российской Федерации и пути их решения». Регион Европы и Центральной Азии, Департамент развития человеческого потенциала, Всемирный банк. М.: Издательство «Алекс», 2006. 170 с.
- Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 520 с.
- Babjuk M, Böhle A, Burger M, Compérat E, Kaasinen E, Palou J, et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). 2015 [Электронный ресурс]. URL: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-muscle-invasive-Bladder-Cancer-2015-v1.pdf>.
- Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63(2):234–241. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033
- Концевая А.В. Клинико-экономическая оценка и обоснование технологий и программ профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 39 с.
- Бобровницкий И.П., Василенко А.М. Принципы персонализации и предсказательности в восстановительной медицине. *Вестник восстановительной медицины* 2013;(1):2–6.
- Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(3):184–187. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.227
- Горбачева А. Персонализированная медицина: этические проблемы и риски [Электронный ресурс]. *Гуманитарные научные исследования*. 2012. URL: <http://human.snauka.ru/2012/06/1409>.
- Tian Q, Price ND, Hood L. Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. *J Intern Med* 2012;271(2):111–121. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02498.x
- Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57(1):79–85. doi: 10.1016/j.eururo.2009.08.025
- Martin AJ, Lord SJ, Verry HE, Stockler MR, Emery JD. Risk assessment to guide prostate cancer screening decisions: a cost-effectiveness analysis. *Med J Aust* 2013;198(10):546–550.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Кагибов М.И., Рошин Д.А., Шадеркин И.А., Корякин А.В. Скрининг рака предстательной железы: оценка с позиции клинико-экономической эффективности. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):20–24.
- Шадеркин И.А., Цой А.А., Сивков А.В., Шадеркина В.А., Просьянников М.Ю., Войтко Д.А., и др. mHealth – новые возможности развития телекоммуникационных технологий в здравоохранении. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):142–148.
- Хетагурова В.Ш. Табакокурение в современном мире: как избавиться от вредной привычки. *СанЭпидемКонтроль* 2009;(5):42–46.

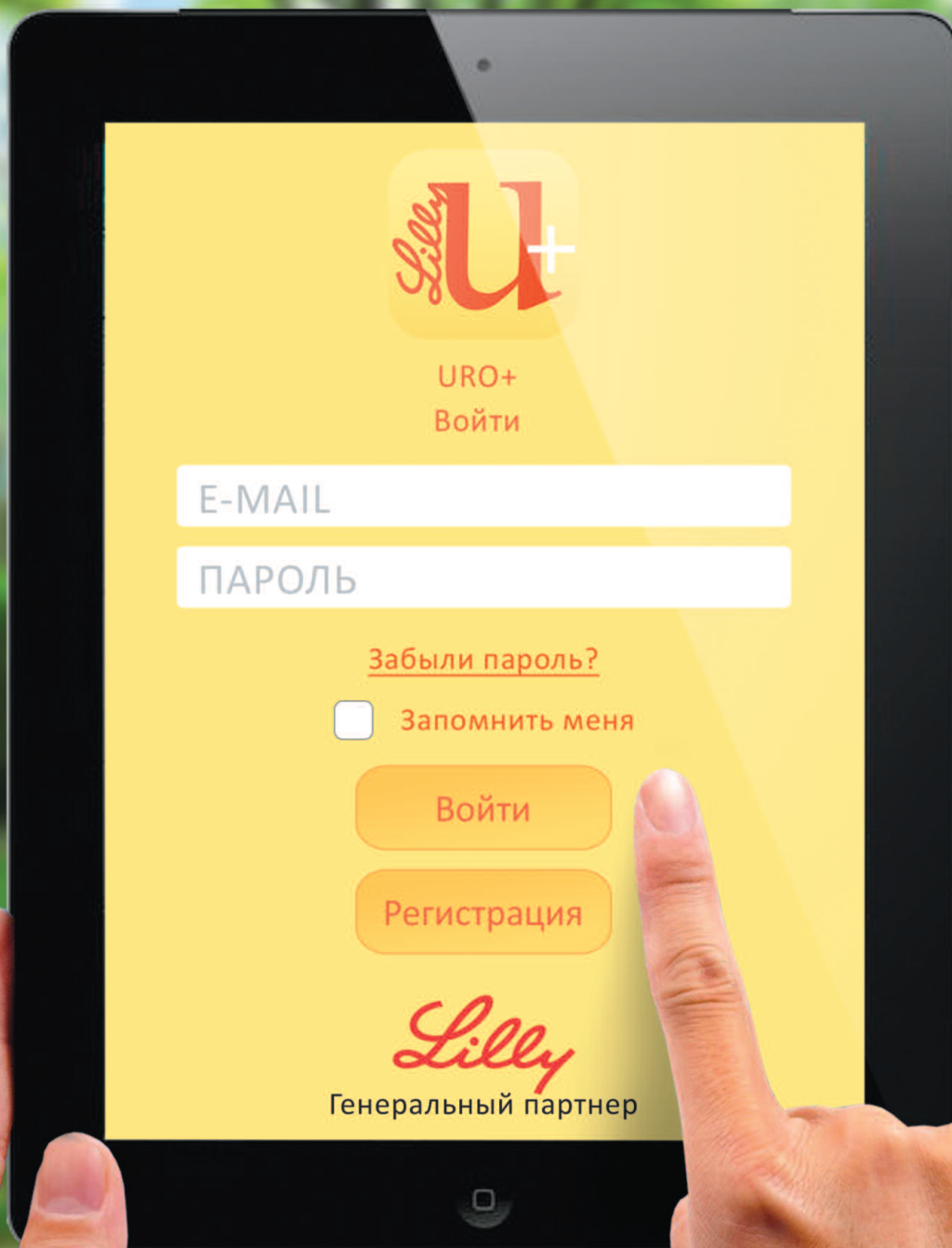
REFERENCES (1, 2, 3, 11-13, 16, 17, 19, 23-25)

- Obschestvennyy doklad ONF po voprosam zdavoohraneniya [Elektronnyy resurs]. [Public report All-Russian People's Front for Health care]. Available from: <http://onf.ru/docs/2651>. (In Russian)
- Ragozin A.V., Kravchenko N.A., Rozanov V.B. Sravnenie natsionalnykh sistem zdavoohraneniya stran, ispolzuyuschih «strahovuyu» i «byudzhetnyuyu» modeli finansirovaniya. [Comparison of national health systems of countries using the "insurance" and "budgetary" financing models]. *Zdravoohranenie* 2012;(12):30–39. (In Russian)
- Kucherenko V.Z., Kravchenko N.A., Ragozin A.V. Krizis zdavoohraneniya – dialektika resheniy: ot «biznesa na boleznyah» i «meditsinskogo kommunizma» k rentabelnoy ekonomike obshchestvennogo zdorovya. [Health crisis - dialectics of decisions: from "business on diseases" and "medical communism" to the profitability economy of public health]. *Ekonomika zdavoohraneniya* 2010;(3):5–16. (In Russian)
- Belousov Yu.B., Karpov O.I., Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V. Kliniko-ekonomicheskie aspekty profilaktiki narusheniya mozgovogo krovoobrascheniya: po dannym issledovaniya ELSA. [Clinical and economic aspects of prevention of cerebral circulation disorders: according to ELSA]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2002;(3):76–88. (In Russian)
- «Rano umirat. Problemy vyisokogo urovnya zabolevaemosti i prezhdevremennoy smertnosti ot neinfektsionnykh zabolevaniy i travm v Rossiyskoy Federatsii i puti ih resheniya». [It's too early to die. The problems of a high incidence rate and premature mortality from noninfectious diseases and injuries in the Russian Federation and ways to solve them". Region Evropy i Tsentralnoy Azii, Departament razvitiya chelovecheskogo potentsiala, Vsemirnyy bank. M.: Izdatelstvo «Aleks», 2006. 170 p. (In Russian)
- Lisitsyn Yu.P. Obschestvennoe zdorovie i zdavoohranenie. [Public health and health care]. M.: GEOTAR-MED, 2002. 520 p. (In Russian)
- Kontsevaya A.V. Kliniko-ekonomicheskaya otsenka i obosnovanie tehnologiy i programm profilaktiki serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v pervichnom zvene zdavoohraneniya: [Clinical and economic evaluation and justification of technologies and programs for the prevention of cardiovascular diseases in primary health care]. Cand.Med.Sci [thesis]. M., 2011. 39 p. (In Russian)
- Bobrovnikitskiy I.P., Vasilenko A.M. Printsipy personalizatsii i predskazatel'nosti v vosstanovitel'noy meditsine. [Principles of personalization and predictiveness in restorative medicine]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny* 2013;(1):2–6. (In Russian)
- Gorbacheva A. Personalizirovannaya meditsina: eticheskie problemy i riski. [Personalized medicine: ethical issues and risks]. [Elektronnyy resurs]. *Gumanitarnyye nauchnyye issledovaniya*. 2012. Available from: <http://human.snauka.ru/2012/06/1409>. (In Russian)
- Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Katibov M.I., Roschin D.A., Shaderkin I.A., Koryakin A.V. Skrininng raka predstatel'noy zhelezy: otsenka s pozitsii kliniko-ekonomicheskoy effektivnosti. [Prostate cancer screening: evaluation of clinical and economic effectiveness]. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2):20–24. (In Russian)
- Shaderkin I.A., Tsoy A.A., Sivkov A.V., Shaderkina V.A., Prosyannikov M.Yu., Voytko D.A., i dr. mHealth – novyye vozmozhnosti razvitiya telekommunikatsionnykh tehnologiy v zdavoohranenii. [mHealth – the new opportunities of telecommunication technologies in health care]. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2):142–148. (In Russian)
- Hetagurova V.Sh. Tabakokurenje v sovremennom mire: kak izbavit'sya ot vrednoy privyichki. [Tobacco smoking in the modern world: how to get rid of bad habits]. *SanEpidemKontrol* 2009;(5):42–46. (In Russian)



Мобильное приложение для урологов

*Всегда в курсе всех
урологических новостей!*



App Store



Google play

Изменения электролитного состава мочи под действием гипохлорита натрия. Возможность уменьшения риска рецидива нефролитиаза

В.В. Иващенко, В.И. Кирпатовский, А.А. Калабеков, А.В. Казаченко, М.В. Гребенкин, С.А. Голованов, В.В. Дрожжева

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

Сведения об авторах:

Иващенко В.В. – д.м.н., зав. отделением экстракорпоральных методов очищения крови ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Российская Федерация, Москва. e-mail: 79031293731@yandex.ru

Ivashchenko V.V. – Dr.Sc., Head of department of extracorporeal blood purification methods of FGBI "United Hospital and Polyclinic" Administrative Department of the President of Russian Federation, e-mail: 79031293731@yandex.ru

Кирпатовский В.И. – д.м.н., профессор, зав. отд. экспериментальной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: vladkirp@yandex.ru

Kirpatovskiy V.I. – Dr. Sc., professor, head of the experimental urology department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: vladkirp@yandex.ru

Калабеков А.А. – аспирант НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Российская Федерация, Москва. e-mail: kalabekov.ahmat@yandex.ru

Kalabekov A.V. – postgraduate student of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: kalabekov.ahmat@yandex.ru

Казаченко А.В. – д.м.н., зам директора по лечебной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал НМИРЦ Минздрава России. e-mail: avknii@mail.ru

Kazachenko A.V. – Dr. Sc., Deputy director of clinical work – chief doctor of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: avknii@mail.ru

Гребенкин М.В. – врач-ординатор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: Mv.grebenkin@gmail.com

Grebenkin M.V. – doctor-intern of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: Mv.grebenkin@gmail.com

Голованов С.А. – д.м.н., заведующий научно-лабораторным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: sergeygo124@mail

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of Scientific laboratory department of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: sergeygo124@mail

Дрожжева В.В. – ст. научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Drozhdzheva V.V. – Senior researcher of Scientific laboratory department of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation

По данным официальной статистики количество больных мочекаменной болезнью (МКБ) в Российской Федерации неуклонно растет – с 2002 по 2014 гг. их прирост составил 34,5% [1]. По-прежнему актуальной остается проблема разработки новых методов профилактики МКБ и повышения эффективности ее лечения [2,3]. Сложность решения поставленных задач определяется полиэтиологичностью уролитиаза и особенностями мультифакторного патогенеза заболевания [4,5]. Особое внимание уделяется вопросам профилактики и метафилактики у пациентов с рецидивным нефролитиазом, частота которого составляет 40-70% [4]. В настоящее время основной причиной рецидивирования мочевого камня считается нарушение метаболизма каль-

ция и мочевой кислоты. Пациенты с высокой литогенной активностью достоверно отличаются повышенным содержанием кальция и мочевой кислоты в моче и увеличенным значением отношения кальция к креатинину мочи по сравнению с группой больных, у которых активность образования мочевых камней низка [6]. При этом, нарушения гомеостаза кальция, фосфора и пуринового обмена тесно связаны с нарушением экскреторной функции почек, с тубулопатиями различного генеза и могут быть обусловлены как генетическими факторами, так и различными патологическими процессами, приводящими к оксидантному стрессу, развитию системного воспалительного ответа, мембранной патологии [7,8]. Системные процессы сопровождаются реакциями гиперкатаболизма, гормональными дисфункциями, гиперферментурией,

водно-электролитными нарушениями, которые повышают риск развития нефролитиаза.

В ранее проведенных исследованиях было показано, что гипохлорит натрия (ГН) помимо прямого детоксикационного эффекта обладает системным адаптогенным действием на организм человека и способен оказывать гомеостатический эффект при различных патологических процессах [9]. Изменение баланса антиоксидантной системы с помощью парентерального введения 0,06% раствора ГН – вещества с прооксидантной активностью, в сторону активации процессов перекисного окисления липидов приводит к ответной реакции в виде увеличения мощности функциональной системы антиоксидантной защиты, усилению репаративно-анаболических процессов, снижению в крови уровня гормонов ката-

болической направленности, глюкокортикоидов и адренкортикотропного гормона, изменению функции почек с усиленной очистительной и реабсорбционной способностью [10-14]. Такой многогранный эффект ГН позволяет предполагать, что посредством системного воздействия этого препарата имеется возможность коррекции метаболических нарушений, эндокринных дисфункций, воспалительных процессов и функциональных расстройств, в частности тубулопатий, имеющих важное значение в патогенезе мочекаменной болезни [15-17].

В связи с этим, в данной работе было проведено экспериментальное изучение влияния ГН на ряд электролитов и метаболитов крови и мочи, являющихся общепризнанными факторами риска уролитиаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнено на 35 белых беспородных крысах массой 249-450 грамм. Группу интактных животных составили 5 крыс, их не подвергали никаким воздействиям и их показатели считали нормой. Контрольную группу (группа 1) составили 15 крыс, им внутривенно в течение 4 дней вводили 1,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия 1 раз в сутки. Экспериментальную группу (группа 2) составили 15 крыс которым в аналогичном режиме вводили по 1,5 мл 0,06% (2,2-2,5 мг/кг/сутки) раствора ГН.

Животных контрольной и экспериментальной групп обследовали на 5-е, 8-е и 11-е сутки наблюдения. Определяли суточный диурез, помещая животных в обменные клетки на 24 часа, массу животного, брали кровь пункционно из нижней полой вены. Биохимические исследования крови и мочи проводили на аппарате «ФП-901М». Изучали динамику следующих показателей: креатинин, мочевины, калий, натрий, хлор, кальций, магний, фосфор, мочевиная кислота. С целью получения более объективной оценки изменения концентрации изучаемых параметров в моче вычисляли их отношение к концентрации креатинина мочи (нормирование на 1 ммоль креатинина) с целью исключить влияние различий в диурезе и степени концентрирования мочи.

Раствор ГН готовили с помощью аппарата «ДЭО-01-Медек» на основе стерильного физиологического раствора в электрохимической камере согласно методическим рекомендациям по применению ГН и положениям технической документации [18,19].

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

Эксперимент проводился в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятыми

Международным Советом Научных Обществ (CIOMS) в 1985 году, со статьей XI Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 год) и правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ Минздрава России от 19.06.2003 № 267). Крысы содержались в условиях вивария, имели свободный доступ к пище и воде за исключением времени эксперимента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты эксперимента оценивали на 5-е, 8-е и 11-е сутки исследования. Средние величины данных биохимического исследования крови и мочи представлены в таблицах 1 и 2.

В ответ на нагрузку физиологическим раствором и 0,06% раствором гипохлорита натрия на основе физиологического раствора концентрация креатинина и мочевины крови снижалась как в контрольной, так и в экспериментальной группе крыс. Снижение мочевины крови было достоверным по сравнению с группой интактных животных в контрольной группе на 5-е и 8-е сутки, а в экспериментальной группе – на 5-е сутки наблюдения. Снижение уровня креатинина крови было больше выражено в контрольной группе и, наиболее вероятно, было обусловлено задержкой воды на фоне нагрузки натрием и хлором, поскольку суточная экскреция креатинина в обеих группах снижалась, ■

Таблица 1. Данные биохимических исследований крови (M±σ)

Показатель	Интактные крысы	5-е сутки		8-е сутки		11-е сутки	
		Контрольная группа	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Экспериментальная группа
Креатинин крови, ммоль/л	0,052±0,003	0,049±0,005	0,049±0,005	0,041±0,001*	0,047±0,004**	0,044±0,004*	0,049±0,009
Мочевина крови, ммоль/л	6,8±0,8	4,8±1,0*↓	4,8±1,0*↓	5,1±0,3*↓	6,2±1,0↓	5,3±1,4↓	6,7±1,6
Калий плазмы, ммоль/л	4,8±1,1	4,2±0,6	4,2±0,6	3,8±0,6	4,5±0,3	4,2±0,5	3,8±0,8
Натрий плазмы, ммоль/л	148±4	148±2	148±2	147±1	148±3	145±2	146±5
Хлор плазмы, ммоль/л	93±4	95±1	95±1	95±2	96±1	96±1	94±4
Кальций плазмы, ммоль/л	2,29±0,14	2,14±0,12	2,14±0,12	2,16±0,02	2,12±0,1	2,12±0,2	2,17±0,12
Мочевая кислота плазмы, ммоль/л	0,137±0,036	0,110±0,011	0,110±0,011	0,080±0,031	0,154±0,036**	0,113±0,033	0,095±0,070
Фосфор плазмы, ммоль/л	2,69±0,41	2,09±0,10*	2,09±0,10*	1,84±0,20*	2,33±0,09	2,18±0,19	2,05±0,39
Магний плазмы, ммоль/л	0,72±0,03	0,61±0,03*	0,61±0,03*	0,94±0,20*	0,81±0,10	0,94±0,40	0,68±0,14

*различие достоверно по сравнению с группой интактных крыс (p<0,05)

**различие достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,05)

причем в большей степени в контрольной группе (рис. 1).

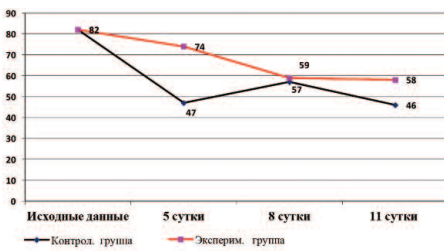


Рис. 1. Изменение средней величины суточной экскреции креатинина в группах контроля и эксперимента (мкмоль/сутки)

Достоверных изменений в крови со стороны показателей калия, натрия, кальция и хлора выявлено не было. Уровень мочевой кислоты в контрольной и экспериментальной группах достоверно не отличался от нормы, но в группе с ГН ее концентрация в крови на 8-е сутки наблюдения оказалась достоверно выше, чем в этот же срок в группе контроля. При этом к 11-м суткам различия между группами исчезали.

В контрольной группе на 5-е и 8-е сутки исследования отмечено снижение концентрации фосфора и увеличение концентрации магния в крови, тогда как в опытной группе эти показатели достоверно не менялись.

Наиболее интересные результаты были получены при оценке динамики электролитного состава мочи (табл. 2).

Концентрация мочевины в моче на 5-е и 8-е сутки достоверно возросла, как в абсолютных значениях, так и при расчете на 1 ммоль креатинина, тогда как ее концентрация в крови в эти сроки была снижена. При этом в группе с ГН экскреция мочевины на всех сроках наблюдения была ближе к норме, чем в контрольной группе. По-видимому, реабсорбция мочевины в почечных канальцах снижалась из-за избытка в организме натрия и хлора, так как эти электролиты обладают высокой осмотической активностью, но в большей степени снижение реабсорбции мочевины отмечено в опытах с парентеральным введением физиологического раствора.

Выведение калия из организма животных в контрольной группе достоверно увеличивалось на 5-е и 8-е сутки эксперимента, в экспериментальной группе – на 5-е сутки достоверно снижалось с последующим повторным увеличением на 8-е сутки. Выведение натрия с мочой как в

контрольной, так и в экспериментальной группах было повышенным, причем его концентрация в моче увеличивалась в большей степени в опытной группе с ГН. В связи со значительным разбросом данных достоверные изменения были получены только на 8-е сутки. К 11-м суткам экскреция натрия нормализовалась в обеих группах.

Динамика концентрации хлора в моче соответствовала динамике натрия. Его концентрация (как абсолютная, так и в пересчете на 1 ммоль креатинина) повышалась в обеих группах на 5-е и 8-е сутки наблюдения, причем в большей степени в опытах с ГН. К 11-м суткам концентрация хлора в моче достоверно отличалась от нормы.

Выведение кальция с мочой в контрольной группе крыс практически не менялось и было таким же, как и в группе интактных крыс. При этом концентрация и экскреция кальция с мочой в группе с ГН снижалась и на 11-е сутки была достоверно ниже по сравнению с группой интактных крыс.

Концентрация мочевой кислоты в моче крыс контрольной группы

Таблица 2. Данные биохимических исследований мочи (M±σ)

Показатель	Интактные крысы	5-е сутки		8-е сутки		11-е сутки	
		Контрольная группа	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Экспериментальная группа
Диурез в сутки, мл	8±3	10±5	7±1	5±1*	5±1*	4±1*	5±2
Креатинин мочи, ммоль/л	10,45±1,53	5,84±3,65	10,57±3,09	11,19±1,22	12,97±3,59	11,43±1,75	12,26±3,89
Экскреция креатинина, мкмоль/сутки	82±19	47±3*	74±13**	57±2*	59±2*	46±11*	58±18
Мочевина мочи, ммоль/л	1144±166	949±422	1224±234	1724±153*	1713±457	1380±547	1322±708
Мочевина мочи/креатинин мочи	109,6±6,5	174,5±28,4*	118,4±14,2**	154,3±3,2*	133,0±19,3*	121,7±47,8	103,2±25,5
Калий мочи, ммоль/л	257,0±45,6	207,1±126,7	225,9±55,0	340,3±14,4*	385,0±100,0*	273,7±113,5	272,0±200,2
Калий мочи/креатинин мочи	24,5±0,8	36,2±5,6*	21,6±1,44*	30,6±2,1*	29,8±1,8*	24,0±9,8	20,4±9,6
Натрий мочи, ммоль/л	72±14	87±47	168±131	98±22	245±79*,**	58±37,2	91±120
Натрий мочи/креатинин мочи	6,9±0,7	15,8±3,5	15,0±7,9	9,0±2,9	18,9±4,2*,**	5,1±3,2	6,3±7,1
Хлор мочи, ммоль/л	53±13	128±50*	170±121*	118±26*	246±71*,**	51±24	125±117
Хлор мочи/креатинин мочи	5,1±1,1	25,0±11,2*	15,1±6,6*	10,8±3,4*	19,1±4,4*,**	4,5±2,1	9,7±6,6
Кальций мочи, ммоль/л	4,63±2,1	2,78±1,9	3,36±2,97	5,33±2,25	3,68±3,78	4,41±5,64	1,58±0,50*
Кальций мочи/креатинин мочи	0,44±0,17	0,47±0,07	0,32±0,28	0,47±0,15	0,32±0,38	0,38±0,49	0,17±0,10*
Мочевая кислота мочи, ммоль/л	1,83±0,36	0,45±0,22*	1,12±0,97	2,44±0,37	1,01±0,77**	1,30±1,04	0,38±0,01*,**
Мочевая кислота мочи/креатинин мочи	0,17±0,02	0,08±0,02*	0,11±0,09	0,22±0,02*	0,07±0,04*,**	0,12±0,09	0,03±0,01*,**
Фосфор мочи, ммоль/л	35,4±12,8	5,1±3,2*	22,5±20,7	60,4±12,1*	38,6±43,0	68,4±23,2*	36,2±35,1
Фосфор мочи/креатинин мочи	3,47±1,40	1,37±1,36	2,37±2,03	5,47±1,46	2,61±2,49	5,30±2,17	2,16±1,55**
Магний мочи, ммоль/л	10,26±2,03	0,14±0,08*	3,54±5,95	9,70±5,55	1,05±1,21*,**	5,34±8,84	0,28±0,07*
Магний мочи/креатинин мочи	0,99±0,17	0,03±0,03*	0,01±0,001*	0,84±0,42	0,09±0,12*,**	0,47±0,77	0,02±0,006*

*различие достоверно по сравнению с группой интактных крыс (p<0,05)

**различие достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,05)

на 8-е сутки наблюдения достоверно повышалась, а в экспериментальной группе достоверно снижалась на 8-е и 11-е сутки по сравнению с нормой и с контрольной группой в те же сроки наблюдения.

Абсолютная концентрация фосфора в моче в контрольной группе на 8-е и 11-е сутки повышалась, тогда как в опытной группе этого не происходило. Более того, в пересчете на 1 ммоль креатинина концентрация фосфора достоверно снижалась на 11-е сутки.

Концентрация магния в контрольной группе временно снижалась на 5-е сутки наблюдения, а в дальнейшем нормализовалась, тогда как в группе с ГН происходило ее достоверное снижение на всех сроках наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнивая динамику концентрации в моче изученных электролитов и метаболитов, можно отметить, что в опытах с 4-дневным введением физиологического раствора, при котором происходит значительная нагрузка организма натрием, отмечены изменения электролитного гомеостаза, которые в целом можно охарактеризовать, как увеличение литогенного потенциала мочи. На фоне снижения диуреза происходило увеличение концентрации в моче уровня мочевины, мочевой кислоты и фосфора, при этом показатели других исследуемых электролитов и метаболитов оставались стабильными. В то же время, в опытах с введением ГН, несмотря на такое же уменьшение диуреза, избыток введенного натрия и хлора выводился с мочой более активно, а концентрация кальция, магния, фосфора и мочевой кислоты к концу срока наблюдения достоверно снижалась, как в абсолютных значениях, так и в пересчете на 1 ммоль креатинина, что свидетельствовало об уменьшении литогенного потенциала мочи.

Снижение диуреза может быть вызвано введением избыточного ко-

личества натрия и хлора, ведущего к задержке осмотически свободной воды, увеличению объема циркулирующей крови и ее разведению. Это сопровождается компенсаторно-приспособительным усилением выведения натрия с сопутствующим увеличением концентрации хлоридов, мочевины и калия в моче.

Гипернатриурия в нормальных условиях всегда сопровождается потерей катионов и анионов мочи [20]. Однако при изучении динамики концентраций кальция, фосфора и мочевой кислоты мы наблюдали парадоксальную картину: в контрольной группе животных потеря этих веществ с мочой возрастала, а в экспериментальной группе – снижалась, особенно выражено к концу периода наблюдения (11-е сутки). В контрольной группе животных натрийурез не сопровождался потерей магния. В экспериментальной группе животных обнаружили достоверное снижение концентрации магния в моче на 8-е и 11-е сутки.

90-95% кальция и магния реабсорбируется в почечных канальцах пассивно по градиенту концентрации, которая создается активной реабсорбцией натрия. Против градиента концентрации при натрийурезе кальций и магний могут реабсорбироваться только активно за счет энергии Ca^{2+} -АТФазы и Mg^{2+} -АТФазы. Активная реабсорбция кальция регулируется паратиреоидным гормоном и витамином D. Активная реабсорбция магния не зависит от эндокринной системы. Избыточная продукция паратиреоидного гормона характеризуется гиперкальциемией [20,21], которую мы не обнаружили у крыс экспериментальной группы. Наиболее вероятно, что активная реабсорбция катионов мочи (кальция и магния) у крыс под действием ГН при натрийурезе была обусловлена усилением активности трансмембранных энергозависимых процессов негормональной природы.


Анионы мочи, (фосфор и мочевая кислота) не подвергаются актив-

ной реабсорбции. Причины достоверного снижения концентрации мочевой кислоты на 8-е и 11-е сутки наблюдения и снижения концентрации фосфора мочи на 11-е сутки в группе крыс, леченых ГН, на фоне нагрузки натрием и натрийурезе, по нашему мнению, носят внепочечный характер. Этот эффект представляет собой результат специфического системного действия ГН, стимуляции пластических репаративно-анаболических процессов и конформационной перестройки клеточных мембран [9,22]. Подобный эффект может быть результатом сдвига пуринового обмена в сторону ресинтеза пуринов и потребления фосфатов для рефосфорилирования макроэргических соединений.

Парентеральное введение крысам физиологического раствора сопровождается натрийурезом и увеличением концентрации кальция, магния, фосфора и мочевой кислоты в моче, то есть усилением литогенных свойств мочи. Парентеральное введение крысам 0,06% раствора ГН в течение 4-х дней в дозе 2,2-2,5 мг/кг/сутки сопровождается натрийурезом и достоверным снижением концентрации кальция, магния, фосфора и мочевой кислоты в моче крыс на 8-е и 11-е сутки наблюдения, то есть снижением концентрации веществ, повышающих риск нефролитиаза.

Таким образом, 0,06% раствор ГН в дозе 2,2-2,5 мг/кг/сутки достоверно снижает концентрацию основных факторов риска камнеобразования в мочевой системе крыс и может быть предложен для клинического испытания у человека в качестве средства профилактики и метафилактики мочекаменной болезни.

ВЫВОДЫ

Метаболические нарушения, являющиеся следствием системной патологии и нарушением механизмов саморегуляции и защиты, 

могут корректироваться системными воздействиями на организм с помощью методов трансфизиологического пособия, а именно методики

непрямого электрохимического окисления крови 0,06% раствором ГН. Механизм адаптогенного действия ГН может быть использован

для снижения литогенной активности мочи у пациентов с высоким риском рецидивирования мочевого камня. ■

Ключевые слова: гипохлорит натрия, мочекаменная болезнь, нефролитиаз.

Key words: sodium hypochlorite, urolithiasis, nephrolithiasis.

Резюме:

Цель работы – Экспериментальное изучение влияния гипохлорита натрия (ГН) на электролитный состав крови и мочи, катионов и анионов, входящих в состав мочевого камня, являющихся общепризнанными факторами риска уролитиаза.

Материалы и методы. Исследование выполнили на 35 белых беспородных крысах массой 249-450 грамм. Группу интактных животных составили 5 крыс, их не подвергали никаким воздействиям. Контрольную группу составили 15 крыс, им внутрибрюшинно в течение 4 дней вводили 1,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Экспериментальную группу составили 15 крыс, им внутрибрюшинно в течение 4 дней вводили 1,5 мл 0,06% (2,2-2,5 мг/кг/сутки) раствора ГН. Изучали динамику следующих показателей: креатинин, мочевины, калий, натрий, хлор, кальций, магний, фосфор, мочевины, мочевая кислота крови и мочи.

Результаты. Результаты эксперимента показали, что парентеральное введение крысам 0,06% раствора ГН достоверно снижает в моче концентрацию литогенных веществ. Положительный эффект достигался за счет системного адаптогенного действия гипохлорита натрия: активации энергозависимых и репаративно-анаболических процессов.

Выводы. Механизм адаптогенного действия ГН может быть использован для снижения литогенной активности мочи у пациентов с высоким риском рецидивирования мочевого камня.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Changes in the electrolyte composition of urine under the influence of sodium hypochlorite. The possibility of reducing the risk of recurrence of nephrolithiasis

V.V. Ivashchenko, V.I. Kirpatovsky, A.A. Kalabekov, A.V. Kazachenko, M.V. Grebenkin, S.A. Golovanov, V.V. Drozhzheva

The aim of the research. Experimental study of the sodium hypochlorite (SH) effect on the blood and urine electrolyte composition, cations and anions, that are part of the urinary stones, which are recognized risk factors for urolithiasis.

Materials and methods. The study was performed on 35 white mongrel rats weighing 249-450 grams. The group of intact animals included 5 rats, they are not subjected to any stress. The control group consisted of 15 rats. They for 4 days intraperitoneally received 1.5 ml of 0.9% sodium chloride solution. Experimental group consisted of 15 rats. In that group for 4 days intraperitoneally injections with 1.5 ml of 0.06% (2.2-2.5 mg / kg / day) SH solution were made. The dynamics parameters of blood and urine: creatinine, urea, potassium, sodium, chloride, calcium, magnesium, phosphorus, uric acid have been investigated.

Results. The experimental results on rats showed that parenteral administration 0.06% solution of SH significantly reduces urinary concentration lithogenic substances. Positive effect was achieved as a result of the SH system adaptogenic effect: activation energy depended and reparative-anabolic processes.

Conclusions. Mechanism adaptogenic effect of SH can be used to reduce urinary lithogenic activity in patients with high risk of recurrence of urinary stones.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002-2014 гг. по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(3):4-13.
- Константинова О.В., Яненко Э.К., Шадркина В.А. Метафилактика мочекаменных почек. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(3):116-118.
- Menard O, Murez T, Bertrand J, Daille AM, Cabaniols L, Robert M, Thuret R. Epidemiology of urolithiasis in south of France: A retrospective monocentric study. *Prog Urol* 2016;26(6):339-345. doi: 10.1016/j.purol.2016.04.005.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., Тупицына Т.В., Калиниченко Д.Н. Генетические факторы риска рецидивного уролитиаза. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(3):127-130.
- Tasic V, Gusev Z. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children – metabolic and genetic factors. *Pediatr Endocrinol Rev* 2015;13(1): 468-476.
- Arrabal-Polo MA, Cano-Garcia MC, Arrabal-Martin M. Lithogenic activity as a factor to consider in the metabolic evaluation of patients with calcium lithiasis. *Iran J Kidney Dis* 2015; 9(6): 469-471.
- Калабеков А.А., Казаченко А.В., Иващенко В.В. Факторы риска

кальциевого и уратного нефролитиаза. Роль канальцевых дисфункций в камнеобразовании. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(1):8-14.

8. Sharma M, Kaur T, Singla SK. Role of mitochondria and NADPH oxidase derived reactive oxygen species in hyperoxaluria induced nephrolithiasis: therapeutic intervention with combinatorial therapy of N-acetyl cysteine and Apocynin. *Mitochondrion*. 2016; 27:15-24. doi: 10.1016/j.mito.2016.01.002

9. Иващенко В.В. Механизм адаптогенного действия гипохлорита натрия при непрямом электрохимическом окислении крови и его применение в урологии (экспериментально-клиническое исследование). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016. 361 с.

10. Кашафеева А.А., Гаймоленко С.Г., Хышиктуев Б.С. Воздействие различных концентраций гипохлорита натрия на динамику параметров системы «ПОЛ-антиоксиданты» брюшины при перитоните в эксперименте. *Сибирский медицинский журнал* 2010;(5): 82-85.

11. Меерсон Ф.З. Антиоксидантные факторы организма как система естественной профилактики стрессорных и гипоксических повреждений. В кн.: Адаптация, стресс, профилактика. М.: «Наука», 1981. С. 226-257.

12. Кирпатовский В.И., Данилков А.П., Иващенко В.В., Салманов С.А., Кудрявцев Ю.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Михеева Л.А., Бойко Т.А., Сыромятникова Е.В. Изменение показателей метаболизма и функции почек у интактных крыс после парентерального введения гипохлорита натрия. *Урология* 2003;(2): 28-32.

13. Иващенко В.В., Кирпатовский В.И., Чернышев И.В., Кудрявцев Ю.В., Перепанова Т.С., Никонова Л.М., Пеньков П.Л. Гипохлорит натрия и общий адаптационный синдром Селье. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(3): 15-18.

14. Иващенко В.В., Данилков А.П., Голованов С.А., Кирпатовский

В.И., Кудрявцев Ю.В., Дрожжева В.В. Гипохлорит натрия в регуляции концентрирующей функции канальцев. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(2):18-23.

15. Miyamoto Y, Tirupathi C, Ganapathy V, Leibach FH. Multiple transport systems for organic cations in renal brush-border membrane vesicles. *Am J Physiol* 1989.;256(4. Pt. 2):540-548.

16. Ott RJ, Hui AC, Yuan G, Giacomini KM. Organic cation transport in human renal brush-border membrane vesicles. *Am J Physiol* 1991;261(3. Pt. 2): 443-451.

17. Tiselius HG. Metabolic risk-evaluation and prevention of recurrence in stone disease: does it make sense? *Urolithiasis* 2016;44(1):91-100. doi: 10.1007/s00240-015-0840-y

18. Сергиенко В.И. Детоксикация организма с использованием натрия гипохлорита, полученного электрохимически. *Эфферентная терапия* 1996;2(4):25-32.

19. Федоровский Н.М. Непрямая электрохимическая детоксикация: Пособие для последипломной подготовки врачей. М.: «Медицина», 2004. 144 с.

20. О'Каллахан К.А. Наглядная нефрология: учебное пособие для вузов. [пер. с англ. под ред. Е.М. Шиловой]. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009. 128 с.

21. Ketha H, Singh RJ, Grebe SK, Bergstralh EJ, Rule AD, Lieske JC, Kumar R. Altered calcium and vitamin D homeostasis in first-time calcium kidney stone-formers. *J Urol* 2016;195(3): 658-659. doi: 10.1371/journal.pone.0137350

22. Кирпатовский В.И., Онищенко Н.А., Петросова В.Н., Козырева Т.А. Фармакологическая защита почек от ишемического повреждения. О механизме реализации противоишемической защиты донорских почек препаратами различных фармакологических групп. *Вестник Академии медицинских наук СССР* 1982;(1): 73-78.

REFERENCES (1, 2, 4, 7, 9- 14, 18-20, 22)

1. Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronephrologicheskoi zaboлеваemosti I smertnosti v Rossiiskoi Federatsii za period 2002-2014 gg. po dannym oficialnoi statistiki. [The analysis of uronephrologic morbidity and mortality in Russian Federation during the period of 202-2014 according to the official statistics]. *Experimentalnaya I klinicheskaya urologia* 2016;(3):4-13. (In Russian)

2. Konstantinova O.V., Janenko E.K., Shaderkina V.A. Metafilaktika mochei-slych kamnej pochek. [Metaphylaxis of uric acid kidney stones]. *Experimentalnaya I klinicheskaya urologia* 2016;(3):116-118. (In Russian)

4. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Konstantinova O.V., Slominskij P.A., Tupicin T.V., Kalinichenko D.N. Geneticheskie factory riska recidivnogo urolitiazia. [Genetic risk factors for recurrent urolithiasis]. *Experimentalnaya I klinicheskaya urologia* 2016;(3):127-130. (In Russian)

7. Kalabekov A.A., Kazachenko A.V., Ivaschenko V.V. Faktory riska kalcieвого I uratnogo nephrolithiazia. Rol kanal'tsevykh disfunktsij v kamneobrazovanii. [Risk factors of calcium and urate nephrolithiasis. Role of the canalicular dysfunction in stone formation]. *Experimentalnaya I klinicheskaya urologia* 2016;(1):8-14. (In Russian)

9. Ivaschenko V.V. Mehanizm adaptogenного dejstvia gipohlorita natriя pri nepriamom elektrohimicheskom okislenii krovi I ego primenenie v urologii (eksperimentalno-klinicheskoe issledovanie). [Mechanism of adaptogenic action of sodium hypochlorite with indirect electrochemical oxidation of blood and its application in urology (experimental and clinical study)]. *Dr. Med.Sci* [dissertation]. Moscow: M., 2016. 361p. (In Russian)

10. Kashaфеева А.А., Gajmolenko S.G., Hishiktuev B.S. Vozdeystvie razlichnykh kontsentratsiy gipohlorita natriя na dinamiku parametrov sistemy «POL-antioksidanty» bryushiny pri peritonite v eksperimente. *Sibirskiy meditsinskij zhurnal* 2010;(5): 82-85. (In Russian)

11. Meerson F.Z. Antioksidantnyie faktoryi organizma kak sistema estestvennoy profilaktiki stressornykh i gipoksicheskikh povrezhdeniy. [Antioxidant factors of the body as a system of natural prevention of stress and hypoxic damage]. V кн.: Adaptatsiya, stress, profilaktika. [Adaptatsiya, stress, profilaktika]. Moscow: «Nauka», 1981. P. 226-257. (In Russian)

12. Kirpatovskiy V.I., Danilkov A.P., Ivaschenko V.V., Salmanov S.A., Kudriavtcev Ju.V., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V. Miheeva L.A., Boiko T.A., Syromiatnikova E.V. Izmenenie pokazatelej metabolizma I funktsii pochek u intaktnykh kryс posle parenteralnogo vvedenia gipohlorita natriя. [Changes in metabolism and renal function in intact rats after parenteral introduction of sodium hypochlorite]. *Urologia* 2003;(2): 28-32. (In Russian)

13. Ivaschenko V.V., Kirpatovskiy V.I., Chernyshov I.V., Kudriavtcev Ju.V., Perepanova T.S., Nikonova L.M., Penjkov P.L. Gipohlorit natriя I obschij adaptatsionnyj sindrom Selje. [Sodium hypochlorite and Selye common adaptation syndrome]. *Experimentalnaya I klinicheskaya urologia* 2012;(3): 15-18. (In Russian)

14. Ivaschenko V.V., Danilkov A.P., Golovanov S.A., Kirpatovskiy V.I., Kudriavtcev Ju.V., Drozhzheva V.V. Gipohlorit natriя v regulatsii koncentrirujshej funktsii kanal'tsev. [Sodium hypochlorite in regulation of renal tubular concentration function] *Experimentalnaya I klinicheskaya urologia* 2010;(2):18-23. (In Russian)

18. Sergienko V.I. Detoksikatsiya organizma s ispolzovaniem natriя gipohlorita, poluchennogo elektrohimicheski. [Detoxification of the body using sodium hypochlorite, obtained electrochemically]. *Efferentnaya terapiя* 1996;2(4):25-32. (In Russian)

19. Fedorovskiy N.M. Nepryamaya elektrohimicheskaya detoksikatsiya: Posobie dlya poslediplomnoy podgotovki vrachej. [Indirect electrochemical detoxification: A guide for postgraduate training of doctors]. Moscow: "Medicine", 2004. 144 p. M.: «Meditsina», 2004. 144 p. (In Russian)

20. O'Kallaghan K.A. Naglyadnaya nefrologiya: uchebnoe posobie dlya вузов. [Evident nephrology: a textbook for high schools] [[Transl. from Eng. edidor E.M. Shilova]. M.:GEOTAR-Media, 2009. 128 p. M.: GEOTAR-Media, 2009. 128 p. (In Russian)

21. Kirpatovskiy V.I., Onichenko N.A., Petrosova V.N., Kozyreva T.A. Farmakologicheskaya zaschita pochek ot ishemicheskogo povrezhdeniya. O mehanizme realizatsii protivoischemicheskoy zaschityi donorskikh pochek preparatami razlichnykh farmakologicheskikh grupp. [Pharmacological protection of the kidneys from ischemic damage. On the mechanism of realization of anti-ischemic protection of donor kidneys with preparations of various pharmacological groups]. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR*. 1982;(1):73-78. (In Russian)

Сравнительный анализ эффективности использования полиуретанового и биодеградируемого стента на основе ПГА при пластике пиелоретерального сегмента

М.П. Мылтыгашев¹, А.Н. Бояндин², Ф.П. Капсаргин¹, Е.И. Шишацкая², А.К. Кириченко¹, А.А. Шумилова³, Т.Г. Волова³

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого; кафедра урологии, андрологии и сексологии ИПО, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Сибирский Федеральный Университет, Красноярск 660041, Российская Федерация

³Институт биофизики СО РАН, лаборатория хемоавтотрофного биосинтеза, Красноярск 660036, Российская Федерация

Сведения об авторах:

Мылтыгашев М.П. – ассистент кафедры урологии, андрологии и сексологии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого; e-mail: smallmirg@mail.ru

Myltygashiev M. P. – Assistant of the Department of Urology, Andrology and Sexology, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: smallmirg@mail.ru

Бояндин А.Н. – к.б.н., лаборатория биотехнологии новых биоматериалов, СФУ; e-mail: araneus@mail.ru

Boyanidin A.N. – PhD, Biotechnology Laboratory, Siberian Federal University; e-mail: boyandin@mail.ru

Капсаргин Ф.П. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии, андрологии и сексологии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. e-mail: kapsargin@mail.ru

Kapsargin F.P. – Dr. Sc., Professor, Head of the Urology, Andrology and Sexology Department of the Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: kapsargin@mail.ru

Шишацкая Е.И. – д.б.н., зав. кафедрой медицинской биологии, СФУ. e-mail: bio.sfu-kras.ru

Shishatskaya E.I. – Dr. Biol. Sc., Professor, Head of the Department of Medical Biology, Siberian federal university; e-mail: bio.sfu-kras.ru

Кириченко А.К. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова с курсом ПО, Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. e-mail: krasak.07@mail.ru

Kirichenko A.K. – Dr.Sc., Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy named after prof. P.G. Podzolkov, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: krasak.07@mail.ru

Шумилова А.А. – к.б.н., м.н.с. лаборатории биотехнологии новых биоматериалов, СФУ. e-mail: shumilova.aan@mail.ru, тел: 89834578345

Shumilova A.A. – PhD, Institute of Biophysics of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Laboratory of Chemoautotrophic biosynthesis; e-mail: shush70@mail.ru

Волова Т.Г. – д.б.н., профессор, зав. лабораторией хемоавтотрофного биосинтеза, Института биофизики СО РАН. e-mail: volova4@mail.ru

Volova T.G. – Dr. Sc., Professor, Head of Laboratory of Biophysics Chemoautotrophic biosynthesis Institute of the Russian Academy of Sciences; e-mail: volova45@mail.ru

Стриктура лоханочно-мочеточникового сегмента, приводящая к развитию гидронефроза, встречается в 2,9% случаев урологических заболеваний у взрослых, а частота нефрэктомий, как следствие заболевания, по данным ряда авторов, составляет от 6,5 до 37% [1,2]. Стеноз пиелоретерального сегмента при гидронефрозе является одним из частых показаний к инструментальной или хирургической коррекции [3,4]. Еще в 1949 году, J.C. Anderson, W. Hynes была предложена методика, которая заключалась в создании анастомоза между дистально рассеченным участком мочеточника и нижней частью лоханки с резекцией ее избыточной части [5].

Анализ отдаленных результатов хирургического лечения гидро-

нефроза свидетельствует о том, что уменьшение числа осложнений в ближайшем послеоперационном периоде во многом зависит от способа и качества дренирования зоны анастомоза [6,7]. Многолетний опыт реконструктивных операций на верхних мочевых путях позволил усовершенствовать технику внутреннего дренирования чашечно-лоханочной системы. Однако остается целый ряд нерешенных проблем, связанных со стентированием, что приводит к разработке и усовершенствованию самих стентов, систем доставки и удаления, контроля за функционированием стента и т.д. [8,9]. Среди наиболее востребованных для этих целей материалов следует отметить линейные полиэфир-микробиологического происхождения – полигидроксисилканоаты

(ПГА) [10,11]. Сферы применения ПГА в медицине потенциально широки и могут включать сердечно-сосудистую хирургию, абдоминальную хирургию, ортопедию, стоматологию и др. [12,13,14]. Особенно перспективным считается применение ПГА в клеточной и тканевой инженерии для реконструктивной хирургии тканей и создания имплантатов, и эндопротезов разной сложности [15].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на кафедре урологии, андрологии и сексологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого и в научно-исследовательской лаборатории биотехнологии новых био-

материалов Сибирского федерального университета. Проведение исследований одобрено локальным этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Для изготовления полимерных стентов взяты экспериментальные образцы ПГА – сополимер 3-гидроксипропаната с 4-гидроксипропанатом П(ЗГБ/4ГБ) с включением 4-гидроксипропаната 30 мол.% (молекулярная масса в процентах), (молекулярная масса (Мв) 800 кДа, полидисперсность $1,76 \pm 0,04$, кристалличность 50%). Гигиенический сертификат Главной санитарной службы РФ соответствия условий производству материалов для медицины (№ 24.49.05.000.М.007682.01.05 от 24.01.2005 г).

Полимерные стенты на основе П(ЗГБ/4ГБ) получали с помощью применения технологии литья полимерного раствора концентрацией 10% с последующим испарением растворителя в заданной форме. Физико-механические характеристики образцов регистрировали на универсальной электромеханической испытательной машине Instron 5565,5 KN (Великобритания). Базовая (начальная) длина образцов – 5 см, ширина – 0,3 мм. Исследовали следующие параметры: напряжение при растяжении (Па), средний модуль Юнга (Па) и среднее удлинение (%).

Особенность тканевой реакции на мочеточниковые стенты на основе П(ЗГБ/4ГБ) – (экспериментальная группа (n=15)) и полиуретановые стенты (контрольная группа (n=15)), (Urotech White Star) исследована в эксперименте на кроликах породы «Советская шиншилла» 4-5-ти месяцев, массой 4800-5500 г., на модели операции пластики пиелоретерального сегмента.

Кролики содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении со свободным доступом к пище и воде. Хирургическое вмешательство выполняли под общим наркозом в асептических условиях (расчет дозы препарата

производился с учетом массы тела животного согласно рекомендациям производителя): ксилонин 17 мг и золетил 40 мг внутримышечно, в ходе операции 0,7 мг золетила по внутривенному катетеру, время действия 5-7 мин.

Для установки стента в пиелоретеральный сегмент (ПУС) выполняли продольный паралюмбальный разрез. Послойно рассекалась кожа, подкожная клетчатка, наружная и внутренняя косая мышца, поперечная мышца живота, брюшина отодвигалась латерально, вскрывалось забрюшинное пространство, выделялись верхняя треть мочеточника, пиелоретеральный сегмент, почка. Мочеточник фиксировался и рассекался в пиелоретеральном сегменте, по струне в область анастомоза устанавливался стент длиной 4 см, затем отдельными кетгутowymi швами ушивался. Рана дренировалась. Операцию заканчивали послойным ушиванием раны. В раннем послеоперационном периоде с целью антибиотикопрофилактики был применен препарат Офрамекс (цефтриаксон) в дозе 0,2 г 2 раза в сутки в течение 3-х дней, а также анальгетики и спазмолитики.

Фрагменты пиелоретерального сегмента в зоне стояния стента трансплантата подвергались морфологическому исследованию. Гистологический материал фиксировался в забуференном 10% нейтральном формалине и обрабатывался по общепринятой методике. Парафиновые срезы стандартной толщины (5,0 мкм) окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Микроскопическое исследование и фотографирование проводилось с применением светового микроскопа CarlZeissImager A1 («CarlZeiss», Германия) (объективы 10, 20, 40) с адаптированной цифровой фотокамерой AxioCamMRC50.

Морфометрию проводили с помощью программы AxioVision и JMicroVision для среды Windows XP. Измерялась толщина уротелия, мы-

шечной оболочки, оценивалась воспалительная инфильтрация пиелоретерального сегмента.

Оценка характера распределения производилась по критерию Шапиро-Уилкса. Если исследуемые показатели имели нормальное распределение, выборки приведены в их среднем значении со средней квадратичной ошибкой: $M \pm \sigma$. Для непараметрических распределений выборки приведены значения медианы и области 75% квартиля (Me(P25,P75)). Сравнительные статистические данные рассчитаны по критерию Манна Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сконструирована серия полимерных стентов на основе сополимера 3-гидроксипропаната с 4-гидроксипропанатом П(ЗГБ/4ГБ) с включением 4-гидроксипропаната 30 мол.%, длиной до 30 см, диаметром 3 мм. По данным электронной микроскопии внутренней поверхности исследуемых стентов отмечено, что стенки полых полимерных трубок изнутри имеют рельефную поверхность и поры до 10 мкм, в отличие от гладких полиуретановых стентов (рис. 1).

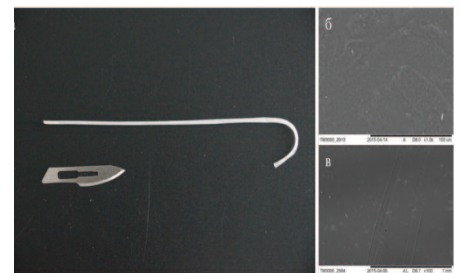


Рис. 1. а – Макрофото биodeградируемого стента на основе П(ЗГБ/4ГБ) с включением 4-гидроксипропаната 30 мол.%; РЭМ (растровая электронная микроскопия) снимки полимерных стентов: б – П(ЗГБ/4ГБ); в – полиуретан (Urotech White Star). Маркер 100 мкм и 1 мм]

Результаты исследования физико-механических свойств стентов, включающие в качестве показателей напряжение при разрыве, относительное разрывное удлинение, модуль упругости и коэффициент

трения, представлены в таблице 1. Известно, что большинство полимерных материалов отличается относительно быстрым разрушением поверхностного слоя при трении. Кроме того, стент в процессе установки и движения человека испытывает, помимо радиальной, дополнительную, в том числе и осевую, нагрузку. Поэтому при изготовлении биодеградируемого стента на основе П(ЗГБ/4ГБ) учитывали фрикционные свойства полигидроксиканоатов.

При сравнении с уже существующим коммерческим аналогом для стентирования мочеточников – стентами на основе полиуретана, установлено, что сополимерные образцы отличаются несколько сниженным значением удлинения (392,8 %), однако способны в большей степени сопротивляться напряжению при растяжении (разрыве).

Сравнительный анализ эффективности использования полиуретанового и биодеградируемого стента на основе ПГА изучен при стентировании мочеточника на 30 кроликах – самцах породы «Советская шиншилла». Все оперированные животные удовлетворительно перенесли операцию, интраперационных осложнений не зафиксировано. Ранний послеоперационный период протекал гладко, дренажи у всех животных удалены на 3-5-е сутки, кожные швы – на 10-12-е сутки, заживление послеоперационных ран первичным натяжением.

При морфологическом исследовании поперечных срезов мочеточника у животных с установленным стентом из полиуретана на 7-е сутки эксперимента выявлена дилатация мочеточника, средний диаметр просвета составил $3,5 \pm 0,4$ мм. Отмечалось утолщение стенок мочеточника

вследствие гипертрофии мышечного слоя и воспалительного отека подслизистого слоя (рис. 2). В поверхностных слоях собственной пластинки определялись небольшие очаговые воспалительные инфильтраты, представленные преимущественно клетками гранулоцитарного ряда, местами распространяющиеся на мышечную оболочку, толщина эпителиального слоя составила, в среднем, 73,3 (от 65,8 до 83,8) мкм.

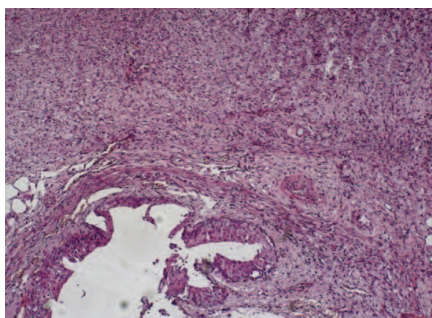


Рис. 2. Общая картина изменений структуры мочеточника на 7-е сутки в контрольной группе. Окраска гематоксилин-эозин; х 200

При гистологическом исследовании материала экспериментальной группы во всех случаях на 7-е сутки визуализировался полимерный стент, имеющий вид слабоэозинофильной полупрозрачной каймы (рис. 3). У экспериментальных животных после имплантации стента из П(ЗГБ/4ГБ) на поперечных срезах просвет мочеточника был умеренно

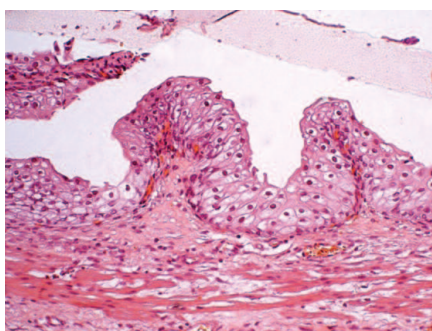


Рис. 3. Общая картина изменений структуры мочеточника на 7-е сутки после имплантации стента П(ЗГБ/4ГБ). Окраска гематоксилин-эозин; х 200

расширен до $2,6 \pm 0,3$ мм. Уротелий сохранен на всем протяжении установленного стента, мышечный слой имел равномерную толщину, отек подслизистого слоя не выражен. В тоже время, эпителиальный пласт имел неравномерную толщину, отмечено его истончение в местах более плотного прилегания полимерного стента. В среднем, толщина эпителиального слоя составила 110,4 (96,2; 128,5) мкм, различия между экспериментальной и контрольной группами статистически значимы ($p < 0,001$).

Клетки воспалительного происхождения располагались, главным образом, в подслизистом слое и были представлены лимфоцитами (2 ± 1 клеток в поле зрения) и эозинофилами (5 ± 2 клеток в поле зрения).

На 14-е сутки после стентирования мочеточника в гистологических препаратах, полученных от контрольной группы животных, отмечается незначительная гипертрофия и воспалительный отек стенки мочеточника, а так же гиперпластические изменения уротелия. Средний диаметр просвета мочеточника составил $3,9 \pm 0,3$ мм. Отмечена умеренно выраженная клеточная инфильтрация. Количество полиморфноядерных лейкоцитов в стенке мочеточника составило 15 ± 7 клеток в поле зрения, лимфоцитов – 10 ± 5 клеток в поле зрения, гистиоцитов – 12 ± 4 клеток в поле зрения. Также, выявлена гипотрофия мышечной оболочки стенки мочеточника – 116,7 (97,8; 131,9) мкм, с умеренно выраженным фиброзом.

На 14-е сутки в экспериментальной группе животных после имплантации стента П(ЗГБ/4ГБ) просвет мочеточника на уровне расположения стента отличался складчатостью, был несколько расширен в дистальном отделе. Толщина уротелия составила в среднем 127,2 (от 116,2 до 145,7) мкм. Отмечено, что на большем протяжении стент располагался свободно, без адгезии с поверхностью переходного эпителия мочеточника. Клетки воспалительного характера отсутствовали или были единичными.

Таблица 1. Физико-механические характеристики полиуретановых трубок и полимерных стентов ($M^* \pm m$)

Состав образцов	Напряжение при растяжении, ед. изм.	Модуль Юнга, Па	Среднее отн. удлинение, %	Козфф. трения
П(ЗГБ/4ГБ)	16,16	51,28	392,8	0,28
Полиуретан	20,05	14,69	413	0,35

*среднее из 10 измерений

На 28-е сутки эксперимента в контрольной группе животных толщина слизистого слоя мочеточника составила, в среднем, 81,3 (от 72,3 до 92,7) мкм, на протяженном участке отмечено истончение уротелия. Мышечная оболочка имела среднюю толщину 92,5 (от 79,7 до 102,5) мкм, с явлениями пролиферации соединительнотканых элементов. В подслизистом слое выявлена компактная структура за счет накопления волокон соединительной ткани и пролиферации фибробластов (40 ± 19 клеток в поле зрения) и фиброцитов – 56 ± 12 клеток в поле зрения (рис. 4).

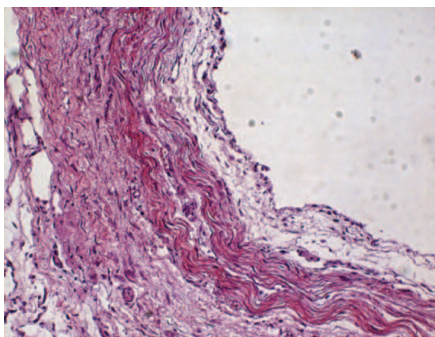


Рис. 4. Общая картина изменений структуры мочеточника на 28-е сутки в контрольной группе животных. Определяется гипертрофия мышечного слоя. Окраска гематоксилин-эозин; $\times 200$

На 28-е сутки в группе животных после имплантации стента П(ЗГБ/4ГБ), стенка мочеточника проксимальнее расположения стента

сохранила продольную складчатость. Мочеточники не расширены, их средняя толщина составила $1,4 \pm 0,7$ мм. Слизистая мочеточника была сохранена, отсутствовали псевдополипозные разрастания уротелия и дезэпителизированные участки.

Уротелий мочеточников основной группы не утратил барьерных функций, поэтому стенка мочеточника не содержала воспалительных инфильтратов. Клетки лейкоцитарного происхождения диффузно располагались в подслизистом слое и были представлены лимфоцитами 2 ± 1 клеток в поле зрения, гистиоцитами 7 ± 4 кл. в поле зрения (рис. 5). Слизистая оболочка в основном с гладким контуром, с равномерной толщиной переходного эпителия 116,3 (от 99,4 до 141,2), различия

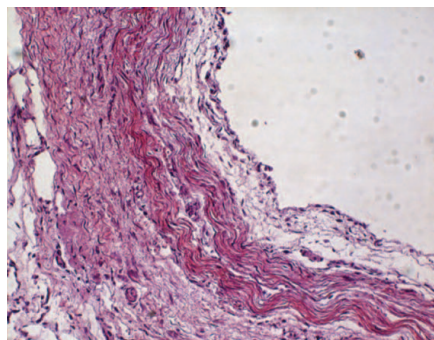


Рис. 5. Общая картина изменений структуры мочеточника на 28-е сутки после имплантации стента П(ЗГБ/4ГБ). Окраска гематоксилин-эозин; $\times 400$

между экспериментальной и контрольной группами животных являются статистически значимыми ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено сравнительное исследование морфофункциональных изменений мочеточника кроликов, после его пластики стентом из полиуретана (контрольная группа) и полимерными стентами из сополимера 3-гидроксипропиридата/4-гидроксипропиридата – П(ЗГБ/4ГБ) (экспериментальная группа). В эксперименте *in vivo* по данным гистологических исследований показано, что стенка мочеточника в экспериментальной группе сохраняла продольную складчатость, гипертрофия мышечной оболочки отсутствовала, слизистая оболочка имела гладкие контуры, с равномерной толщиной переходного эпителия, в отличие от контрольной группы, в которой зафиксировано продуктивное воспаление с исходом в склероз. Полученные результаты подтверждают эффективность разрабатываемых на основе ПГА стентов и определяют потенциальные возможности применения данного материала при хирургическом лечении стриктуры пиелoureterального сегмента. ■

Ключевые слова: пиелoureterальный сегмент, гидронефроз, пластика пиелoureterального сегмента, стент, полигидроксиалканоаты, биodeградируемые стенты.

Key words: *pyeloureteral segment, hydronephrosis, pyeloureteral segment surgery plastic, stent, polyhydroxyalkanoates, biodegradable stents.*

Резюме:

Цель исследования. Оценка эффективности применения биodeградируемого стента на основе полигидроксиалканоатов для пластики пиелoureterального сегмента.

Материалы и методы. Полимерные стенты на основе П(ЗГБ/4ГБ) получали с помощью применения технологии литья полимерного раствора концентрацией 10 % с последующим испарением растворителя в заданной форме. Физико-механические характеристики образцов регистрировали на универсальной электромеханической испытательной машине Instron 5565,5 KN (Великобритания). Проведено стентирование мочеточника кроликов после пластики пиелoureterального сегмента с применением стентов из полиуретана и полимерных стентов из сополимера 3-гидроксипропиридата/4-гидроксипропиридата – П(ЗГБ/4ГБ). Микроскопическое

Summary:

Comparative analysis of the effectiveness of the polyurethane and PGA biodegradable stents in the pyeloureteral segment plastic surgery

M.P. Myltygashev, A.N. Boyandin, F.P. Kapsargin, E.I. Shishatskaya, A.K. Kirichenko, A.A. Shumilova, T.G. Volova

The aim of the research. The estimation of the effectiveness of biodegradable stent on the basis of polyhydroxyalkanoates for pyeloureteral segment plastic surgery.

Materials and methods. Stenting of rabbits' ureter after pyeloureteral segment plastic surgery with the use of stents from polyurethane and polymeric stents from 3-hydroxybutyrate and

исследование препаратов в динамике с применением светового микроскопа CarlZeissImagerA1 («CarlZeiss», Германия) (объективы 10, 20, 40) с адаптированной цифровой фотокамерой AxioCamMRc50. Морфометрию проводили с помощью программы AxioVision и JMicroVision для среды Windows XP.

Результаты. При сравнении с уже существующим коммерческим аналогом для стентирования мочеточников – стентами на основе полиуретана, установлено, что сополимерные образцы отличаются несколько сниженным значением удлинения (392,8 %), однако способны в большей степени сопротивляться напряжению при растяжении (разрыве). По данным гистологических исследований показано, что стенка мочеточника в экспериментальной группе сохраняла продольную складчатость, гипертрофия мышечной оболочки отсутствовала, слизистая оболочка имела гладкие контуры, с равномерной толщиной переходного эпителия, в отличие от контрольной группы, в которой зафиксировано продуктивное воспаление с исходом в склероз.

Заключение. В эксперименте *in vivo*, по данным гистологических исследований, подтверждается эффективность разрабатываемых на основе ПГА стентов и показана потенциальная возможность применения данного материала при хирургическом лечении гидронефроза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

4- hydroxybutyrate copolymer – P(3GB/4GB). Microexamination of preparations in dynamics with the use of light microscope CarlZeissImagerA1 («CarlZeiss», Germany) (lenses 10, 20, 40) with adapted digital camera AxioCamMRc50. Morphometrics was carried out with the help of AxioVision and JMicroVision programs for Windows XP.

Results. According to the data of histological researches, the side of the ureter in the experimental group kept longitudinal roughness, hypertrophy of muscular coat didn't occur, mucous coat had smooth contours, with even thickness of transitional epithelium, in contrast to the control group where productive inflammation with the sclerosis issue is fixed.

Conclusion. According to the data of histological researches, the effectiveness of stents which are worked up on the basis of polyhydroxyacetyl is corroborated and a potential possibility of the use of this material at surgical treatment of hydronephrosis is presented during *in vivo* experiment.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Газимиев М.А. Виды стентирования мочеточника после контактной уретеролитотрипсии. Материалы Первого Российского конгресса по эндouroлогии. М.; 2008: с.126–127.
2. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Газимиев М.А. Стенты мемокат (МЕМОКАТН) в лечении обструктивных заболеваний мочевых путей. *Медицинский вестник Башкортостана* 2011;6(2):227–231.
3. Гулиев Б.Г. Реконструктивные операции при органической обструкции верхних мочевыводящих путей: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 2008. URL: medical-diss.com/docreader/243561/d/#?page=1
4. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Давранов А.Ж. Паллиативное дренирование верхних мочевых путей при опухолевой обструкции мочеточников. *Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии* 2006; (2):17–19.
5. Anderson JC, Hynes W. Retrocaval ureter: A case diagnosed preoperatively and treated successfully by a plastic operation. *BJU* 1949;21(9):209–214. DOI:10.1111/j.1464-410X.1949.tb10773.x
6. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Корниенко С.И. Улучшение качества жизни пациентов с внутренними стентами путем изменения их формы. *Урология*. 2011;(2): 7–13.
7. Brauers A, Thissen H, Pfanschmidt O. Development of a biodegradable ureteric stent: surface modification and *in vitro* assessment. *J Endour* 1997;11:399–403. DOI: 10.1089/end.1997.11.399
8. Dineen MK, Tierney DS, Kuzma P. An evaluation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the histrelin implant for the palliative treatment of prostate cancer. *J Clin Pharmacol* 2005; (45):1245–1249. DOI: 10.1177/0091270005281043
9. Волова Т.Г., Севастьянов В.И., Шишацкая Е.И. Полигидроксиканоаты (ПГА) – биоразрушаемые полимеры для медицины. Новосибирск.: СО РАН, 2003. 330 с.
10. Волова Т.Г., Шишацкая Е.И. Разрушаемые биополимеры: получение, свойства, применение. Красноярск.: Красноярский писатель, 2011. 392 с.
11. Шишацкая Е.И., Волова Т.Г. Полигидроксиканоаты как матрицы в клеточных технологиях. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2010;(3):55–56.
12. Шишацкая Е.И., Камендов И.В., Старосветский С.И., Волова Т.Г. Исследование остеопластических свойств матриц из резорбируемого полиэфира гидроксимасляной кислоты. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2008;3(4):41–47.
13. Volova TG, Shishatskaya EI, Sinsky AJ. Degradable Polymers: Production, Properties and Applications. NY: Nova Science Pub. Inc. 2013;. 380 p.
14. Shishatskaya EI, Volova TG. Biomedical Studies of Polyhydroxyalkanoates Journal of Siberian Federal University. *Series Biology*.2016;1(9):6–20.
15. Шумилова А.А., Николаева Е.Д. Дифференцировка ммс в остеобласты на пористых 3D-носителях из поли-3-гидроксипутирата. *Журнал Сибирского федерального университета. Серия Биология*. 2016; (9): 53–62.

REFERENCES (1-4, 6, 9-12, 15)

1. Alyaev YU.G., Rudenko V.I., Gazimiev M.A. Vidy stentirovaniya mochetchnika posle kontaktnoj ureterolitotripsii [Types of stenting of the ureter after contact ureterolithotripsy] Materialy Pervogo Rossijskogo kongressa po ehndourologii. M.; 2008: p. 126–127 (In Russian)
2. Glybochko P.V., Alyaev J.G., Gazim M.A. Stenty memokat (MEMOKATH) v lechenii obstruktyvnyh zabolevanij mochevyh putej. [Stents memokat (MEMOKATH) in the treatment of obstructive urinary tract diseases]. *Medical Bulletin of Bashkortostan* 2011; 6(2):227–231 (In Russian)
3. Guliyev B.G. Rekonstruktivnyye operacii pri organicheskoj obstrukcii verhnih mochevyvodjashih putej. [Reconstructive surgery in organic obstruction of the upper urinary tract] [dissertation]. Dis. ... Dr. med. Sci. – [dissertation] SPb. University of Sankt-Petersbur; – 2008 Available from: medical -diss.com/doc reader/243561/ (In Russian)
4. Komyakov B.K., Guliyev B.G., Davranov A.Z. Palliativnoe drenirovanie verhnih mochevyh putej pri opuholevoj obstrukcii mochetchnikov [Palliative drainage of the upper urinary tract tumor with ureteral obstruction] *Ambulatornaja hirurhija. Stacionarozameshchajushhie tehnologii* 2006; (2): 17–19 (In Russian)
5. Martov AG, Ergakov DV, Kornienko SI. Uluchshenie kachestva zhizni pacientov s vnutrennimi stentami putem izmeneniya ih formy [Improving the quality of life of patients with stent placement by changing their shape] *Urology* 2011; (2):7–13 (In Russian)
6. Volova T.G., Shishatskaya E.I. Poligidroksialkanoaty (PGA) – biorazrushaemye polimery dlja mediciny [Polyhydroxyalkanoates (PGA) are biodegradable polymers for medicine]. Novosibirsk: SB RAS, 2003. 330 p. (In Russian)
7. Volova TG, Shishatskaya EI Razrushaemye biopolimery: poluchenie, svojstva, primeneniye. [Destructible biopolymers: production, properties, application.] Krasnoyarsk: Krasnoyarsk writer, 2011. 392 p. (In Russian)
8. Shishatskaya E.I., Volova T.G. Poligidroksialkanoaty kak matriksy v kletochnyh tehnologijah. [Polyhydroxyalkanoates as matrices in cellular technologies.] *Cellular transplantology and tissue engineering* 2010; (3): 55–56. (In Russian)
9. Shishatskaya E.I., Kamendov I.V., Starosvetky S.I., Volova T.G. Issledovanie osteoplasticheskikh svojstv matriksov iz rezorbiruemogo polijefira gidroksimasl'janoy kisloty. [Investigation of osteoplastic properties of matrices from the resorbable polyester of hydroxybutyric acid.] *Cellular transplantology and tissue engineering*. 2008; 3 (4): 41–47. (In Russian)
10. Shumilova A.A., Nikolaeva E.D. Differencirovka mmsk v osteoblasty na poristykh 3D-nositeljah iz poli-3-gidroksiputirataju. [Differentiation of mmsc in osteoblasts on porous 3D-carriers from poly-

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

Экспресс-анализ мочи

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



Вес: 180 г

300 анализов на одном заряде батареи

Ресурс: 5000 исследований

Гарантия 12 месяцев

Беспроводной протокол передачи данных

Простота эксплуатации

Результат за 1 минуту

Бесплатное мобильное приложение

- Условия применения:

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

11 исследуемых параметров

➤ ИССЛЕДУЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ

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



Значение протеомного состава мочи при заболеваниях мочевыводящих путей (обзор литературы)

Н.Б. Захарова¹, Л.Х. Пастушкова², И.М. Ларина², Д.Н. Каширина², Р.Н. Лях¹, В.М. Попков¹

¹ФГБУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России

²ФГБУН ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН

Сведения об авторах:

Захарова Н.Б. – ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», ЦНИЛ; Россия; e-mail: lipidgordon@mail.ru

Zakharova N.B. – Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Central Research Laboratory; Russia; e-mail: lipidgordon@mail.ru

Пастушкова Л.Х. – Институт медико-биологических проблем РАН; e-mail: lpastushkova@mail.ru

Pastushkova L. Kh. – Institute of Biomedical Problems, SSC RAS; e-mail: lpastushkova@mail.ru

Ларина И.М. – Институт медико-биологических проблем РАН; e-mail: irina.larina@gmail.com

Larina I.M. – Institute of Biomedical Problems, SSC RAS; e-mail: irina.larina@gmail.com

Каширина Д.Н. – Институт медико-биологических проблем РАН; e-mail: i.daryakudryavtseva@mail.ru

Kashirina D.N. – Institute of Biomedical Problems, SSC RAS; e-mail: i.daryakudryavtseva@mail.ru

Лях Р.В. – ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», ЦНИЛ; Россия; e-mail: romlachv@gmail.com

Lachv R.V. – Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental Clinical Urology; e-mail: romlachv@gmail.com

Попков В.М. – ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», кафедра урологии, НИИ уронефрологии; e-mail: sgmu.ru

Popkov V.M. – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental Clinical Urology; e-mail: sgmu.ru

В настоящее время развитие методов персонализированной медицины (ПМ) основано на выборе диагностических, лечебных и профилактических средств, которые были бы оптимальными для пациента, с учетом его генетических особенностей. Для внедрения диагностических подходов персонализированной медицины необходим отбор надежных, интерпретируемых и эффективных биомаркеров и создание на их основе диагностических панелей. Не менее важно и формирование инфраструктуры для тестирования биомаркеров [1,2].

Одним из направлений совершенствования методов персонализированной медицины является клиническая протеомика, задачи которой – поиск биомаркеров различных заболеваний. Прежде всего – это протеомика жидкостей тела человека, крови и мочи [2]. Белки, выявляемые в моче, имеют различное происхождение: одни из них фильтруются из плазмы крови, другие по-

ступают из мочевого тракта. Считается, что белки мочи не-плазменного происхождения составляют примерно 50% от всех белков мочи. К ним относятся белки, поступающие из мочеточника, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, добавочных половых желез и почек [3]. Сейчас протеомными методами в моче обнаруживают более 3 тыс. различных белков [4]. Это открывает значительные возможности для поиска биомаркеров, откликающихся на заболевание почек или мочеполового тракта, таких, например, как почечная недостаточность в результате гипертонической и диабетической нефропатии, врожденной обструктивной нефропатии, волчаночном нефрите, уролитиазе и при недержании мочи [5,6,8-17]. Полученные результаты исследования белкового состава мочи подтвердили перспективность использования и диагностическое значение целого ряда мочевых молекулярных маркеров для оценки состояния почечной паренхимы, мочевыводящих путей, заболеваний сердечно-

сосудистой системы и др. [10]. В современных руководствах и клинических рекомендациях, как отечественных, так и зарубежных, до настоящего времени в диагностике заболеваний почек насчитывается только несколько маркеров повреждения паренхимы почек: повышение мочевины, креатинина, электролитные нарушения, снижение скорости клубочковой фильтрации, другие изменения в анализах мочи (альбуминурия, протеинурия и др.) [18-22]. Как показывают многочисленные исследования, высокий сывороточный креатинин не всегда специфичен для повреждения почек. Его уровень может изменяться в зависимости от многих не ренальных факторов (возраст, пол, мышечная масса, статус обезвоживания и др.). Показано, что до 50% ренальных функций может быть утрачено еще до повышения уровня креатинина [22]. То есть уровень креатинина не отражает нарушение функции почек до того момента, пока не разовьется патологическое состояние. Поиск надежных, специ-

фичных, доступных лабораторных маркеров, которые могут широко применяться в клинической практике, на ранних стадиях поражения почек представляет собой одно из актуальных направлений исследований.


Широкое внедрение в клиническую практику методов иммуноферментного анализа в настоящее время привело к появлению целого ряда исследований, в которых повышенные концентрации в моче интерлейкинов IL-1 β , IL-6, IL-8, рецепторного антагониста IL-1 (IL-1RA), фактора некроза опухолей (TNF- α), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), моноцитарного хемотактантного белка-1 (MCP-1) и С-реактивного белка (CRP) в моче, определенные методом иммуноферментного анализа (ИФА), были успешно использованы в качестве показателей активности воспалительного процесса и фиброзной трансформации тубулоинтерстициальной ткани почек при пиелонефритах [19,20,23,24]. Показано, в частности, что количественный анализ IL-6, IL-8, MCP-1, IL-1RA и CRP в моче больных первичным пиелонефритом позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать ранние стадии развития воспаления, а VEGF – определить степень ишемии почечной паренхимы и прогнозировать развитие интерстициального фиброза [21,25]. Также выявлено, что определение концентрации ряда цитокинов и CRP в моче может быть широко использовано в клинко-диагностических лабораториях для оценки выраженности воспалительных процессов в мочевыводящих путях и контроля эффективности нефропротективной терапии [22,26]. Установлено, что для диагностики прогрессирования заболеваний почек может быть использовано определение в моче провоспалительных цитокинов и хемокинов, а для оценки ишемии почечной паренхимы – анализ фактора роста эндотелия сосудов и матриксных металлопро-

теиназ (ММП) с помощью коммерческих наборов реагентов для ИФА [21,23,26]. Вышеупомянутые белки мочи приобретают важное клиническое значение и рассматриваются в качестве маркеров тяжести, прогрессирования и исхода заболеваний, приводящих к формированию хронической болезни почек. В экспериментальных и клинических исследованиях определен еще ряд лабораторных маркеров, определяемых в сыворотке крови и моче, которые могут отражать степень повреждения почечной ткани и развитие процессов тубулоинтерстициального фиброза до наличия нарушения функции почек, определяемых рутинными методами, указанными в клинических рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний почек [24,25, 26,27]. Так, белок, связывающий витамин D, ретинол-связывающий белок, β 2-микроглобулин и альфа1-микроглобулин, считаются мочевыми маркерами канальцевой дисфункции и позволяют предположить патологическое отклонение от нормальной канальцевой реабсорбции [28,29]. В последние годы предложен ряд биомаркеров, которые определяются и в крови и моче, и могут быть использованы для оценки повреждения почек на ранних стадиях. Большинство биомаркеров представляют собой соединения и белки, экскретируемые канальцевым аппаратом почки при его повреждении различными агентами (бактериальными и т.д.) [30]. Это – цистатин С/Cystatin C в крови, рассматриваемый как потенциальный ранний биомаркер острого повреждения почек. Однако цистатин С в настоящее время не считается непосредственным маркером почечного тубулярного повреждения, а скорее альтернативным креатинину, более точным тестом для оценки скорости клубочковой фильтрации. Также нейтрофильный желатиназно-ассоциированный липокалин/Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), определяемый

в моче, имеет прямую корреляционную связь с уровнями креатинина, величиной СКФ, активностью ферментов мочи (ЛДГ, ЩФ) [31,32]. Молекула почечного повреждения -1 (Kidney injury molecule-1, KIM-1) также имеет высокую чувствительность для выявления формирующегося острого повреждения почек. Уровни KIM-1 в моче относятся к наиболее прогностически значимым маркерам неблагоприятного исхода заболевания. Противовоспалительный цитокин (интерлейкин 18, Urinary interleukin-18 (IL-18) считается маркером агрессивного нефротоксического воздействия проводимой терапии [33]. Перечисленные биомаркеры могут быть включены в рекомендации для оценки степени восстановления функции почек, повторных эпизодов острого повреждения почек или ухудшения течения уже имеющейся хронической болезни почек.

Результаты исследования этих биомаркеров при хронических и злокачественных новообразованиях почек и мочевыводящих путей в динамике дают возможность подобрать больному адекватные методы лечения, позволяющие остановить или замедлить прогрессирование заболевания.

МЕТОДЫ ПРОТЕОМНОГО АНАЛИЗА МОЧИ, ОБОРУДОВАНИЕ, ПОСТАНАЛИТИЧЕСКИЙ ЭТАП АНАЛИЗА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одной из самых мощных и широко применяемых в целях поиска биомаркеров технологий является масс-спектрометрия, позволяющая получать информацию сразу о сотнях белков. Современные MALDI-TOF и другие масс-спектрометры отличаются высокой производительностью и могут быть оптимизированы к рутинному использованию для подробного анализа пептидов и полимеров. 

Высококчувствительные масс-спектрометрические методы способствовали получению новых данных о белковом составе жидкостей тела человека как в норме, так и при патологии. Считается, что наиболее значимые успехи в плане практического применения масс-спектрометры имеют в области исследований протеома мочи [34]. Современные методы разделения белковых смесей и определения отдельных компонентов этих смесей с применением масс-спектрометрии позволили определить в образцах мочи человека до 3500 различных белков [35]. Современная диагностика изменений белкового состава мочи с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии в течение ряда лет успешно применяется сотрудниками лаборатории «Протеомики» Института медико-биологических проблем в исследованиях протеомного состава мочи при действии реальных и моделируемых факторов космического полета. Успешно решен ряд сложных проблем, сдерживающих продвижение исследований в физиологии и клинике. Отработанная система пробоподготовки, стандартизирован ее преаналитический этап применительно к такому клиническому биоматериалу, как моча.

Нивелирован целый ряд недостатков программного обеспечения, затрудняющих достоверную интерпретацию результатов. Тщательно разработан весь процесс, требуемый для исследования протеомного состава мочи, включающий:

– **Преаналитический этап** – сбор мочи, методы проведения пробоподготовки. Установлено, что аналитическая воспроизводимость исследования белкового состава мочи масс-спектрометрическими методами не зависит от продолжительности замораживания, образец остается стабильным в течение нескольких лет, даже при хранении при -20°C . Воспроизводимость поддерживается и в образцах, сохраняемых до 5-6 часов при комнатной темпера-

туре, или до трех дней при 40°C , за счет небольшого количества протеаз в данном биологическом материале. Пробоподготовку для дальнейшего анализа протеомного состава мочи осуществляют согласно стандартному протоколу (протокол обработки мочи для скрининга, HUPO-2007, Сеул, Корея) [36].

– **Аналитический этап** – при получении масс-спектров применяют различные хромато-масс-спектрометрические системы. Например, система может состоять из хроматографа Agilent 1100 (Agilent Technologies Inc., США) и гибридного масс-спектрометра LTQ-FT Ultra (Thermo, Германия). В этом случае хроматографическое разделение смеси белков после трипсинолиза проводят на базе нанопоточного высокоэффективного жидкостного хроматографа (нано-ВЭЖХ) Agilent 1100 (Agilent Technologies Inc., Санта-Клара, США). Для градиентной хроматографии применяют home-made колонку с использованием капилляра-эммитера (Pico-tip, New Objective Inc., США), описанную Y. Ishihama и др. [37].

Как правило, из каждого образца мочи получают два образца триптической смеси, которую анализируют трижды на масс-спектрометре. Для последующего анализа отбираются лишь те белки, которые были обнаружены в двух или трех повторах. Целесообразность такой «строгости» оспаривается рядом специалистов, работающих с образцами мочи (частные дискуссии). Их аргументация сводится к доводу, что если в образце однажды (в одном из прогонов) был достоверно идентифицирован тот или иной белок, то это свидетельствует о том, что он есть в образце, и скорее надо критиковать те масс-спектрометрические прогоны, в которых он не выявлялся. В качественной протеомике мочи о динамике изменения протеома судят по частоте встречаемости белков в образцах, считая, что факт обнаружения белка в образце, при сохранении чувствитель-

ности LC/MS метода, связан с его концентрацией.

– **Постаналитический этап** – применение комплекса современных биоинформационных технологий, включающих в себя: 1. Поиск и идентификация белков по базе данных IPI-human при помощи программы Mascot; 2. Обработка с помощью уникальной программы, разработанной в лаборатории профессора Е.Н. Николаева [38], результатов Mascot-поиска; 3. Применение комплекса биоинформационных ресурсов для определения места образования, функции выявленных в моче белков, а также для анализа биологических процессов, в которых они участвуют; 4. Анализ тканеспецифичности экспрессии и тканевой локализации белков; определение молекулярных функций, биологических процессов и клеточной локализации; сверхпредставленности биологических процессов, молекулярных функций, связанных с выявленными белками; построение ассоциативных генных сетей между белками.

Для определения места образования в организме и биологической функции выявленных белков, а также для анализа биологических процессов, в которых они участвуют, применяют следующие биоинформационные ресурсы: UniProtKB [<http://www.uniprot.org/>], TiGER [<http://-bioinfo.wilmer.jhu.edu/tiger/>], Gene Ontology [<http://geneontology.org/>]. Для определения сверхпредставленных биологических процессов используют программу BiNGO со следующими параметрами: статистический критерий — гипергеометрический критерий; поправка на множественное сравнение Бен-жамина Хохберга; уровень значимости: 0,05; референсная выборка – полная аннотация, как референсная выборка; файл онтологии — Custom, Gene Ontology (format-version:1.2 data-version: 2013-08-21); организм/аннотация: GO Annotation_Human (Submission Date: 8/5/2013).

ТРУДНОСТИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗУЧЕНИЯ БЕЛКОВОГО СОСТАВА МОЧИ ЧЕЛОВЕКА ПРОТЕОМНЫМИ МЕТОДАМИ

Существуют объективные и до сих пор не преодоленные трудности в интерпретации результатов исследования протеома мочи, в определенной степени сдерживающие широкое использование технологий протеомики в клинической области. Их можно условно разделить на следующие категории.

1. Высокая индивидуальная («продольная») вариабельность протеома мочи. При сопоставлении белкового состава образцов мочи одного и того же человека (здорового или пациента в процессе диагностики, или мониторинга терапии) необходимо увидеть значимые изменения в составе и по ним сделать заключение того или иного характера. При этом нельзя не принимать во внимание, что белковый состав мочи, главным образом, зависит от:

- белкового состава крови (вариабельность которого, при изучении методами протеомики на основе масс-спектрометрии, составляет около 25% [38]. По данным О.М. Трифоновой индивидуальная вариабельность белкового состава крови здоровых добровольцев в контролируемых условиях, исследованная на протяжении 3 недель, составила $22 \pm 13\%$ [39].

- вариабельность белкового состава мочи зависит также от актуальной функции почки, как эффекторного органа поддержания водно-электролитного гомеостаза внутренней среды организма. Этот аспект практически не исследован, за исключением небольшого числа работ, выполненных с участием здоровых добровольцев или пациентов разных нозологических групп.

Сообщается, что «продольная» вариабельность белкового состава мочи при масс-спектрометрическом исследовании составляет 45%, или достигает 58% [40, 41]. По нашим

данным, полученным при исследовании здоровых добровольцев в контролируемых условиях потребления основных нутриентов, жидкости, двигательной активности, состава атмосферы в замкнутом объекте – даже численный состав белков в моче может сильно варьировать при сравнении двух последовательных недель наблюдения (рис. 1) [42]. При исследовании проб мочи 30,7% из числа выявляемых прямым профилированием пиков у здорового человека имеют «продольную» вариабельность, вдвое превышающую аналитическую на протяжении времени обследования в 3 месяца [43].

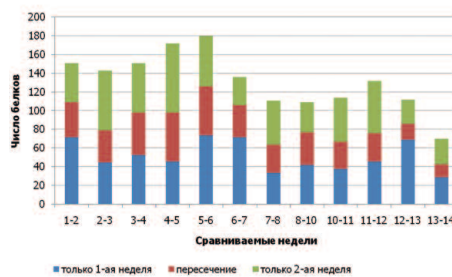


Рис. 1. Изменения белкового состава мочи, собранной еженедельно (при сравнении двух последовательных недель)

ТРУДНОСТИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ПРОТЕОМИКИ МОЧИ

Получение количественных данных об экскреции различных белков почкой методами протеомики на основе масс-спектрометрии сейчас абсолютно реально. Разработано множество методических подходов, дающих воспроизводимые и точные, в том числе количественные, данные по протеому мочи человека [44,45,46]. Тем не менее, эти прорывы в приборостроении, разработке различных методов намного опередили возможности использования их результатов медиками в диагностических и других целях.

Еще два десятилетия назад были получены результаты исследований, которые говорили о возможности увеличения экскреции белка,

зависящей от некоторых непатологических факторов, таких как интенсивная физическая нагрузка, ортостаз, лихорадка, эмоциональный стресс. Увеличение экскреции некоторых белков почкой может наступать и при изменении скорости мочеотделения. Тем не менее, факторы регуляции уровня экскреции белка почкой не описаны. Остаются открытыми вопросы о пределах вариабельности и механизмах влияния процессов, лежащих в основе мочеобразования, на уровень экскреции белка в норме. Это обстоятельство не дает возможности установить референсные интервалы для экскреции различных белков с мочой. Выяснение условий развития физиологической протеинурии представляет безусловный интерес, как для нормальной физиологии, так и для практической медицины.

Это затруднение использования количественных протеомных данных имеет и другой аспект. Как отмечалось выше, почка является исполнительным органом физиологической системы, которая поддерживает важнейшие гомеостатические константы внеклеточной жидкости организма. Формирование мочи того или иного состава в каждый конкретный момент времени определяется насущными актуальными задачами, входящими в эту функцию почки. Достаточно часто, например, при изменении уровня поступления жидкости в организм (увеличение или уменьшение в силу разных причин объема выпиваемой жидкости), или во время длительного перерыва в питье (ночной сон), а также в других обычных условиях жизни – почка усиливает выведение воды, или задерживает воду, реабсорбируя ее назад, в организм. Эти реакции по разбавлению или концентрированию мочи, а также изменению ее электролитного состава (концентраций Na, K, Ca, Cl) не могут не влиять на содержание в моче различных белков. Эти предположения находят экспериментальное подтверждение. ■

Так, А.В. Кутиной в экспериментах со здоровыми добровольцами во время введения водной нагрузки показано, что скорость экскреции альбумина остается в пределах нормальных значений – до 20 мкг/мин, а суммарная экскреция белков растет [47]. Это свидетельствует о выраженной селективности деятельности канальцев. Т.е. экскреция альбумина за 2 ч после приема воды возросла в меньшей степени, чем суммарная экскреция белков, что приводит к тому, что доля альбуминов в экскретируемом общем белке снижается с 4,4% до 1,5%. Следовательно, либо прирост выделения белков зависит от неодинакового увеличения фильтрации различных белков в клубочках, либо у человека достаточно велико значение максимальной реабсорбции альбуминов в проксимальном канальце по сравнению с другими белками, и поэтому альбумины в большей степени реабсорбируются, чтобы быть сохраненными для нужд организма. По-видимому, при водной нагрузке и увеличении диуреза растет выделение белков почкой и меняется соотношение различных белков в моче по сравнению с исходным периодом [47]. Сравнительное исследование экскреции белка

почкой при разных типах диуреза у животных (*Rattus norvegicus* var. *albino*, *Rana temporaria*) и человека свидетельствует, что полиурия сопровождается увеличением выведения с мочой белков, которое, вероятно, зависит от участия V1-рецепторов, изменения продукции N0, но не ангиотензина II [48].

Таким образом, учет скорости мочеотделения при клинической оценке протеинурии остается актуальной задачей. Но, кроме того, современные математические модели, разработанные на основе экспериментальных данных, полученных в опытах *in vivo* на изолированных перфузируемых почках, выделенных нефронах и т.д., показывают, что как проницаемость гломерулярного фильтра для белков, так и скорость реабсорбции белков в проксимальном канальце, весьма чувствительны к изменениям скорости гломерулярной фильтрации (СГФ) и внутриклубочкового давления. Следовательно, все факторы и условия, включая действие фармакологических агентов, оказывающих влияние на СГФ и давление внутри клубочка, будут влиять на скорость экскреции белков почкой и на состав выводимых белков. Эти данные указывают, что необходима не только разработка требований по

стандартизации условий сбора образцов мочи для количественного протеомного исследования с целью «продольного» или группового сравнения, но и стратификация этих требований для различных актуальных условий деятельности почки пациента [49].

В целом, исследования протеомного состава мочи, по нашему мнению, должны считаться перспективными с точки зрения возможности выявления новых, надежных и специфических маркеров в моче пациентов с хроническими заболеваниями почек в начальных стадиях доклинического повреждения почек. Впоследствии, для определения данной группы мочевых молекулярных маркеров могут быть разработаны отечественные экспресс-методы (point of care) «у постели больного». То есть результатом поисковых, на данном этапе, исследований станет разработка новых технологий бесприборной диагностики начальных стадий поражения почек и мочевыводящих путей или отечественных мочевых полосок. В будущем данная отечественная бесприборная диагностика может стать методом диагностики заболеваний почек, доступным для любого человека, в том числе заменяющим нефробиопсию. ■

Ключевые слова: клиническая протеомика, биомаркеры, протеом мочи, масс-спектрометрия.

Key words: clinical proteomics, biomarkers, urine proteome, mass spectrometry.

Резюме:

Одним из направлений совершенствования методов персонализированной медицины является клиническая протеомика, участвующая в работе по открытию биомаркеров различных заболеваний. Внедрение в клиническую практику методов иммуноферментного анализа показало, что целый ряд мочевых белков может быть использован для оценки состояния почечной паренхимы, мочевыводящих путей, заболеваний сердечно-сосудистой системы и др. Новой и одной из самых мощных и широко применяемых в целях поиска биомаркеров технологий является масс-спектрометрия, позволяющая получать информацию сразу о сотнях белков. Современная диагностика изменений белкового состава мочи с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии в течение ряда лет успешно применяется в исследованиях протеомного состава мочи при действии реальных и моделируемых факторов космического полета. Успешно решен ряд сложных проблем,

Summary:

The importance of the proteomic composition of urine in urinary tract diseases. Literature review

N.B. Zaharova, L.H. Pastushkova, I.M. Larina, D.N. Kashirina, R.N. Lyah, V.M. Popkov

Clinical proteomics is one of the directions of the development of methods of personalized medicine, since it takes part in revealing the biological markers of different diseases. The incorporation of immunoassays into the methods of clinical assessment has demonstrated that a series of urinary proteins may be used for the evaluation of the renal parenchyma, urinary tracts, cardiovascular diseases, etc. Mass-spectrometry is a new and one of the most powerful technologies used for the search for biomarkers, which can obtain information about hundreds of proteins simultaneously. Modern diagnostics of the changes in urinary protein composition using MALDI-TOF mass-spectrometry is being successfully applied during the last

сдерживающих продвижение исследований в физиологии и медицине. Отработана система пробоподготовки, стандартизирован её преаналитический этап применительно к такому клиническому биоматериалу, как моча. Нивелирован целый ряд недостатков программного обеспечения, затрудняющих достоверную интерпретацию результатов. В настоящее время требуется разработка требований по стандартизации условий сбора образцов мочи для количественного протеомного исследования с целью «продольного» или группового сравнения, а также для различных актуальных условий деятельности почки пациента. Исследования протеомного состава мочи можно считать перспективными с точки зрения возможности выявления новых, надёжных и специфических маркеров в моче у пациентов с хроническими заболеваниями почек в начальных стадиях их доклинического повреждения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

years for the proteomic analysis of urine in patients under real or modelled conditions of space flight. A number of complications, which impede the progress of research, have been resolved. Sample preparation procedure has been developed; its preanalytical stage has been standardized for the use of urine as a clinical sample. A series of errors in the software, which impair valid interpretation of results, have been rectified. The development of requirements for the standardization of urine sampling conditions for quantitative proteomic analysis aimed at longitudinal and groups studies. Proteomic analysis of urine claimed to be promising due to the possibility of the detection of new, reliable and specific urinary markers in patients with chronic renal diseases at the preliminary stages of their preclinical damage.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сучков С.В., Гнатенко Д.А., Костюшев Д.С., Крынский С.А., Пальцев М.А. Протеомика как фундаментальный инструмент доклинического скрининга, верификации анализов и оценки применяемой терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;68(1):65–71. doi:10.15690/vramn201368165-71.
2. Ozer JS., Dieterle F, Troth S, Perentes E, Cordier A, Verdes P. et al. A panel of urinary biomarkers to monitor reversibility of renal injury and a serum marker with improved potential to assess renal function. *Nature Biotechnology* 2010;28:486–494. doi:10.1038/nbt.1627.
3. Coca SG, Parikh CR. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clinical J American Society of Nephrology*. 2008;2(3):481–490. doi:10.2215/cjn.03520807.
4. Thongboonkerd V, Chutipongtanate S, Kanlaya R. Systematic evaluation of sample preparation methods for gel-based human urinary proteomics: quantity, quality and variability. *Journal of Proteome Research* 2006;1(5):183–191. doi:10.1021/pr0502525.
5. Yoshida Y, Miyazaki K, Kamiie J, Sato M, Okuizumi S, Kenmochi A. et al. Two-dimensional electrophoretic profiling of normal human kidney glomerulus proteome and construction of an extensible markup language (XML)-based database. *Proteomics* 2005;4(5):1083–1096. doi:10.1002/pmic.200401075.
6. Merchant M, Klein JB. Proteomics and diabetic nephropathy. *Seminars in Nephrology* 2007;6(27):627–636. doi:10.1016/j.semnephrol.2007.09.003.
7. Алексеев А.В., Гильманов А.Ж., Гатиятулина Р.С., Ракипов И.Г. Современные биомаркеры острого повреждения почек. *Практическая медицина* 2014;79(3):22–27.
8. Вельков В.В., Резникова О.И. Новые возможности для лабораторной диагностики хронической и острой ренальной дисфункции. *Научно-практический журнал «Клинико-лабораторный консилум»* 2011;39(3):26–30.
9. Глыбочко П.В., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Гражданов Р.А., Россоловский А.Н., Вараксин Н.А. и др. Диагностическое значение подъема уровня провоспалительных цитокинов в моче при обострении хронического калькулезного пиелонефрита. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2011;7(S2):143.
10. Новоселова О.В., Волыничик Е.П., Кононова С.В., Вельков В.В., Михайлов Ю.Е. Клиническое значение качественного и количественного анализа белкового состава мочи. *Лаборатория* 2006;1:7–9.
11. Пролетов Я. Ю., Саганова Е. С., Галкина О. В. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями. *Нефрология* 2013;1:60–69.
12. Ребров А.П., Захарова Н.Б., Оксеньчук А.Н., Карпова О.Г., Патрикеева Д.А., Попыхова Э.Б. Диагностическое значение определения биомаркеров в сыворотке крови и моче больных системной красной волчанкой. *Клиническая нефрология* 2014;1:10–14.
13. Серженков А.В., Горелов А.И. Цитокиновый профиль крови пациентов с хроническим пиелонефритом. *Здоровье - основа человеческого потенциала - проблемы и пути их решения* 2013;8(1):510–512.
14. Крайдашенко О.В., Долинная М.А. Роль биомаркеров в оценке характера повреждений почек у больных с гипертонической болезнью. *Клиническая нефрология* 2014;3:23–25.
15. Decramer S. de Peredo AG, Breuil B, Mischak H, Monsarrat B, Bascands J. et al. Urine in clinical proteomics *Molecular Cellular Proteomics* 2008;10(7):1850–1862. doi:10.1074/mcp.r800001-mcp200.
16. Gayathri Gopalan, Veena S. Rao, Vijay V. Kakkar. An overview of urinary proteomics applications in human diseases. *International Journal of High Throughput Screening* 2010;1:183–192. doi:10.2147/ijhts.s13129.
17. Николаев А.Ю. Анализ ведущих факторов прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология и диализ* 2011;13(4):396–400.
18. Вельков В.В. Новые представления о диабетической нефропатии: гиперфильтрация, прерывистая микроальбуминурия, солевой парадокс. *Медицинский алфавит* 2013;3(16):18–36.
19. Захарова Н.Б., Долгов А.Б., Иноземцева Н.Д., Блюмберг Б.И. Биомаркеры инфекционно - воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей. *Справочник заведующего КДЛ*. 2013;2:48–59.
20. Бобкова И.Н. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. *Терапевтический архив* 2007;6:10–15.
21. Вараксин Н.А., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Россоловский

- А.Н., Рябичева Т.Г., Офицеров В.И. Цитокины и С-реактивный белок при первичном пиелонефрите: сравнение диагностической значимости концентрации в моче и сыворотке крови. *Новости «Вектор-Бест»* 2012;64(2):3–9.
22. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kid Dis* 2002;39 (suppl 1).
23. Глыбочко П.В., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Гражданов Р.А., Россоловский А.Н., Вараксин Н.А., Полозов А.Б., Блюмберг Б.И. Значение подъема уровня провоспалительных цитокинов в моче при обострении хронического калькулезного пиелонефрита. *Уральский медицинский журнал* 2011;6(84):121–123.
24. Mischak H, Thongboonkerd V, Schanstra JP, Vlahou A. Renal and urinary proteomics. *Proteomics – Clinical Applications* 2011;5–6(5):211–213. doi:10.1002/prca.v5.5/6.
25. Thongboonkerd V. Study of diabetic nephropathy in the proteomic era. *Contributions to Nephrology* 2011;170:172–183. doi:10.1159/000325657.
26. Попков В.М., Долгов А.Б., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Вараксин Н.А. Мочевые биомаркеры при остром пиелонефрите. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2013;9(1):110–115.
27. Морозов Д.А., Морозова О.Л., Захарова Н.Б., Лакомова Д.Ю. Патогенетические основы и современные проблемы диагностики хронического обструктивного пиелонефрита у детей. *Урология* 2013;2:129–134.
28. Jungbauer CG, Birner C, Jung B, Buchner S, Lubnow M, von Bary C, et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *European Journal of Heart Failure* 2011;10(13):1104–1110. doi:10.1093/eurjhf/hfr102.
29. Ko GJ, Grigoryev DN, Linfert D, Jang HR, Watkins T, Cheadle C. et al. Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI to CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiology* 2010;6(298):1472–1483. doi:10.1152/ajprenal.00619.2009.
30. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010;10(25):3283–3289. doi:10/1093/ndt/gfq176.
31. Белохвостикова Т.С., Орлова Г.М., Фатахова О.А. и др. Липокаин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов, у больных с хронической болезнью почек: клиничко-лабораторные взаимосвязи. *Нефрология и диализ* 2011;13(3):268–269.
32. Shen SJ, Hu ZX., Li QH, Wang SM, Song CJ, Wu DD. et al. Implications of the changes in serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C in patients with chronic kidney disease. *Nephrol (Carlton)* 2014;3(19):29–35. doi:10.1111/nep.12203.
33. Zubowska M, Wyka K, Fendler W, Mlynarski W, Zalewska-Szewczyk B. Interleukin -18 as a Marker of Chronic Nephropathy in Children after Anticancer Treatment. *Disease Markers* 2013;35:811–818. doi:10.1155/2013/369784.
34. He JC, Chuang PY, Ma'ayan A, Iyengar R. Systems biology of kidney diseases. *Kidney International* 2012;1(81):22–39. doi:10.1038/ki.2011.314.
36. Court M, Selevsek N, Matondo M, Allory Y, Garin J, Masselon CD et al., Toward a standardized urine proteome analysis methodology. *Proteomics* 2011;6(11):1160–1171. doi:10.1002/pmic.201000566.
35. Fiedler GM, Baumann S, Leichtle A. Standardized peptidome profiling of human urine by magnetic bead separation and matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clinical Chemistry* 2007;3(53):421–428. doi:10.1373/clinchem.2006.077834.
36. Ishihama Y, Rappsilber J, Mann M. Modular stop and go extraction tips with stacked disks for parallel and multidimensional Peptide fractionation in proteomics. *Journal Proteome Research* 2006;4(5):988–994. doi:10.1021/pr050385q.
37. Агрон И.А., Автономов Д.М., Кононихин А.С., Попов И.А., Мошковский С.А., Николаев Е.Н. База данных по точным массово-временным меткам для хромато-масс-спектрометрического анализа протеома мочи. *Биохимия*. 2010;75(4):598–605. doi:10.1134/S0006297910050147
38. Corzett TH, Fodor IK, Choi MW, Walsworth VL, Turteltaub KW, McCutchen-Maloney SL, et al. Statistical analysis of variation in the human plasma proteome. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2010;2010:1–12. doi: 10.1155/2010/258494.
39. Трифонова О. П. Оценка пластичности протеома плазмы крови здорового человека в экстремальных условиях жизнедеятельности: Автореф. дис. канд. биол. наук. Москва; 2011. Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/348178/a#>. Ссылка активна на 05.04.2017.
40. Nagaraj N, D'Souza RC, Cox J, Olsen JV, Mann M. Feasibility of large-scale phosphoproteomics with higher energy collisional dissociation fragmentation. *Journal of Proteome Research* 2010;12(9):6786–6794. doi:10.1021/pr100637q.
41. Oh J, Pyo JH, Jo EH, Hwang SI, Kang SC, Jung JH. et al. Establishment of a near-standard two-dimensional human urine proteomic map. *Proteomics* 2004;11(4):3485–3497. doi:10.1002/pmic.200401018.
42. Larina IM, Pastushkova LKh, Tiys ES, Kireev KS, Kononikhin AS, Popov IA, et al. Permanent proteins in the urine of healthy humans during the mars-500 experiment. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology* 2015;1(13):1540001. doi:10.1142/s0219720015400016.
43. Валева О.А., Пастушкова Л.Х., Пахарукова Н.А., Доброхотов И.В., Ларина И.М. Вариабельность протеома мочи здорового человека в эксперименте с 105 суточной изоляцией в гермообъекте. *Физиология человека* 2011;37(3):351–354. doi:10.1134/s0362119711030157
44. Miyamoto M, Yoshida Y, Taguchi I, Nagasaka Y, Tasaki M, Zhang Y. et al. In-depth proteomic profiling of the normal human kidney glomerulus using two-dimensional protein prefractionation in combination with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Proteome Research* 2007;9(6):3680–3690. doi:10.1021/pr070203n.
45. Smith MP, Banks RE, Wood SL, Lewington AJP, Selby PJ. Application of proteomic analysis to the study of renal diseases. *Nature Reviews Nephrology* 2009;12(5):701–712. doi:10.1038/nrneph.2009.183.
46. Mischak H, Rossing P. Proteomic biomarkers in diabetic nephropathy—reality or future promise? *Nephrol Dial Transplant* 2010;9(25):2843–2845. doi:10.1093/ndt/gfq363.
47. Kutina AV, Natochin IuV. An increase in the secretion of total protein and albumin by the human kidney during water diuresis. *Human Physiology* 2009;5(35):612–615. doi:10.1134/s0362119709050144.
48. Marina AS, Kutina AV, Natochin IuV. Physiological analysis of various types of osmotic diuresis. *Russ. Fiziol Zh Im I. M. Sechenova* 2011;97(12):1309–1318. doi:
49. Polkinghorne KR. Detection and measurement of urinary protein. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2006;6(15):625–630. doi:10.1097/01.mnh.0000247502.49044.10.

REFERENCES (1, 7-14, 17-23, 26, 27, 31, 37, 39, 43)

1. Suchkov S.V., Gnatenko D.A., Kostushev D.S., Krynskii S.A., Pal'tsev M.A. Proteomika kak fundamentalnyy instrument doklinicheskogo skrininga, verifikatsii analizov i otsenki primenyaemoy terapii. [Proteomics as a fundamental tool for subclinical screening, tests verification and assessment of applied therapy]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* 2013;68(1):65-71. (In Russian)
7. Alekseev A.V., Gilmanov A.Zh., Gatiyatullina R.S., Rakipov I.G. Sovremennyye biomarkeryi ostrogo povrezhdeniya pochek. [Recent biomarkers of acute renal injury]. *Prakticheskaya meditsina* 2014;79(3):22-27. (In Russian)
8. Velkov V.V., Reznikova O.I. Novyye vozmozhnosti dlya laboratornoy diagnostiki hronicheskoy i ostroy renalnoy disfunktsii. [New possibilities for laboratory diagnosis of chronic and acute renal dysfunction]. *Nauchno-prakticheskyy zhurnal «Kliniko-laboratornyy konsilium»* 2011;39(3):26-30. (In Russian)
9. Glybochko P.V., Zaharova N.B., Ponukalin A.N., Grazhdanov R.A., Rossolovskiy A.N., Varaksin N.A. i dr. Diagnosticheskoe znachenie pod'ema urovnya provospalitelnykh tsitokinov v moche pri obostrenii hronicheskogo kalkuleznogo pielonefrita. [Diagnostic value of the increased levels of proinflammatory cytokines in the urine during exacerbation of chronic calculous pyelonephritis]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* 2011;7(S2):143. (In Russian)
10. Novoselova O.V., Volyinchik E.P., Kononova S.V., Velkov V.V., Mikhaylov Yu.E. Klinicheskoe znachenie kachestvennogo i kolichestvennogo analiza belkovogo sostava mochi. [Clinical value of quality and quantitative analysis of albuminous composition of urine]. *Laboratoriya* 2006;1:7-9. (In Russian)
11. Proletov Ya. Yu., Saganova E. S., Galkina O. V. Rol nekotorykh biomarkeryi v otsenke haraktera hronicheskogo povrezhdeniya pochek u patsientov s pervichnyimi glomerulopatiyami. [The role of several biomarkers in estimation of kidney injury in patients with primary glomerulopathies]. *Nefrologiya* 2013;1:60-69. (In Russian)
12. Rebrov A.P., Zaharova N.B., Oksenchuk A.N., Karpova O.G., Patrikeeva D.A., Popyihova E.B. Diagnosticheskoe znachenie opredeleniya biomarkeryi v syivorotke krovi i moche bolnykh sistemnoy krasnoy volchankoy. [Diagnostic value of determination of biomarkers in the serum of blood and urine of patients a system red lupus]. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2014;1:10-14. (In Russian)
13. Serezhenkov A.V., Gorelov A.I. Tsitokinovyy profil krovi patsientov s hronicheskim pielonefritom. [The cytokine profile in the blood of patients with chronic pyelonephritis] *Zdorove – osnova chelovecheskogo potentsiala – problemy i puti ih resheniya* 2013;8(1):510-512. (In Russian)
14. Kraydashenko O.V., Dolinnaya M.A. Rol biomarkeryi v otsenke haraktera povrezhdeniy pochek u bolnykh s gipertonicheskoy boleznью. [Role of biomarkers in the estimation of character of damages of buds for patients with hypertensive illness]. *Klinicheskaya nefrologiya* 2014;3:23-25. (In Russian)
17. Nikolaev A.Yu. Analiz veduschikh faktorov progressirovaniya hronicheskoy boleznii pochek. [Analysis of leading factors of progress of chronic illness of buds]. *Nefrologiya i dializ* 2011;13(4):396-400. (In Russian)
18. Velkov V.V. Novyye predstavleniya o diabeticheskoy nefropatii: giperfiltratsiya, preryivistaya mikroalbuminuriya, solevoy paradoks. [New view of diabetic nephropathy: hyperfiltration, intermittent microalbuminuria, saline paradox] *Meditsinskiy alfavit* 2013;3(16):18-36. (In Russian)
19. Zaharova N.B., Dolgov A.B., Inozemtseva N.D., Blyumberg B.I. Biomarkeryi infektsionno – vospalitelnykh zabolevaniy pochek i mochevyivodyaschih putey. [Biomarkers infectious – inflammatory diseases of buds and urinoexcretory ways]. *Spravochnik zaveduyuschego KDL* 2013;2:48-59. (In Russian)
20. Bobkova I.N. Klinicheskoe znachenie opredeleniya v moche markerov endotelialnoy disfunktsii i faktorov angiogeneza v otsenke tubulointerstitsialnogo fibroza pri hronicheskoy glomerulonefrite. [Clinical significance of determination of urine markers of endothelial dysfunction and angiogenesis factors in assessment of tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis] *Terapevticheskyy arhiv* 2007;6:10-15. (In Russian)
21. Varaksin N.A., Zaharova N.B., Ponukalin A.N., Rossolovskiy A.N., Ryabicheva T.G., Ofitserov V.I. Tsitokiny i S-reaktivnyy belok pri pervichnom pielonefrite: sravnenie diagnosticheskoy znachimosti kontsentratsii v moche i syivorotke krovi. [Cytokines and C-reactive protein in primary pyelonephritis: comparison of diagnostic significance of concentrations in urine and serum] *Novosti «Vektor-Best»* 2012;64(2):3-9. (In Russian)
23. Glybochko P.V., Zaharova N.B., Ponukalin A.N., Grazhdanov R.A., Rossolovskiy A.N., Varaksin N.A., Polozov A.B., Bljumberg B.I. Znachenie pod'ema urovnya provospalitelnykh tsitokinov v moche pri obostrenii hronicheskogo kalkuleznogo pielonefrita [The value of the increased levels of proinflammatory cytokines in the urine during exacerbation of chronic calculous pyelonephritis]. *Uralskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* 2011;6(84):121-123. (In Russian)
26. Popkov V.M., Dolgov A.B., Zaharova N.B., Ponukalin A.N., Varaksin N.A. Mochevyie biomarkeryi pri ostrom pielonefrite. [Urinary biomarkers in acute pyelonephritis]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* 2013;9(1):110-115. (In Russian)
27. Morozov D.A., Morozova O.L., Zaharova N.B., Lakomova D.Yu. Patogeneticheskie osnovy i sovremennyye problemy diagnostiki hronicheskogo obstruktivnogo pielonefrita u detey. [Modern principles of diagnosis and prediction of course of chronic obstructive pyelonephritis in children]. *Urologiya* 2013;2:129-134. (In Russian)
31. Belohvostikova T.S., Orlova G.M., Fatahova O.A. i dr. Lipokain, assotsirovannyiy s zhelatinazoy neytrofilov, u bolnykh s hronicheskoy boleznью pochek: kliniko-laboratornyye vzaimosvyazi. [Neutrophil gelatinase associated lipocalin in patients with chronic kidney disease: clinical and laboratory relationship] *Nefrologiya i dializ* 2011;13(3):268-269. (In Russian)
37. Agron I.A., Avtonomov D.M., Kononihin A.S., Popov I.A., Moshkovskiy S.A., Nikolaev E.N. Baza daniykh po tochnym massovovremennym metkam dlya hromato-mass-spektrometricheskogo analiz proteoma mochi. [Accurate Mass Tag Retention Time Database for Urine Proteom Analysis by Chromatography–Mass Spectrometry] *Biohimiya* 2010;75(4):598-605. (In Russian)
39. Trifonova O. P. [Otsenka plastichnosti proteoma plasmyi krovi zdorovogo cheloveka v eksperimentalnykh usloviyakh zhiznedeyatelnosti]: Cand.Biol.Sci. [Thesis]Moscow; 2011. available from: <http://medical-diss.com/docreader/348178/a#>. Ссылка активна на 05.04.2017.
43. Valeeva O.A., Pastushkova L.H., Paharukova N.A., Dobrohotov I.V., Larina I.M. Variabelnost proteoma mochi zdorovogo cheloveka v eksperimente s 105 sutochnoy izolyatsiey v germoob'ekte. [Variability of urine proteome in healthy humans during a 105-day isolation in a pressurized compartment]. *Fiziologiya cheloveka* 2011;37(3):98-102. (In Russian)

Десятилетние результаты наблюдения больных местнораспространенным раком мочевого пузыря

В.Ю. Старцев¹, А.Ю. Колмаков², И.Б. Сосновский³, А.А. Ширвари³, В.Ф. Кутян³, В.Р. Самко³

¹ Кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО СПбГПМУ,

² Кафедра урологии ГБОУ ВПО АГМУ,

³ Отделение онкоурологии ГБУЗ Клинический онкологический диспансер №1 МЗ Краснодарского края

Сведения об авторах:

Старцев В.Ю. – д.м.н., профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Startsev V. Yu. – Dr. Sc., Professor of oncology, child oncology and radiation therapy department at the St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Колмаков А.Ю. – аспирант, кафедра Урологии Астраханской медакадемии

Kolmakov A.Yu. – postgraduate student, Urology Department of the Astrakhan Medical Academy

Сосновский И.Б. – д.м.н., заведующий отделением онкоурологии Краевого онкодиспансера, г. Краснодар. Доцент кафедры эндоскопической урологии Российского университета дружбы народов. E-mail sosnovsky2005@yandex.ru

Sosnovsky I.B. – Dr. Sc., Head of oncology department of the Regional Oncology Dispensary, Krasnodar. Associate Professor of the department of endoscopic urology, Peoples' Friendship University of Russia

Ширвари А.А. – онколог, отделение онкоурологии Краевого онкодиспансера, г.Краснодар. E-mail dokudin@mail.ru

Shirvari A.A. – oncologist, oncology department of the Regional Oncology Dispensary, Krasnodar

Кутян В.Ф. – онколог, диспансерно-поликлиническое отделение Краевого онкодиспансера, г. Краснодар

Kutyuan V.F. – oncologist, dispensary-polyclinic department of the Regional Oncology Dispensary, Krasnodar

Самко В.Р. – онколог, химиотерапевт. Краевой онкологический диспансер, г. Краснодар

Samko V.R. – oncologist, chemotherapist. Regional oncology dispensary, Krasnodar

Рак мочевого пузыря (РМП) – один из наиболее известных вариантов злокачественной опухоли мочевыводящих путей. Заболевание занимает 8-е место по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин и 4-е место – среди мужчин, при этом на долю мужчин приходится до 80% всех случаев РМП [1,2]. Максимального уровня заболеваемости эта патология достигает в странах Европы, Северной Америки, Западной Азии и Северной Африки [2]. В России в 2014 г. зарегистрировано 14 446 случаев впервые выявленного РМП, в том числе 26% больных имели III-IV стадию опухоли [3]. Таким образом, у каждого четвертого россиянина с вновь выявленным РМП данный вид рака

выявляется в запущенной стадии.

Примерно 90% случаев РМП составляют переходно-клеточные, или уротелиальные карциномы. Первые выявленные опухоли примерно в 30% случаев диагностируются как мышечно-инвазивный рак (МИРМП) в стадиях T2-T4aN0M0. Согласно рекомендациям по ведению больных МИРМП, приведенных в руководствах Американской Ассоциации Клинических Онкологов (ASCO) и Европейской Ассоциации Урологов (EAU), общепризнанным лечебным подходом при этой патологии является неoadъювантная полихимиотерапия (ПХТ) на основе цисплатина, в комбинации с радикальной цистэктомией с тазовой лимфодиссекцией [4]. Химиолучевая терапия может быть предложена как альтернатива цистэктомии для отдельных

групп пациентов, у которых выполнение радикального хирургического лечения признано нецелесообразным или при отказе больных от проведения данного, стандартного подхода [4,5]. Выбор варианта специализированного лечения больных РМП основывается на результатах гистологической верификации опухоли, глубины ее инвазии, распространенности и степени дифференцировки и определяется изначальным состоянием здоровья пациента (не ниже 1-2 по шкале ECOG).

В мировой практике до сих пор сохраняется значительный интерес к органосохраняющей тримодальной схеме лечения больных местно-распространенным РМП, включающей трансуретральную резекцию мочевого пузыря (ТУР

МП), в комбинации с ПХТ и лучевой терапией в разных режимах [6].

Выполнение первичной цистэктомии при стадии T4bN0M0 или T1-4N+M0 не рекомендуется. В этом случае возможно проведение химиолучевой терапии и впоследствии – хирургического лечения [5]. При назначении терапии с цисплатином больным со стадией T1-4N+M0, в удовлетворительном общем состоянии и с хорошей выделительной функцией почек, можно добиться выраженного уменьшения размером опухоли. По эффективности, монохимиотерапия уступает комбинированной терапии [7].

При проведении ПХТ в большинстве случаев отмечаются осложнения разной степени тяжести (миелосупрессия, нарушения функции почек, осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта и проч.), что заставляет врачей снижать дозы лекарств или намеренно прерывать курс комбинированного лечения [7]. У больных пожилого возраста ПХТ может вызывать декомпенсацию хронических заболеваний [8]. Поиск оптимального соотношения варианта введения и дозы химиопрепаратов, позволяющего снизить проявления побочных эффектов и сохранить высокий опухолевый ответ, составляет одну

из актуальных проблем онкоурологии [9].

Использование возможностей внутриартериального введения химиопрепаратов в течение многих лет сохраняет актуальность при лечении больных онкоурологического профиля. В ранних исследованиях было показано, что, пассаж лекарств при внутриартериальном введении во внутреннюю подвздошную артерию возможен при концентрации малых доз цисплатина (50-70 мг/м²) [10,11]. Препарат накапливается и сохраняется в тканях опухоли мочевого пузыря в более высокой дозе, а уровень препарата в периферических тканях аналогичен подобному уровню, достигаемому при внутривенной инфузии [10,11]. Подобным фактом авторы объясняли механизм снижения уровня побочного действия лекарств. В настоящее время применение методики катетеризации внутренней подвздошной артерии посредством установки чрескожных артериальных портов позволяет проводить терапию с любыми промежутками по времени и широко варьировать дозу химиопрепаратов [12].

Учитывая известные преимущества органосохраняющего метода лечения отдельных групп паци-

ентов с МИРМП, включающего возможности регионарной (внутриартериальной) химиотерапии (рПХТ), мы считали целесообразным продолжить исследования для выработки оптимального метода воздействия на опухоль, при условии снижения побочного воздействия.

Цель – оценить эффективность регионарной (внутриартериальной) ПХТ на основе препаратов платины у больных местнораспространенным РМП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 1998 по 2003 гг. органосохраняющее лечение на основе метода рПХТ проведено 36 больным РМП в стадиях T3a-T4aN0-1M0G2-3 (28 мужчин и 8 женщин в возрасте от 54 до 72 лет, медиана 65,4±4,2 года). В 21 случае ранее проводилось органосохраняющее лечение по поводу РМП, включавшее ТУР МП в сочетании с нео- и адьювантной ПХТ, с непродолжительным эффектом. Остальные 15 пациентов получали лечение по поводу впервые выявленного МИРМП. Всем пациентам проведены следующие исследования: трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) органов малого таза, компьютерная томография (КТ) органов малого таза, экскреторная урография и выполнена ТУР МП с удалением максимального объема опухолевой ткани. По результатам исследования удаленных препаратов, РМП в стадии рT3aN0M0G3 верифицирован в 10 случаях, рT3bN0-1M0G2-3 – в 18, рT4aN0M0G2 – в 6 и рT4aN1M0G3 – у 2 больных (табл. 1).

В 28 случаях (77,8%) у пациентов был выявлен местнораспространенный и в 8 (22,2%) случаях – диссеминированный РМП (табл. 1). В одном наблюдении установлено сочетание переходно-клеточного рака и аденокарциномы мочевого

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование в 1998-2003 гг.

Сведения о клинических наблюдениях	Параметры	Показатели	p
Возраст пациентов, лет	мужчины (n=28) женщины (n=8)	63,4 ± 1,8 66,8 ± 2,3	0,624
Размер опухоли	< 2 см 2-5 см > 5 см	– 9 27	0,04
Степень дифференцировки	G ₂ G ₃	19 17	0,87
Стадия опухоли	T3aN0M0G3 T3bN0-1M0G2-3 T4aN0M0G2 T4aN1M0G3	10 18 6 2	0,777
Шкала ECOG	1 балл 2 балла	28 8	0,222

пузыря. Умеренная дифференцировка РМП (G2) диагностирована у 19 пациентов, G3 – у 17 больных. Альтернативное лечение этим больным не проводилось в связи с их отказом от других методов лечения, либо с учетом выраженности сопутствующих заболеваний у пациентов (бронхиальная астма в 4-х случаях, субкомпенсированные нарушения сердечно-сосудистой деятельности у 15 пациентов и другие виды патологии).

Системно-регионарная ПХТ больным МИРМП выполнялась по схеме M-VAC, курсы ПХТ повторялись каждые 4 недели после завершения лекарственной терапии (ЛТ). Метотрексат (20 мг/м^2) и винбластин ($0,7 \text{ мг/м}^2$) вводили внутривенно в 1-й, 15-й и 22-й дни лечения, согласно стандартной схеме. Регионарный этап ПХТ проводился на фоне обязательной пре- и постгидратации 1000 мл 5% глюкозы и раствором 0,9% NaCl (100 мл/ч + маннитол 25,0). На второй день химиотерапевтического лечения больным во внутренние подвздошные артерии проводились ангиографические катетеры (5 Sr) по Сельдингеру с одной или обеих сторон. При этом кончик катетера проводился до места отхождения верхней ягодичной артерии, устанавливался инфузомат (подкожный ПХТ-порт для длительной инфузии химиопрепаратов) (рис. 1).

После установки инфузомата в течение 30-40 минут пациентам внутриартериально вводились цисплатин (50 мг/м^2) и адриабластин (20 мг/м^2). При верификации аденокарциномы мочевого пузыря у одного (4,8%) пациента дополнительно применялся 5-фторурацил в суммарной дозе 500 мг. Химиопрепараты вводили под контролем контрастной ангиографии. В основном, ангиографические катетеры располагались ниже выхода верхней яго-

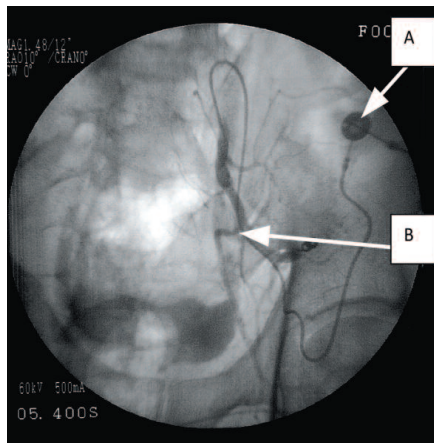


Рис. 1. Катетеризация внутренней подвздошной артерии по Сельдингеру у больного В., 67 лет. Диагноз: РМП Т3bN1M0G2.

А – подкожный порт,
В – место отхождения а. glutea superior

дичной артерии, у 9 пациентов – непосредственно в пузырных артериях. В программе комбинированного метода лечения больным РМП проведено в среднем три курса ПХТ (от 2 до 5). При регионарной ПХТ, как самостоятельном методе лечения, пациентам выполнялось от 6 до 36 курсов ПХТ (в среднем 24) с трех недельными перерывами.

Всем больным РМП выполнялся ежедневный мониторинг суточного диуреза, каждые три дня оценивались клинические анализы крови и мочи, еженедельно исследовались биохимические показатели сыворотки крови, проводилось УЗИ брюшной полости и органов малого таза и каждые 8 недель – КТ органов малого таза для оценки реакции опухоли на лечебное воздействие. При подозрении на рецидив опухоли или ее прогрессирование или при выявлении остаточных опухолевых масс в мочевом пузыре проводилась ТУР-биопсия мочевого пузыря.

После завершения ПХТ основной контингент больных наблюдали в течение 12-60 месяцев (в среднем 28 месяцев) и на протяжении последних 10 лет изучали их общую выживаемость методом проспективного исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Длительное применение курсов регионарной ПХТ со стандартными трехнедельными перерывами способствовало частичной (PR) и полной (CR) ремиссии опухолевого процесса у 22 (61,1%) пациентов. Пример CR после ПХТ демонстрируется в клиническом наблюдении.

Больной К., 72 лет, житель Ленинградской области, в 1991 г. отметил макрогематурию. При обследовании (цистография, цистоскопия, общий анализ мочи) заподозрена опухоль мочевого пузыря. Сопутствующие заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких, с исходом в бронхиальную астму, что явилось противопоказанием к радикальному хирургическому лечению.

В 1992 г. в ЛПУ по месту жительства выполнена открытая резекция мочевого пузыря, диагноз: РМП Т3bN0M0G3. Спустя 4 недели проведен курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область малого таза (СОД=64 Гр). С 1994 по 1996 гг.,

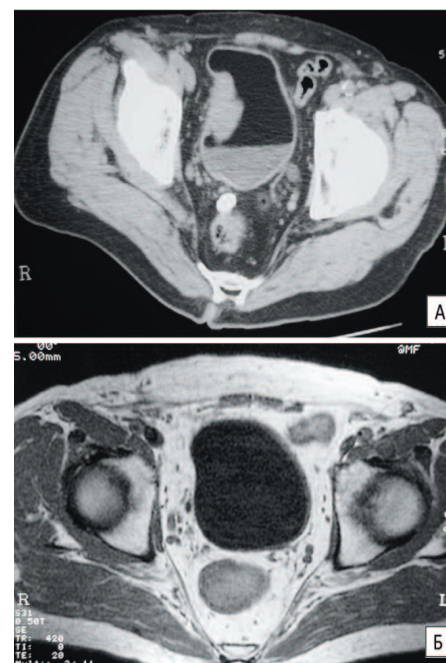


Рис. 2. Результаты томографического исследования больного К., 72 лет, с диагнозом: РМП Т3bN0M0G3, до лечения (А) и после регионарной ПХТ (Б)

в связи с множественными рецидивами РМП, больному неоднократно проводились органосохраняющие операции (ТУР МП) + курсы системной ПХТ по схеме M-VAC.

С сентября 1997 г. по декабрь 1999 г., после планового обследования, катетеризации и ангиографии мочепузырных артерий, выполнен курс регионарной ПХТ в объеме 36 сеансов (цисплатин, 50 мг/м² и адриабластин, 20 мг/м²) + метотрексат (20 мг/м²) и винбластин (0,7 мг/м²) внутривенно, согласно стандартной схеме. К концу 1999 г. отмечена полная ремиссия опухоли (рис. 2). После завершения курса лечения пациент прожил 23 месяца и скончался от декомпенсации сердечно-сосудистой деятельности.

Через 24 месяца после окончания рПХТ у 13 (26,9%) больных РМП в мочевом пузыре не обнаружено признаков опухоли. В 6 (16,7%) случаях, при подтверждении прогрессии опухоли по данным КТ и ТУР МП-биопсии, больным РМП выполнены условно радикальные операции – «спасительные» цистэктомии. В соответствии с гистологическим заключением, в удаленном мочевом пузыре двух оперированных больных не обнаружено опухолевых клеток, что расценено как «лекарственный» опухолевый патоморфоз.

На момент начала исследования все выжившие пациенты были моложе 65 лет. Возможность CR и выживаемость пациента в течение 15 лет демонстрируется следующим клиническим наблюдением.

Больной Л., 64 лет, отметил примесь крови в моче в 1999 г. Установлен диагноз: опухоль мочевого пузыря. В течение 23 месяцев больному проводилась консервативная гемостатическая и антибактериальная терапия под наблюдением участкового терапевта и хирурга. С учетом неэффективности проводимого лечения в 2001 г. пациент на-

правлен в ЛПУ экспертного уровня, где заболевание морфологически верифицировано при ТУР МП-биопсии, установлен диагноз: РМП mpT3aN0M0G2.

При цистоскопии и мульти-спиральной КТ органов малого таза по левой боковой стенке мочевого пузыря определяется безворсинчатая опухоль до 7 см в диаметре, прорастающая за пределы стенки мочевого пузыря. Дополнительно, по правой боковой стенке мочевого пузыря выявлены небольшие, до 1 см опухоли на нешироком основании. С учетом запущенности опухолевого процесса и отказа больного от операции, радикальная цистэктомия не выполнялась.

В августе 2001 г. проведена ангиография сосудов мочевого пузыря. С октября 2001 г. по февраль 2002 г. проведено VI курсов рПХТ. По результатам КТ органов малого таза (2002) отмечена полная ремиссия опухоли, подтвержденная результатами ТУР МП-биопсии.

Через 14 месяцев выполнена ТУР МП по поводу поверхностных рецидивов РМП, в дальнейшем признаков продолженного опухолевого роста не отмечено (рис. 3). Пациент жив 15 лет.

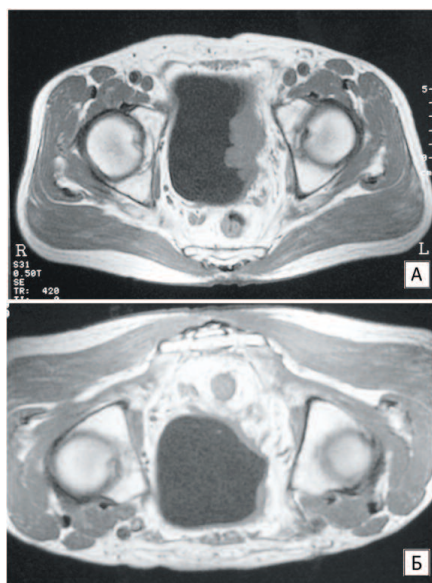


Рис. 3. Результаты томографического исследования больного Л., 64 года, с диагнозом: РМП T3bN0M0G2, до лечения (А) и после регионарной ПХТ (Б)

Проявления токсичности у больных в период выполнения основного курса лечения представлены на рисунке 4.

Общая токсичность при проведении ПХТ проявлялась у больных умеренной миелосупрессией Grade 1-2 (нейтропения и тромбоцитопения у 47% и 9% больных, соответственно). У 27% больных отмечена нейропатия Grade 1-2, которая успешно купировалась применением накожных кремов и витаминов. Проявления побочных эффектов ПХТ в виде анорексии и иных явлений со стороны органов желудочно-кишечного тракта (19% случаев) носили умеренный характер и проходили после завершения ХТ или в перерывах между курсами введения препаратов (рис. 4).

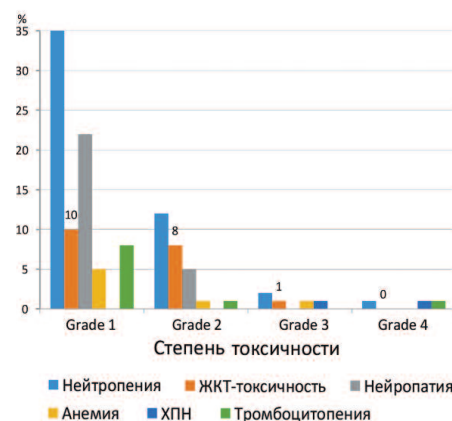


Рис. 4. Проявления токсичности у исследуемых пациентов при проведении ПХТ

После первых 12 месяцев лечения (16 курсов ПХТ) два пациента отказались от дальнейшего наблюдения в связи с ухудшением общего состояния, развитием уретерогидронефроза II ст. и явлений почечной недостаточности. Этим больным с паллиативной целью выполнено хирургическое лечение – чрескожные пункционные нефростомии.

За 5 лет наблюдения 10 (27,7%) больных скончались, при этом 6 пациентов умерли от прогрессирования опухолевого процесса. Показатель общей выживаемости больных РМП определялся стадией опухоли,

возрастом пациента, тяжестью его сопутствующей патологии и наличием регионарных метастазов РМП. При изучении результатов диспансерного наблюдения контингента больных РМП установлено, что 26 (72,2%) больных пережили период наблюдения 60 месяцев, и 9 (25%) пациентов прожили более 10 лет. Изначальная стадия РМП у 5 больных этой группы была рТ3аN0M0G2, у 2 – рТ3аN0M0G3 и у одного больного – рТ3bN1M0G2. В одном случае изначально диагностирован РМП в стадии рТ4аN0M0G2, с прорастанием опухоли в предстательную железу; после завершения рПХТ пациент перенес цистпростатэктомию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из этапов комбинированного лечения больных РМП в течение многих лет служит проведение нео- / адьювантной ПХТ с такими известными химиотерапевтическими средствами как метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин (схема MVAC) и гемцитабин и цисплатин / карбоплатин (схема GC). Результаты недавнего обзора 13 ретроспективных исследований результатов неoadьювантной ПХТ по схемам MVAC и GC у 1 766 пациентов показали отсутствие значимых различий эффективности при использовании обоих вариантов терапии, однако общая выживаемость больных после GC оказалась существенно ниже по сравнению с подобным показателем после MVAC [13].

В ходе рПХТ эффект терапии оказывается выше за счет редуцированной дозы лекарственных препаратов, по сравнению с внутривенным введением, что обеспечивает лучшую переносимость лечения. Важным аргументом при выборе подобного подхода служит тот факт,

что при рПХТ концентрация химиопрепаратов в опухолевой ткани длительно сохраняется на необходимом терапевтическом уровне [14]. В нашем исследовании проявления токсичности при рПХТ носили умеренный характер (Grade 1-2), были легко управляемыми и не способствовали прерыванию курса лечения большинством больных.

Снижение частоты побочных эффектов при рПХТ у больных МИРМП отмечено многими учеными. Так, Н. Ikushima и соавт. показали, что в ходе рПХТ острая гематологическая токсичность Grade III констатирована всего в 11% случаев МИРМП [15]. К. Hashine и соавт. оценили преимущества рПХТ, в сравнении со стандартным внутривенным введением ПХТ по схемам M-VAC или GC у больных МИРМП: рПХТ сопровождалась гематологическими осложнениями с уровнем токсичности Grade III-IV, в частности, с нейтропенией в 13,9% случаев [16]. Эти осложнения поддавались успешной медикаментозной коррекции и наблюдались одинаково часто при обоих вариантах введения химиопрепаратов, а негематологические осложнения при рПХТ отмечены в гораздо меньшем числе случаев [16]. Y. Matsumoto и соавт., из 37 пациентов с МИРМП, проходивших тримодальную схему лечения с регионарной ПХТ, отмечали токсичность Grade I-II (миелосупрессия, нарушения функции почек, осложнения органов желудочно-кишечного тракта) у 15 больных и в двух случаях – миелосупрессию Grade III [14].

По результатам многочисленных исследований, показатели общей выживаемости (ОВ) больных после комбинированного лечения с включением рПХТ оказались сопоставимы с таковыми после радикального хирургического лечения. К. Hashine и соавт. при лечении 94

пациентов МИРМП по тримодальной схеме с рПХТ (GC) показали, что 5-ти и 10-тилетняя ОВ больных составила 66,6% и 47,4%, соответственно [16]. В аналогичном исследовании К. Mori и соавт. за 5 лет наблюдения 24 пациентов отметили ОВ и раковоспецифичную выживаемость на уровне 81,6% и 85,6%, соответственно [17].

Использование рПХТ позволяет добиться длительной ремиссии у больных с запущенными стадиями РМП, у которых проведение агрессивного хирургического лечения сопряжено с риском угрожающих жизни осложнений. В 2015 г. японскими исследователями продемонстрированы результаты баллонной окклюзии внутренней подвздошной артерии у 329 больных РМП в стадиях рTis,1-4N0-1M0, проведена рПХТ по схеме GC в комбинации с гемодиализом и лучевой терапией, достигнута чрезвычайно высокая концентрация препаратов в опухолевых тканях без значимых системных побочных эффектов. Полный клинический ответ отмечен у 83,6% (276/329) пациентов, в том числе у 93,6% (250/267) больных МИРМП. У 96% (240/250) пациентов с МИРМП в безрецидивном периоде (в среднем 159 недель), при полной регрессии опухоли констатирована удовлетворительная функция мочевого пузыря [18]. В другой клинике Y. Miyata и соавт. проводили лечение 163 больных МИРМП в трех разных вариантах: системная ПХТ (группа А), рПХТ (группа В) и рПХТ+лучевая терапия (группа С). Наибольший эффект достигнут в группе С, т.е. у пациентов после комбинированной химиолучевой терапии, 5-летняя ОВ больных составила 50,3% [19]. Эти результаты свидетельствуют о широких возможностях органосохраняющего метода лечения больных МИРМП.

По результатам исследования в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина, при использовании рПХТ у больных с неоперабельными неоплазиями мочевого пузыря отмечена полная регрессия опухолей у 6% больных, частичная регрессия (более 50%) – у 15% пациентов и в 79% наблюдений – стабилизация РМП. Показатели 2-х и 5-тилетней выживаемости составили 91% и 70%, соответственно, а длительность ремиссии – от 9 до 75 месяцев (медиана 37 мес.) [20].

В настоящее время в медицинской периодике появляется множество публикаций, касающихся сроков общей выживаемости больных МИРМП, перенесших хирургическое лечение [21]. Авторы с сожалением отмечают невысокую, в пределах 10-12%, 5-тилетнюю общую

выживаемость больных с распространением опухоли на соседние органы (T4). При этом десятилетняя общая выживаемость больных РМП, с учетом стадии опухоли и метода выбора лечебной тактики, после радикального хирургического лечения составляет 28-36% [22, 23]. В проведенном нами исследовании выжил каждый четвертый пациент (25,0%), однако для достоверного сравнения этих показателей следует увеличить группу наблюдений. Полученные в исследовании данные указывают на целесообразность продолжения исследований в этом направлении. Интересным представляется изучение не только продолжительности, но и качества жизни пациентов со злокачественным поражением уротелия, перенесших разные варианты лечения [24-29].

ВЫВОДЫ

Выполнение регионарной ПХТ при РМП в стадиях T3a-T4aN0-1M0G2-3 эффективно более чем в 61,1% случаев. Такой подход оправдан в случаях противопоказаний у пациента к радикальному хирургическому лечению / при отказе больного от предложенной операции / при возможности проведения интервенционных методов в ЛПУ экспертного уровня. Минимизация побочных эффектов при рПХТ возможна при селективном, внутриартериальном подведении препарата к опухоли, с редукцией дозы основного действующего лекарства (цисплатина). Продолжительность жизни 25% пациентов после рПХТ превысила десять лет, что позволяет уверенно говорить о необходимости дальнейших исследований в этом направлении. ■

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, химиотерапия, лучевая терапия, внутриартериальная полихимиотерапия.

Key words: urinary bladder cancer, chemotherapy, radiation therapy, intra-arterial polychemotherapy.

Резюме:

Рак мочевого пузыря (РМП) – один из наиболее известных вариантов злокачественной опухоли мочевыводящих путей. Заболевание занимает 8-е место по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин и 4-е место – среди мужчин, при этом на долю мужчин приходится до 80% всех случаев РМП.

Впервые выявленные опухоли примерно в 30% случаев диагностируются как мышечно-инвазивный рак (МИРМП) в стадиях T2-T4aN0M0. Выбор варианта специализированного лечения больных РМП основывается на результатах гистологической верификации опухоли, глубины ее инвазии, распространенности и степени дифференцировки и определяется изначальным состоянием здоровья пациента. Использование возможностей внутриартериального введения химиопрепаратов в течение многих лет сохраняет актуальность при лечении больных онкоурологического профиля.

Выполнение регионарной ПХТ при РМП в стадиях T3a-T4aN0-1M0G2-3 эффективно более чем в 61% случаев. Такой подход оправдан в случаях противопоказаний у пациента к радикальному хирургическому лечению / при отказе больного от предложенной операции / при возможности проведения интервенционных методов в ЛПУ экспертного уровня. Минимизация побочных эффектов при рПХТ возможна при селективном, внутриартериальном подведении препарата к опухоли, с редукцией дозы основного действующего лекарства (цисплатина). Продолжительность жизни 25% пациентов после рПХТ превысила десять лет, что позволяет уверенно говорить о необходимости дальнейших исследований в этом направлении.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

The results of a ten-year monitoring of patients with locally advanced urinary bladder cancer

V.Yu. Startsev, A.Yu. Kolmakov, I.B. Sosnovskiy, A.A. Shirvari., V.F. Kutyan, V.R. Samko

Urinary bladder cancer (UBC) is among the well-known forms of malignant urinary tract tumors. Among malignant neoplasms, this disease is the eighth most widespread in women and fourth – in men. 80% of UBC cases occur in men.

Upon manifestation, the new tumors are diagnosed as muscle-invasive carcinomas (stages T2-T4aN0M0) in 30% of cases. The choice of a specialized therapy for patients with UBC is based on the results of histological verification, depth of invasion, degree of advancement and state of differentiation of the tumor. The use of the possibilities of intra-arterial infuse of chemotherapeutic agents remains relevant in treating patients with oncological diseases for many years.

The application of regional polychemotherapy for treating patients with UBC (stages T3a-T4aN0-1M0G2-3) is more effective in 61% of cases. This approach is justified if a patient has contraindications for radical surgical treatment or if he refuses to undergo surgery or in case of the possibility to conduct interventional procedures in expert-level outpatient clinics. Minimization of side effects during regional polychemotherapy is possible in case of selective intra-arterial delivery of the drug to the tumor, which should be combined with the reduction of the dose of the main active substance (Cisplatin). The life expectancy has exceeded 10 years in 25% of patients after regional polychemotherapy, which clearly indicates the necessity of further research in this field.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Grossman HB1, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349(9):859-66.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30. doi: 10.3322/caac.21332
- Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. 236 с.
- Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006;24(3):296-304.
- ASCO, Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer (European Association of Urology Guideline) March 21, 2016. URL: <http://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/genitourinary-cancer#10691> (дата обращения - 01.11.2016).
- Карякин О.Б. Органосохранная тактика при инвазивном раке мочевого пузыря: «за» и «против». *Практическая онкология* 2003;4(4):252-255.
- Онкология. Клинические рекомендации. [Под ред. акад. РАН М.И. Давыдова]. М.: «Практическая медицина», 2015. с. 470-596.
- Семенова А.И. Лекарственная терапия злокачественных опухолей у больных пожилого и старческого возраста. *Практическая онкология* 2015;16(3):113-118.
- Болотина Л. В., Королева Л.А. Современные подходы к лекарственной терапии рака мочевого пузыря после первого прогрессирования. *Исследования и практика в медицине* 2015;2(2):29-35.
- Terashima Y. CDDP concentration of bladder tumors-comparison between intraarterial infusion and intravenous infusion. *Nihon Gan Chiryu GakkaiShi* 1988;23:859-66.
- Okada H, Oguchi N, Uchida J, Mikami O, Matsuda T. Study on platinum concentration in internal iliac venous blood after iliac artery cisplatin infusion for invasive bladder cancer. *Hinyokika Kiyo* 1999;45(2):145-8
- Тимофеев Д.А., Генералов М. И., Балахнин П. В., Белов А. Д., Школьник М.И., Суворова Ю.В., и др. Чрескожно имплантируемые инфузионные системы: расширение возможностей комбинированного лечения рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2009;5(3): 74-78
- Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist* 2016;21(6):708-15. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0440.
- Matsumoto Y, Samma S, Fukui S, Nakai Y, Kagebayashi Y, Torimoto K2. External beam radiation plus con-current intra-arterial chemotherapy with low dose cisplatin for muscle invasive bladder cancer. *Indian J Urol* 2015;31(1):52-6. doi: 10.4103/0970-1591.139563.
- Ikushima H1, Iwamoto S, Osaki K, Furutani S, Yamashita K, Kawanaka T, et al. Effective bladder preservation strategy with low-dose radiation therapy and concurrent intraarterial chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Radiat Med* 2008;26(3):156-63.
- Hashine K, Kusahara Y, Miura N, Shirato A, Sumiyoshi Y, Kataoka M. Bladder preservation therapy conducted by intraarterial chemotherapy and radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(6):381-6. doi: 10.1093/jcco/hyp023.
- Mori K1, Nomata K, Noguchi M, Eguchi J, Hayashi N, Kanetake H. Long-term follow up of patients with invasive bladder carcinoma receiving combined cisplatin-based intra-arterial chemotherapy and radiotherapy. *Int J Urol* 2007;14(7):591-594.
- Azuma H, Inamoto T, Takahara K, Nomi H, Hirano H, Ibuki N, et al. Novel bladder preservation therapy with Osaka Medical College regimen. *J Urol* 2015;193(2):443-50. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.094.
- Miyata Y, Nomata K, Ohba K, Matsuo T, Hayashi N, Sakamoto I, et al. Efficacy and safety of systemic chemotherapy and intra-arterial chemotherapy with or without radiotherapy for bladder preservation or as neo-adjuvant therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer: a single-centre study of 163 patients. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(3):361-7. doi: 10.1016/j.ejso.2014.07.043.
- Долгушин Б.И. Интервенционная радиология в онкологии: история развития и современное состояние проблемы. *Практическая онкология* 2015;16(4):120-130.
- Moschini M1, Luzzago S2, Zaffuto E2, Dell'Oglio P2, Gandaglia G2, Mattei A, et al. The surgical management of patients with clinical stage T4 bladder cancer: A single institution experience. *Eur J Surg Oncol* 2016;43(4):808-814. doi: 10.1016/j.ejso.2016.08.024.
- Abufaraj M1, Gust K2, Moschini M3, Foerster B4, Soria F5, Mathieu R6, et al. Management of muscle invasive, locally advanced and metastatic urothelial carcinoma of the bladder: a literature review with emphasis on the role of surgery. *Transl Androl Urol* 2016;5(5):735-744.
- Moschini M, Karnes RJ, Sharma V, Gandaglia G, Fossati N, Dell'Oglio P, et al. Patterns and prognostic significance of clinical recurrences after radical cystectomy for bladder cancer: A 20-year single center experience. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(5):735-43. doi: 10.1016/j.ejso.2016.02.011.
- Maarouf AM1, Khalil S, Salem EA, ElAdl M, Nawar N, Zaiton F. Bladder preservation multimodality therapy as an alternative to radical cystectomy for treatment of muscle invasive bladder cancer. *BJU Int* 2011;107(10):1605-10. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09564.x.
- Kaufman D.S., Winter K.A., Shipley W.U. et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology* 2009;73:833-837.
- Krause FS1, Walter B, Ott OJ, Häberle L, Weiss C, Rödel C, et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res* 2011;31(3): 985-990.
- Клиническая онкоурология. [Под ред. проф. Б.П. Матвеева]. 2011. С. 369-446.
- Лучевая диагностика и терапия в урологии. Национальное руководство; [под ред. А.И. Громова, В.М. Буйлова; С.К.Тернового]. 2011, с. 517-527.
- Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) [под ред. проф. В.М. Моисеенко]. М.: Общество онкологов-химиотерапевтов, 2014. с. 278-281.

REFERENCES (3, 6, 10, 11, 12, 21, 27-30)

- Sostoyanie onkologicheskoy p omoschi naseleniyu Rossii v 2014 godu. [The state of oncological care for the population of Russia in 2014]. [Editors: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrovay]. M.: MNIОI im. P.A. Gertsena, filial FGBU «NMIRT» Minzdrava Rossii, 2015. 236 p. (In Russian)
- Karyakin O.B. Organosohrannaya taktika pri invazivnom rake mochevo go puzyrir ya: «za» i «protiv». [Organ-saving tactics for invasive bladder cancer: "for" and "against."]. *Prakticheskaya onkologiya* 2003; 4(4):252-255.
- Onkologiya. Klinicheskie rekomendatsii. [Oncology. Clinical guidelines]. [Editor Davvidov M.I.]. M: Prakticheskaya meditsina, 2015. P. 470-596. (In Russian)
- Semenova A.I. Lekarstvennaya terapiya zlokache stvennyih opuholey u bolnyih pozhilogo i starcheskogo vozrasta. [Drug therapy of malignant tumors in elderly and senile patients]. *Prakticheskaya onkologiya* 2015;16(3):113-118.
- Bolotina L. V., Koroleva L.A. Sovremennyye podhody k lekarstvennoy terapii raka mochevogo puzyrira posle pervogo progressirovaniya. [Modern approaches to drug therapy for bladder cancer after the first progression]. *Issledovaniya i praktika v meditsine* 2015; 2(2):29-35. (In Russian)
- Timofeev DA., Generalov M.I., Balakhnin P.V., Belov A.D., Shkolnik M.I., Suvorova Yu.V., et al. Chreskozno implantiruemye infuzionnye sistemy: rasshirenie vozmozhnostey kombinirovannogo lecheniya raka mochevogo puzyrira. [Percutaneous implantable infusion systems: enhanced opportunities for combined treatment of bladder cancer]. *Onkourologiya* 2009;5(3):74-78. (In Russian)
- Dolgushin B.I. Interventsionnaya radiologiya v onkologii: istoriya razvitiya i sovremennoe sostoyanie problemy. [Interventional radiology in oncology: the history of development and the current state of the problem]. *Prakticheskaya onkologiya* 2015; 16(4):120-130. (In Russian)
- Klinicheskaya onkourologiya. [Clinical Oncology]. [Editor . prof. B.P. Matveev]. 2011. p. 369-446.
- Luchevaya diagnostika i terapiya v urologii. Natsionalnoe rukovodstvo. [Radiation diagnostics and therapy in urology. National leadership]. [Editors A.I. Gromov, V.M. Buylov, S.K. Ternovoy]. 2011. P. 517-527 (In Russian)
- Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu zlokachestvennyih opuholey (RUSSCO) [Practical recommendations on the medicinal treatment of malignant tumors (RUSSCO)] [Editor pProf. V.M. Moiseenko]. M.: Obschestvo onkologov-himioterapevtov, 2014. P. 278-281. (In Russian)

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс как предиктор обнаружения рака предстательной железы при биопсии

Т.В. Шатылко, В.М. Попков, А.Ю. Королев, Р.Н. Фомкин, А.Б. Полозов

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России»

Сведения об авторах:

Шатылко Т.В. – ассистент кафедры урологии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского. E-mail: shatylko@sar-urology.ru

Shatylko T.V. – assistant, urology department, of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: shatylko@sar-urology.ru

Попков В.М. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского.

Popkov V.M. – Dr. Sc., head of urology department of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.

Королев А.Ю. – к.м.н., ассистент кафедры урологии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского.

Korolev A.Y. – PhD, assistant, urology department of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.

Фомкин Р.Н. – к.м.н., доцент кафедры урологии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского.

Fomkin R.N. – PhD, docent urology department of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.

Полозов А.Б. – д.м.н., профессор кафедры урологии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского.

Polozov A.B. – Dr. Sc., professor, urology department of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.

Простат-специфический антиген (PSA), известный также как человеческий калликреин-3, широко используется для ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ), стратификации онкологического риска и мониторинга эффективности проводимого лечения. Однако подъем уровня PSA может быть ассоциирован и с доброкачественными состояниями, такими как доброкачественная гиперплазия (ДГПЖ) предстательной железы и острый простатит, что делает диагностику РПЖ более сложной и требует дополнять лабораторный анализ на PSA другими диагностическими методами [1,2].

В различных ретроспективных и проспективных исследованиях активно изучалось соотношение между уровнями свободного и общего PSA в крови (с пороговыми значениями от 0,1 до 0,25, согласно разным источникам), которое якобы позволяет проводить дифференциальную диагностику между доброкачественными процессами и аденокарциномой, особенно в «серой зоне» (при значениях PSA от 4 до 10 нг/мл) [1,2,3]. Выделены биомаркеры, позволяющие прогно-

зировать вероятность обнаружения рака предстательной железы и его агрессивность, но для их обнаружения часто требуется количественный ПЦР-анализ или иммуногистохимическое исследование. Следовательно, сохраняется необходимость в изучении дополнительных биомаркеров, более простых и дешевых для применения в клинической практике.

С помощью результатов общего анализа периферической крови (ОАК) легко можно определить нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ). Было высказано предположение, что НЛИ не только является предиктором системного воспалительного ответа, но и предиктором агрессии и ответа на лечение для некоторых видов солидных опухолей, таких как РПЖ [4-6]. Мужчины с повышенным уровнем PSA в сыворотке крови, но без диагноза РПЖ, имеют более высокий НЛИ по сравнению с теми, у кого PSA находится в пределах референсных значений, что говорит о том, что системное воспаление и/или активация иммунной системы в некоторой степени ассоциированы с повышением уровня PSA [7]. Изучалась потенциальная роль НЛИ при динами-

ческом наблюдении за пациентами с распространенным РПЖ, например, при его кастрационно-резистентных формах и при назначении химиотерапии на основе таксанов. В то же время, результаты исследований, посвященных применению НЛИ в первичной диагностике РПЖ и прогнозированию биохимического рецидива при локализованном раке, остаются противоречивыми [7-12]. В данном исследовании произведена оценка эффективности НЛИ как биомаркера у мужчин, подвергшихся трансектальной биопсии предстательной железы (ПЖ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов исследования 1075 пациентов мужского пола, обратившихся за медицинской помощью в клинику урологии Саратовского государственного медицинского университета в период 2014-2016 гг. Для всех пациентов были доступны результаты ОАК и анализа крови на PSA, включая соотношение общего и свободного PSA. Более глубокий анализ проведен на основании клинических данных 236 пациентов с уровнем PSA в «серой зоне», которым

была выполнена трансректальная биопсия предстательной железы. Возраст указанных пациентов, НЛИ, уровень PSA и соотношение фракций представлены в таблице 1.

НЛИ подсчитывался исходя из данных ОАК, при этом материал для ОАК брали путем венепункции одновременно с забором материала для анализа на PSA. Биопсия предстательной железы выполнялась, как правило, в течение одного месяца после анализа. В некоторых случаях биопсия ПЖ не проводилась в связи с наличием у пациентов активной инфекции мочевыводящих путей или практической нецелесообразности исследования (например, у пожилых пациентов с бессимптомным течением заболевания и ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет). Эти случаи в исследование не включались. Определялось пороговое значение НЛИ, а также чувствительность и специфичность с подсчетом площади под кривой (AUC) при анализе рабочей характеристики приемника (ROC-анализ), исходя из наличия или отсутствия РПЖ.

Анализ выполнялся с помощью U-теста Манна-Уитни и теста хи-квадрат. Порог статистической значимости (значение p) был установлен на 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Не получено статистически значимых различий ($p > 0,05$) по значениям НЛИ у мужчин с уровнем PSA менее 4 нг/мл (медиана – 2,07), от 4 до 10 нг/мл (медиана – 2,02) и более 10 нг/мл (медиана – 2,08) (рис. 1). Тем не менее, НЛИ был значительно выше ($p < 0,001$) у мужчин с уровнем PSA более 20 нг/мл (медиана – 2,55) по сравнению с больными, имеющими более низкий уровень (медиана – 2,02). В этом анализе использовано пороговое значение соотношения между свободным и общим PSA, применяемое в нашей клинике (0,15). НЛИ был значительно выше ($p < 0,001$) у мужчин с соотношением фракций PSA менее 0,15 (медиана – 2,02), чем у мужчин с соотношением фракций, равным 0,15 и более (медиана – 1,89).

Мы сравнили НЛИ у 236 пациентов, подвергшихся биопсии ПЖ. У 111 из них (47%) было подтвер-

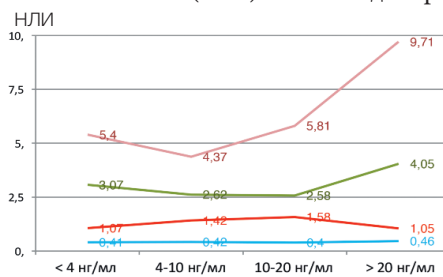


Рис. 1. Величина НЛИ у различных групп пациентов в зависимости от уровня PSA

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Показатель	Медиана	Диапазон показателя	Среднее значение ± стандартное отклонение
Возраст пациентов (лет)	71	40 – 92	72,1 ± 9,2
НЛИ	1,95	0,42 – 9,71	2,22 ± 1,03
PSA (нг/мл)	7,4	4,0 – 10,0	7,38 ± 1,53
Соотношение свободного и общего PSA	0,17	0,05 – 0,91	0,22 ± 0,08

Таблица 2. Унивариантный и мультивариантный анализ прогностической ценности переменных в отношении наличия рака предстательной железы

	n	Унивариантный анализ			Мультивариантный анализ		
		ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Возраст пациентов (≤ 70 лет / > 70 лет)	114/122	1,92	1,38-2,43	< 0,001	1,87	1,42-2,5	< 0,001
НЛИ (< 2,5 / ≥ 2,5)	49/187	2,09	1,5-2,83	< 0,001	2,3	1,61-3,15	< 0,001
PSA (< 5,5 нг/мл / ≥ 5,5 нг/мл)	58/178	1,88	1,39-2,45	< 0,001	1,66	1,3-2,15	< 0,05
Соотношение общего и свободного PSA (< 0,15 / ≥ 0,15)	140/96	2,73	2,04-3,5	< 0,001	2,81	2,29-4,33	< 0,001

ждено наличие РПЖ. На момент биопсии ни у одного пациента по данным доступных методов исследования не было выявлено отдаленных метастазов. У 39 (35,1%) пациентов с РПЖ он соответствовал по морфологическим критериям 1 градации по ISUP-2014 (классификация International Society of Urological Pathology от 2014 года), у 30 (27%) пациентов – 2 градации, у 23 (20,7%) – 3 градации, у 15 (13,5%) – 4 градации и у 4 (3,6%) – 5 градации.

НЛИ был значительно выше ($p < 0,001$) у мужчин, у которых был обнаружен рак предстательной железы (медиана – 2,04), по сравнению с теми, у которых РПЖ не был выявлен (медиана – 1,81). Вместе с тем, не было зафиксировано какой-либо значимой корреляции между значением НЛИ и морфологическими характеристиками опухоли.

На основании ROC-анализа получено пороговое значение для прогнозирования наличия РПЖ, равное 2,5. В результате мультивариантного анализа было установлено, что возраст пациента (отношение рисков [OR] = 1,87), НЛИ (OR = 2,3), уровень PSA (OR = 1,66) и соотношение общего и свободного PSA (OR = 2,81) являются независимыми факторами риска для прогнозирования РПЖ (таблица 2). Положительная и отрицательная предиктивная ценность для представленного порогового значения НЛИ составили 54,9% и 62,3% соответственно. Комбинация определения НЛИ и соотношения различных фракций PSA (с пороговым значением 0,15) изменила эти значения до 75,5% и 60,9%. Изменение пороговых значений соотношения фракцией PSA привело лишь к незначительным колебаниям предиктивной ценности данной комбинации маркеров.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования демонстрируют, что повышенный НЛИ ассоциирован с повышенной встречаемостью РПЖ, причем эта закономерность отмечается

даже внутри групп мужчин с сопоставимыми уровнями PSA. Растет доказательная база, подтверждающая, что системное воспаление сопровождается менее благоприятными показателями онкоспецифической выживаемости у пациентов с некоторыми солидными опухолями, например, с раком толстой кишки. Более того, существует мнение, что нестероидные противовоспалительные средства могут снизить риск развития РПЖ, исходя из предполагаемой критической связи между воспалением и простатическим канцерогенезом [10,12]. Было показано, что наличие воспалительного ответа можно подтвердить, определяя концентрацию С-реактивного белка и/или подъем НЛИ [5,13]. В частности, D. Minardi и соавт. сообщали, что повышение НЛИ может быть ассоциировано с плохим прогнозом при раке предстательной железы [7].

Зарубежными и отечественными исследователями неоднократно демонстрировались хорошая чувствительность и низкая специфичность анализа на PSA для дифференциальной диагностики РПЖ и ДППЖ [1,14]. Другие данные показывают, что мужчины с первично ложноположительным результатом анализа PSA имеют более высокую вероятность обнаружения РПЖ в дальнейшем [15]. Для совершенствования способности этого теста использовались дополнительные биомаркеры, включая соотношение между свободным и общим PSA, параметры PSA-кинетики и PSA-плотность [16]. Было предложено несколько пороговых значений для этого параметра, но идеальное в диагностическом плане так и не было подтверждено [1,17,18]. Кроме того, сама по себе биопсия ПЖ может давать ложно-отрицательный результат, учитывая то, что у 20% пациентов РПЖ обнаруживается при повторной биопсии.

НЛИ положительно коррелирует с уровнем PSA сыворотки крови. В настоящем исследовании эти наблюдения были подтверждены; кроме того, мы смогли предполо-

жить, что комбинация определения НЛИ и соотношения свободного и общего PSA значительно повышает точность прогнозирования положительного результата биопсии ПЖ. В соответствии с этим, НЛИ, либо один, либо в сочетании с другими маркерами, может оцениваться у мужчин, которым показана биопсия ПЖ. Исходя из ROC-анализа, пороговое значение для НЛИ было установлено равным 2,5. Представляется интересным, что в различных исследованиях, посвященных злокачественным опухолям других локализаций, пороговые значения НЛИ варьировали достаточно широко. Так, для распространенного рака поджелудочной железы они, в среднем, равнялись 5 [4]. Для холангиокарциномы и печеночных метастазов колоректального рака это значение тоже составляло 5. В исследованиях, посвященных почечноклеточному раку, пороговое значение НЛИ колебалось от 2 до 5 [13].

Взаимодействие между опухолью и иммунной системой организма может стимулировать пролиферацию клеток опухоли и метастазирование, а также активировать каскад воспалительных реакций, усугубляющий общее состояние онкологического пациента. В исследовании Z.G. Fridlender и соавт. было высказано предположение, что ассоциированные с опухолью нейтрофилы могут находиться в двух различных состояниях: как антитуморозные (N1-фенотип) и как протуморозные (N2-фенотип) факторы [19].

T. Kawahara и соавт. сообщают, что проводились иммуногистохимические исследования, чтобы обнаружить CD66b-положительные нейтрофилы и CD8-положительные лимфоциты в материале, полученном при радикальной простатэктомии. Однако, при этом не наблюдалось статистически значимой разницы по количеству инфильтрирующих CD66b-положительных и CD8-положительных клеток в ткани нормальной ПЖ и ткани аденокарциномы. Не наблюдалось также

значимой корреляции между количеством нейтрофилов и лимфоцитов, их соотношением и характеристиками опухоли (сумма баллов по шкале Глисона, стадия по результатам гистологического исследования) или исходом заболевания [20]. Поэтому могут потребоваться дополнительные исследования с иммуногистохимическим анализом полученного материала, особенно с изучением биоптатов. Наличие взаимосвязи между количеством внутриопухолевых нейтрофилов, CD8-лимфоцитов, их соотношением (в ОАК) и прогрессией заболевания было доказано в исследовании, посвященном плоскоклеточному раку пищевода [15]. Однако пока не были предприняты попытки по оценке роли НЛИ как маркера прогрессии опухоли для рака других локализаций. Существует острая необходимость в проведении подобных исследований в онкоурологии, так как остается актуальным поиск новых прогностических факторов рецидива после радикальной простатэктомии [21].

Основным ограничением проведенного авторами исследования является его ретроспективный характер. Мы не могли получить данные о подробных показаниях к выполнению биопсии ПЖ для каждого пациента. В связи с этим, нельзя исключить возможность искажения результатов, обусловленную осознанным подбором пациентов для трансректальной биопсии, основанном на комплексной оценке всех клинических и психологических факторов, а не на строгих критериях, как это делается при проспективных исследованиях. Некоторые пациенты могли самостоятельно принимать нестероидные противовоспалительные препараты в течение длительного времени по определенным показаниям, не имеющим отношения к изучаемому вопросу, что могло повлиять на зафиксированные показатели НЛИ. По данным медицинской документации не всегда можно было

однозначно судить о наличии асимптоматического или олигосимптоматического хронического простатита, который может сказаться как на уровне PSA, так и на значениях НЛИ. Кроме того, не исключено, что определенная доля пациентов подвергалась

повторной биопсии после отрицательного результата первичной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно констатировать, что, согласно нашим дан-

ным, НЛИ может играть роль биомаркера для диагностики РПЖ. Комбинирование НЛИ и других маркеров, таких как соотношение свободного и общего PSA, потенциально может повысить их предиктивную ценность. ■

Ключевые слова: биомаркер, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, простат-специфический антиген, рак предстательной железы, трансректальная биопсия предстательной железы.

Key words: biomarker, neutrophilic-lymphocyte index, prostate-specific antigen, prostate cancer, transrectal biopsy of the prostate.

Резюме:

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) – простой маркер системного воспалительного ответа, который может служить независимым прогностическим фактором при некоторых солидных злокачественных опухолях, включая рак предстательной железы (РПЖ), диагностика которого является актуальной проблемой современной урологии.

Материалы и методы. В данном исследовании проведена оценка роли НЛИ у мужчин, которым выполнялась биопсия предстательной железы (ПЖ) с целью первичной диагностики РПЖ. Изучены данные общего анализа крови, анализа на PSA и его свободной фракции у 1075 пациентов мужского пола, 236 из которых имели уровень PSA в «серой зоне» от 4 до 10 нг/мл и подверглись трансректальной биопсии. Статистически анализ выполнялся с помощью U-теста Манна-Уитни и теста хи-квадрат.

Результаты. НЛИ был значительно выше у мужчин с уровнем PSA выше 20 нг/мл по сравнению с больными с более низким PSA ($p < 0,001$). НЛИ также был значительно выше у пациентов с положительным результатом биопсии ($p < 0,001$). С помощью ROC-анализа установлено пороговое значение НЛИ, равное 2,5, самостоятельная положительная и отрицательная предиктивная ценность для него составили 54,9% и 62,3% соответственно. НЛИ демонстрировал хорошие предиктивные параметры в комбинации с соотношением свободного и общего PSA (с пороговым значением, равным 0,15): положительная и отрицательная предиктивная ценность составили 75,5% и 60,9% соответственно. Мультива-риантный анализ подтвердил самостоятельную прогностическую роль НЛИ в отношении диагноза РПЖ. Согласно полученным данным, НЛИ может служить новым биомаркером для диагностики РПЖ. Требуется дополнительное исследование для оценки НЛИ как потенциального маркера агрессивности и предиктора эффективности лечения РПЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Neutrophil-lymphocyte ratio as an indicator of prostate cancer in biopsy tests

T.V. Shatyilko, V.M. Popkov, A.Yu. Korolyov, R.N. Fomkin, A.B. Polozov

Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is a simple marker of a system inflammatory response, which can act as an independent prognostic factor for several solid malignant tumors, such as prostate cancer, whose diagnostics is an urgent problem of modern urology.

Materials and methods. In our study, we evaluated the role of NLR in male patients, who have undergone prostate biopsy aimed at primary diagnostics of prostate cancer. We have examined the data obtained from complete blood count and assays for prostate-specific antigen (PSA) and its free fraction in 1075 male patients. In 236 patients, the level of PSA was in the “gray zone” (4.0–10.0 ng/ml). They were subjected to transrectal biopsy. The analysis was performed using Mann–Whitney U test and chi-square test.

Results. NLR was found to be significantly higher in those men, whose PSA level more than 20 ng/ml, in comparison to other patients ($p < 0.001$). NLR was also significantly higher in biopsy-positive patients. We have determined the threshold value for NLR (2.5) using ROC analysis. Its individual positive and negative predictive values constituted 54.9% and 62.3%, respectively. NLR has demonstrated good predictive capacity in a combination with the ratio of free and total PSA (whose threshold value was 0.15): its positive and negative predictive values were 75.5% and 62.3%, respectively. The individual prognostic function of NLR for prostate cancer diagnostics was confirmed by multivariate analysis. According to the data obtained, NLR can serve as a new biomarker for prostate cancer diagnostics in men, who need to undergo prostate biopsy. Further studies are necessary in order to evaluate the role of NLR as a prospective marker of the severity of prostate cancer and as a predictor of the effectiveness of treatment.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Erol B, Gulpinar MT, Bozdogan G, Ozkanli S, Onem K, Mungan G et al. The cutoff level of free/total prostate specific antigen (f/t PSA) ratios in the diagnosis of prostate cancer: a validation study on a Turkish patient population in different age categories. *Kaohsiung J Med Sci* 2014;30(11):545-550. doi: 10.1016/j.kjms.2014.03.008.
2. Шатылко Т.В., Попков В.М., Фомкин Р.Н. Интегральный подход к дооперационному определению клинической значимости рака простаты. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2014;11(3):345-348.
3. Omar J, Jaafar Z, Abdullah MR. A pilot study on percent free prostate specific Antigen as an additional tool in prostate cancer screening. *Malays J Med Sci* 2009;16(1):44-47.
4. Xue P, Kanai M, Mori Y, Nishimura T, Uza N, Kodama Y et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Medicine* 2014;3(2):406-415. doi: 10.1002/cam4.204.
5. Dalpiaz O, Pichler M, Mannweiler S, Martin Hernandez JM, Stojakovic T, Pummer K et al. Validation of the pretreatment derived neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a European cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Br J Cancer* 2014;110(10):2531-2536. doi: 10.1038/bjc.2014.180.
6. Demirtaş A, Sabur V, Akinsal EC, Demirci D, Ekmekcioglu O, Gulmez I et al. Can neutrophil-lymphocyte ratio and lymph node density be used as prognostic factors in patients undergoing radical cystectomy? *Sci World J* 2013;2013:703579. doi: 10.1155/2013/703579.
7. Minardi D, Scartozzi M, Montesi L, Burattini L, Bianconi M, Lacetera V et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with the outcome in patients with prostate cancer. *Springerplus* 2015;4:255. doi: 10.1186/s40064-015-1036-1.
8. Van Soest RJ, Templeton AJ, Vera-Badillo FE, Mercier F, Sonpavde G, Amir E. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving first-line chemotherapy: data from two randomized phase III trials. *Ann Oncol* 2014;26(4):743-9. doi:10.1093/annonc/mdu569.
9. Sonpavde G, Pond GR, Armstrong AJ, Clarke SJ, Vardy JL, Templeton AJ et al. Prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(5):317-324. doi: 10.1016/j.clgc.2014.03.005.
10. Kawahara T, Ishiguro H, Hoshino K, Teranishi J, Miyoshi Y, Kubota Y et al. Analysis of NSAID-activated gene 1 expression in prostate cancer. *Urol Int* 2010;84(2):198-202. doi: 10.1159/000277599.
11. Ishiguro H, Kawahara T. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and prostatic diseases. *Biomed Res Int* 2014;2014:436123. doi: 10.1155/2014/436123.
12. Kawahara T, Miyoshi Y, Sekiguchi Z, Sano F, Hayashi N, Teranishi J et al. Risk factors for metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) predict long-term treatment with docetaxel. *PLoS One* 2012;7(10):e48186. doi: 10.1371/journal.pone.0048186.
13. McMillan DC, Canna K, McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br J Surg* 2003;90(2):215-9. doi: 10.1002/bjs.4038.
14. Павлов В.Н., Измайлов А.А., Муратов И.И., Кутлияров Л.М., Урманцев М.Ф., Папоян А.О. и др. Анализ результатов полифокальной пункционной биопсии предстательной железы. *Медицинский альманах* 2015;37(2):72-73.
15. McDonald AC, Vira MA, Vidal AC, Gan W, Freedland SJ, Taioli E. Association between systemic inflammatory markers and serum prostate-specific antigen in men without prostatic disease – the 2001–2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Prostate* 2014;74(5):561–567. doi: 10.1002/pros.22782.
16. Kilpelainen TP, Tammela TL, Roobol M, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V et al. False-positive screening results in the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur J Cancer* 2011;47(18):2698–2705. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.055.
17. Попков В.М., Шатылко Т.В., Фомкин Р.Н. Прогнозирование результата патогистологического исследования простаты с помощью искусственной нейронной сети. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2014;10(2):328-332.
18. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7(4):256–269. doi: 10.1038/nrc2090.
19. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: 'N1' versus 'N2' TAN. *Cancer Cell* 2009;16(3):183–194. doi: 10.1016/j.ccr.2009.06.017.
20. Kawahara T, Fukui S, Sakamaki K, Ito Y, Ito H, Kobayashi N et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prostatic carcinoma in men undergoing needle biopsy. *Oncotarget* 2015;6(31):32169-32176. doi: 10.18632/oncotarget.5081.
21. Безруков Е.А., Лачинов Э.Л., Мартиросян Г.А. Факторы местного рецидива после радикальной простатэктомии. *Медицинский вестник Башкортостана* 2015;10(3):203-205.

REFERENCES (2, 14, 17, 21)

2. Shatylo T.V., Popkov V.M., Fomkin R.N. Integral'nyy podhod k dooperacionnomu opredeleniyu klinicheskoy znachimosti raka prostaty [An integrated approach to the preoperative determination of the clinical significance of prostate cancer]. *Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal* 2014;11(3):345-348. (In Russian)
14. Pavlov V.N., Izmajlov A.A., Muratov I.I., Kutliyarov L.M., Urmancev M.F., Papoyan A.O. et al. Analiz rezul'tatov polifokal'noj punkcionnoj biopsii predstatel'noj zhelezy [Analysis of the results of polyfocal puncture biopsy of the prostate] *Medicinskij al'manah* 2015;37(2):72-73. (In Russian)
17. Shatylo T.V., Popkov V.M., Fomkin R.N. Prognozirovanie rezul'tata patogistolog-icheskogo issledovaniya prostaty s pomoshch'yu iskusstvennoj nejronnoj seti [Predicting the result of pathohistological examination of prostate prostate with an artificial neural network]. *Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal* 2014;10(2):328-332. (In Russian)
21. Bezrukov E.A., Lachinov E.L., Martirosyan G.A. Faktory mestnogo recidiva posle radikal'noj prostathektomii [Factors of local recurrence after radical prostatectomy]. *Medicinskij vestnik Bashkortostana* 2015;10(3):203-205. (In Russian)

Способ лечения больных локальным раком предстательной железы, относящихся к группе высокого риска прогрессирования заболевания

А.В. Фаенсон, А.А. Солнцева, М.Н. Дурицкий, А.Н. Шевченко, Д.А. Швырев
ФГБУ «Ростовский НИИ онкологии» Минздрава России

Сведения об авторах:

Фаенсон А.В. – к.м.н., уролог, онколог, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Faenson A.V. – PhD, urologist, oncologist, FSBO «Rostov Research Oncology Institute, Ministry of Health of Russia», Rostov-on-Don

Солнцева А.А. – к.м.н., радиолог, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Solntseva A.A. – PhD, radiologist, FSBO «Rostov Research Oncology Institute, Ministry of Health of Russia», Rostov-on-Don

Дурицкий М.Н. – заведующий консультативно-диагностическим отделением, онколог, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Duritsky M.N. – Head of the consultative and diagnostic department, oncologist, FSBO «Rostov Research Oncology Institute, Ministry of Health of Russia», Rostov-on-Don

Шевченко А.Н. – д.м.н., профессор, руководитель отделения онкоурологии ФГБУ ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Shevchenko A.N. – Dr. Sc., professor, Head of oncology department of FSBO «Rostov Research Oncology Institute, Ministry of Health of Russia», Rostov-on-Don

Швырев Д.А. – к.м.н., уролог, онколог, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Shvyrev D.A. – PhD, urologist, oncologist, FSBO «Rostov Research Oncology Institute, Ministry of Health of Russia», Rostov-on-Don

Относительная частота выявления пациентов, страдающих локальным раком предстательной железы (РПЖ) и относящихся к группе высокого риска прогрессирования заболевания, в разных популяциях варьирует в широких пределах. По данным G.D. Grossfeld и соавт. она составляет от 20 до 35%, по данным O. Yossepowitch и соавт. – 15-40% всех вновь выявленных случаев РПЖ [1,2].

Выделение группы высокого риска прогрессирования заболевания необходимо для идентификации больных, страдающих «летальным» РПЖ, при котором необходимо применение наиболее активной лечебной тактики.

Известно, что для пациентов с высоким о риском прогрессирования заболевания злокачественного новообразования предстательной железы (ПЖ), именно сочетание брахитерапии и дистанционной лучевой терапии позволяет достичь наилучших результатов лечения по сравнению с радикальной простатэктомией и дистанционной лучевой терапией [3].

Сочетанная лучевая терапия проводится расщепленным курсом, при этом брахитерапия расценива-

ется как 1-ая фракция. Возобновление курса лучевой терапии производится после стихания лучевых реакций, при этом определяется индивидуальная коррекция дозы в зависимости от длительности перерыва между циклами лечения. Выраженные лучевые реакции могут значительно увеличивать длительность перерыва между циклами лечения (иногда до 3-4 месяцев), что, в свою очередь, снижает эффективность проводимого лечения.

Стремление к избирательному повышению повреждения опухоли, а также к уменьшению проявления частоты и выраженности осложнений от проводимого лечения, стимулирует поиск путей усиления противоопухолевого воздействия за счет применения новых способов.

Известен способ лучевой лечения местнораспространенных злокачественных опухолей предстательной железы с применением интра- и парарепродуктивного введения химиопрепарата цисплатина на аутоплазме. Методика интраутроморальной аутоплазмохимиотерапии включает в себя забор аутокрови, сепарацию плазмы и приготовление биохимиопрепарата (аутоплазма + 25 мг цисплатина) с последующим его введением в ткань ПЖ и парарепродуктивное про-

странство путем промежностной пункции. Данная процедура выполняется в начале курса дистанционной лучевой терапии и при достижении суммарной очаговой дозы равной 20 Грей [4]. Внутри- и парарепродуктивная химиотерапия на аутоплазме в сочетании с дистанционной лучевой терапией повышает непосредственные и ближайшие результаты комплексного лечения местнораспространенного РПЖ, позволяет снизить частоту и выраженность развития осложнений лучевой терапии (цистита и проктита). Однако применение данного метода при проведении сочетанной лучевой терапии имеет существенные недостатки. Цисплатин обладает выраженным нефротоксическим действием, первые проявления которого обычно возникают на второй неделе после введения и проявляются повышением уровней креатинина, мочевой кислоты, остаточного азота и/или снижением клиренса креатинина. При выполнении брахитерапии проявления нефротоксичности цисплатина совпадают по времени с явлениями послеоперационного отека ПЖ, сопровождающегося дизурическими проявлениями, что может еще более усугубить нарушение функции почек. Кроме того, описанная методика введения химиопрепарата не позволяет

достичь его максимальной концентрации в участках железы, наиболее подозрительных в отношении наличия опухолевой ткани.

Известна методика комплексной терапии местнораспространенного РПЖ, главным компонентом которой является дистанционная лучевая терапия с применением радиомодификатора 5-фторурацила, проводимая на фоне андрогенной блокады [5]. С учетом низкой изначальной радиочувствительности РПЖ в качестве радиомодификатора было использовано внутривенное введение аналога пиримидиновых оснований ДНК - 5-фторурацила, в дозах существенно ниже лечебных в течение всего курса дистанционной лучевой терапии. Однако внутривенное введение 5-фторурацила приводит к быстрому развитию лучевых реакций (как местных, так и общих). Также внутривенное введение химиопрепарата сопровождается характерными проявлениями миелотоксичности и развитием побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Цель данной работы: улучшение результатов сочетанного лучевого лечения больных местнораспространенным раком предстательной железы, имеющих высокий риск прогрессирования заболевания по классификации D'Amico, и предотвращение развития осложнений при проведении данного вида лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами разработан способ лечения больных локализованным РПЖ, имеющих высокий риск прогрессирования, путем проведения сочетанной лучевой терапии (брахитерапии и, последующей за ней дистанционной лучевой терапии) с применением радиомодификации.

Накануне проведения брахитерапии осуществляется введение 500 мг 5-фторурацила в визуализируемые при трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ) гипоэхогенные участки ПЖ закры-

тым промежностным доступом. Для этого с целью лучшей визуализации уретры выполняется установка уретрального катетера Фолея №18, заполненного вспененным гелем, проводится трансректальное ультразвуковое сканирование ПЖ, в ходе которого получают ряд поперечных срезов железы с наложенной на них координатной сеткой. Через соответствующие отверстия промежностного шаблона для проведения брахитерапии, под контролем ТРУЗИ в визуализируемые гипоэхогенные участки ПЖ выполняется введение 500 мг 5-фторурацила, разведенного 20 мл натрия хлорида 0,9%. В день начала проведения второго этапа лечения (дистанционная лучевая терапия) и в середине ее проведения также выполняется введение химиопрепарата в визуализируемые гипоэхогенные участки в ткани ПЖ с целью радиомодификации,

Приводим клинический пример применения данного способа.

Больной Г., 72 лет. 02.02.2015 г. поступил в онкоурологическое отделение Ростовского научно-исследовательского онкологического института с жалобами на вялость струи мочи, ноктурию (3 раза за ночь).

Из анамнеза: вышеуказанные жалобы отмечает в течение последнего года. Обратился к урологу по месту жительства. При обследовании заподозрено наличие опухоли ПЖ. PSA (29.09.14.) - 11,46 нг/мл.

03.10.2014 г. была выполнена полифокальная трансректальная пункционная биопсия ПЖ: аденокарцинома G3, аденокрибозный вариант, индекс Глисона – 9 баллов (4+5) на фоне аденоматозно-мышечной гиперплазии.

На основании проведенного обследования (магнитно-резонансная томография органов малого таза, спиральная компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, остеосцинтиграфия, ТРУЗИ ПЖ, урофлоуметрия, пальцевое ректальное исследование, лабораторные анализы) был установ-

лен основной диагноз: Рак предстательной железы T2N0M0, кл.гр. II.

Так как больной относится к группе высокого риска прогрессирования заболевания по классификации D'Amico (индекс Глисона – 9 баллов), принято решение о проведении сочетанного лучевого лечения: брахитерапии радиоактивным I¹²⁵ (первый этап лечения) и курса дистанционной лучевой терапии (второй этап лечения).

03.02.2015 г. по описанной методике было выполнено введение 500 мг 5-фторурацила, разведенного 20 мл натрия хлорида 0,9%, в визуализируемые гипоэхогенные участки в ткани ПЖ.

04.02.2015 г. выполнена операция: брахитерапия РПЖ радиоактивным I¹²⁵, в ПЖ имплантировано 38 микроисточников I¹²⁵ активностью 0,5177 мКи. Послеоперационный период протекал без особенностей. Проявлений осложнений данного вида лечения (лучевой простатит, лучевой цистит, лучевой уретрит, лучевой ректит) не было.

Отсутствие лучевых реакций позволило уже 23.03.2015 г., после выполнения необходимой постимплантационной дозиметрии, приступить к проведению второго этапа сочетанного лучевого лечения – курсу дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Было запланировано выполнение 15 сеансов ДЛТ (2,4 Гр x 5 фракций в неделю). 23.03.2015 г., перед началом проведения первого сеанса ДЛТ, больному закрытым промежностным доступом было выполнено введение 500 мг 5-фторурацила, разведенного 20 мл натрия хлорида 0,9%, в визуализируемые гипоэхогенные участки в ткани ПЖ и в парапростатические пространства справа и слева. 02.04.2015 г., перед началом проведения девятого сеанса ДЛТ (середина курса ДЛТ), больному повторно было выполнено введение 500 мг 5-фторурацила в визуализируемые гипоэхогенные участки в ткани ПЖ, а также в парапростатические пространства справа и слева. ■

После завершения курса ДЛТ не отмечалось проявления каких-либо лучевых реакций (лучевой простатит, лучевой цистит, лучевой уретрит, лучевой ректит). Проведения противовоспалительной, противоотечной и симптоматической терапии не требовалось.

При проведении контрольных обследований данных за рецидив РПЖ не отмечено.

Описанный метод лечения был успешно применен нами у 15 больных с местно-распространенным раком предстательной железы, имеющих высокий риск прогрессирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный метод лечения больных локализованным РПЖ и имеющих высокий риск прогрессирования по классификации D'Amico путем проведения сочетанной лучевой терапии (брахитерапии и, последующей за ней дистанционной лучевой терапии) с применением радиомодификации обеспечивает улучшение ближайших и отдаленных результатов лечения и позволяет снизить вероятность развития рецидива рака предстательной железы и, как следствие, из-

бежать расходов на проведение специального противоопухолевого лечения (гормональная терапия, химиотерапия, терапия бисфосфонатами, симптоматическое лечение). Данный метод позволяет предотвратить развитие осложнений лучевой терапии, что приводит к значительному сокращению сроков реабилитации данной категории больных и позволяет избежать расходов на проведение симптоматического лечения (противовоспалительная терапия, противоотечная терапия, симптоматическое лечение). ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, дистанционная лучевая терапия, радиомодификация.

Key words: prostate cancer, brachytherapy, distant radiation therapy, radiomodification.

Резюме:

Для пациентов с высоким риском прогрессирования рака предстательной железы (РПЖ), оптимальным методом лечения является сочетание брахитерапии и дистанционной лучевой терапии. Это позволяет достичь наилучших результатов лечения по сравнению с радикальной простатэктомией и дистанционной лучевой терапией. Однако применение сочетанной лучевой терапии имеет существенные недостатки.

Описан способ и методика лечения местнораспространенного рака предстательной железы, включающий интра- и парапостатическое введение химиопрепарата – радиомодификатора 5-фторурацила на фоне проведения сочетанной лучевой терапии (брахитерапии и дистанционной лучевой терапии).

Описан клинический случай успешного лечения больного РПЖ с высоким риском прогрессирования предложенным методом.

Предложенный метод лечения больных локализованным РПЖ и имеющих высокий риск прогрессирования обеспечивает улучшение ближайших и отдаленных результатов лечения и позволяет снизить вероятность развития рецидива РПЖ и, как следствие, избежать расходов на проведение специального противоопухолевого лечения. Данный метод позволяет предотвратить развитие осложнений лучевой терапии (лучевой простатит, лучевой цистит, лучевой уретрит, лучевой ректит), что приводит к значительному сокращению сроков реабилитации данной категории больных и позволяет избежать расходов на проведение симптоматического лечения.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

A method of treating patients with high-risk progression localized prostate cancer

A. V. Faenson, A. A. Solntseva, M. N. Duritskiy, A. N. Shevchenko, D. A. Shvyiryov

A combination of brachytherapy and distance X-ray therapy is a suitable method for treating patients with a high risk of prostate cancer progression. This can help to yield better results, in comparison with radical prostatectomy and distance X-ray therapy alone. However, application of a complex X-ray therapy has considerable disadvantages. This paper contains a description of a method of treatment of localized prostate cancer, which includes intraprostatic and paraprostatic administration of 5-fluorouracil (radiomodifier and chemotherapeutic agent), followed by complex X-ray therapy (brachytherapy and distance X-ray therapy).

A clinical case of successful treatment of a patient with high-risk prostate cancer using the proposed method is described.

The proposed method of therapy for patients with localized prostate cancer, who have a high risk of progression of the disease, provides the improvement of the nearest and long-term results of treatment and helps to decrease the probability of prostate cancer recurrence and, therefore, avoid the expenses for specialized antitumor methods of treatment. The method helps to prevent a series of side effects of X-ray treatment, such as prostatitis, cystitis, urethritis and rectitis. Consequently, this reduces the duration of rehabilitation of such patients and helps to avoid the expenses for symptomatic treatment.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2003;169:157-63. DOI:10.1097/01.ju.0000036470.57520.a0
- Yossepowitch OI, Eggen SE, Serio AM, Carver BS, Bianco FJ Jr, Scardino PT, et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;53:950-959. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.008
- Зырянов А.В., Ощепков В.Н., Свиридов П.В., Баранов А.В., Бирюков В.А., Коротков В.А.,

- и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью низкодозной перманентной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание Общества Брахитерапевтов России (ОБР), 4 октября 2014, Москва. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):37-46.
- Сидоренко Ю.С., Шевченко А.Н., Руоцов В.Р., Непомнящая Е.М., Семьякин Ю.А., Задерин В.П. Способ лечения рака предстательной железы. Патент РФ № 2004 101 687 от 25.02.2005
 - Грибова Р.Г. Роль лучевой терапии в комплексном лечении рака предстательной железы: Дис. ... к.м.н. М., 2004, 129 с.

REFERENCES (3-5)

- Zyryanov A.V., Oschepkov V.N., Sviridov P.V., Baranov A.V., Biryukov V.A., Korotkov V.A., et al. Rekomendatsii po lecheniyu raka predstatelnoy zhelezyi s pomoschyu nizkodoznoy permanentnoy vnutritkanevoy luchevoj terapii (brahiterapii). Ekspertnoe soveshanie Ob'edineniya Brahiterapevtov Rossii (OBR), 4 oktyabrya 2014, Moskva. [Guidelines for prostate cancer treatment using the low-dosage permanent tissue radiation therapy (brachytherapy). Expert meeting of the Russian Brachytherapeutic Society (RBS), 4th October 2014, Moscow]

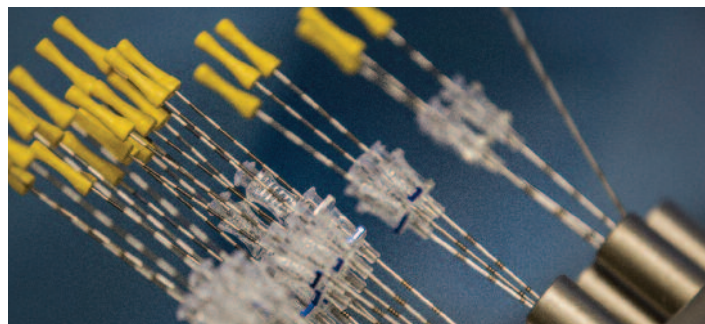
- Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2):37-46. (In Russian)
- Sidorenko Yu.S., Shevchenko A.N., Ruotsov V.R., Nepomnyashchaya E.M., Semyikin Yu.A., Zaderin V.P. Sposob lecheniya raka predstatelnoy zhelezyi. [A method of treating of prostate cancer]. *Patent RF* № 2004 101 687 от 25.02.2005. (In Russian)
 - Gribova R.G. Rol luchevoj terapii v kompleksnom lechenii raka predstatelnoy zhelezyi: [Role of radiation therapy in complex treatment of prostate cancer]. *Cand.Med.Sci* [dissertation]. M., 2004, 129 p. (In Russian)

Комплексное оснащение отделений брахитерапии в медицинских центрах в России и странах СНГ

Низкодозная брахитерапия

Микроисточники на основе йода-125 для лечения рака простаты

Низкодозная брахитерапия - имплантация микроисточников радиоактивного излучения на основе йода-125 непосредственно в пораженный орган.



Микроисточники размером 4,5 X 0,8 мм состоят из:

- Плотной запаянной титановой капсулы
- Пористого керамического сердечника, пропитанного радиоактивным йодом 125
- Золотого маркера

Собственная автоматизированная линия полного цикла для производства микроисточников по европейским стандартам

- позволяет компании «БЕБИГ» упростить логистику и сократить сроки поставки микроисточников в медицинские учреждения любого региона России;
- дает возможность осуществлять поставки микроисточников с разным номиналом активности в зависимости от запросов врачей или получать микроисточники в небольших количествах для лечения конкретного больного;
- гарантирует европейское качество отечественных медицинских изделий.



Линия производства микроисточников I-125

Высокодозная брахитерапия

Источники: Ir-192 и Co-60

Оборудование: SagiNova, Multisource

Программное обеспечение: SagiPlan, HDR Plus

Апplikаторы для высокодозной брахитерапии



Интраоперационная лучевая терапия

Оборудование: Mobetron

Техническое постгарантийное обслуживание

Анализ стереотипа питания при мочекаменной болезни

М.Ю. Просянников, И.А. Шадёркин, О.В. Константинова, С.А. Голованов, Н.В. Анохин, М.М. Зеленский, Д.А. Войтко, Н.А. Галиев, О.И. Аполихин, А.В. Сивков

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

Сведения об авторах:

Просянников М.Ю. – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: prosyannikov@gmail.com

Prosiannikov M.Yu. – PhD, Head of Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: prosyannikov@gmail.com

Шадёркин И.А. – зав. отделом развития региональной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: info@uroweb.ru

Shaderkin I.A. – Head of Department of development of regional urology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: info@uroweb.ru

Константинова О.В. – д.м.н., главный научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: konstant-ov@yandex.ru

Konstantinova O.V. – Dr. Sc., Chief Researcher at the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: konstant-ov@yandex.ru

Голованов С.А. – д.м.н., зав. научно-лабораторным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: sergeyGol124@mail.ru.

Golovanov S.A. – Dr.Sc., head of scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: sergeyGol124@mail.ru

Анохин Н.В. – младший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: anokhin Nikolay@yandex.ru

Anokhin N.V. – Researcher at the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: anokhin Nikolay@yandex.ru

Зеленский М.М. – сотрудник отдела развития региональной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

Zelenskiy M.M. – Researcher at the Department of development of regional urology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.

Войтко Д.А. – к.м.н., научный сотрудник отдела развития региональной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail:1987vda@mail.ru.

Voytko D.A. – PhD, Researcher at the Department of development of regional urology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail:1987vda@mail.ru

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

Galiev N.A. – clinical intern of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.

Аполихин О.И. – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

Apolikhin O.I. – Dr.Sc., professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences. Director of N.A. Lopatkin. Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: uroinfo@yandex.ru

Sivkov A.V. – PhD, assistant director of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail: uroinfo@yandex.ru

З а последнее время в мире регистрируют неуклонный рост заболеваемости мочекаменной болезнью (МКБ) [1]. В Российской Федерации за период с 2002 по 2014 годы отмечен прирост числа пациентов на 34,5%, с 629 453 до 846 570 человек. В среднем в РФ в 2014 г. показатель числа пациентов с МКБ на 100 тыс. всего населения составил 578,8, тогда как в 2002 г. он был равен 440,5 (+31,4%) [2]. Таким образом, МКБ является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой, решение которой крайне важно, как для пациентов, страдающих уролитиа-

зом, так и для общества и государства в целом [3].

Ключ к лечению МКБ и к снижению рецидива камнеобразования лежит в изучении и оценке патогенеза камнеобразования [4]. В настоящее время с помощью оценки химического состава камня и исследования биохимических параметров мочи и крови урологи могут выявлять причины камнеобразования и снижать количество рецидивных камней [4]. Тем не менее, метафилактика МКБ не всегда является эффективной, более того, не всегда удается диагностировать у пациента те или иные метаболические литогенные нарушения [5]. Это

говорит о том, что необходимы дополнительные методы диагностики, которые позволят улучшить результаты метафилактики МКБ.

Тенденцию к росту числа заболеваемости уролитиазом отчасти можно объяснить изменением вкусовых предпочтений людей, а также изменением качества потребляемой пищи [6]. К сожалению, многие специалисты не уделяют внимания изучению пищевых предпочтений у пациентов с МКБ, однако подобный подход необходим. В рекомендациях Американской ассоциации урологов по ведению пациентов с МКБ в первом пункте указано, что специалист обязан оценивать в том

числе и стереотип питания пациента [7]. Мы также считаем, что перед проведением профилактики повторного камнеобразования необходимо анализировать стереотип питания у пациентов с уролитиазом и контролировать диету пациента во время метафилактики МКБ [7]. Подобный подход позволяет оценить не только калораж потребляемых продуктов, но и их минеральный состав.

Одним из самых эффективных и распространенных методов анализа стереотипа питания является опрос интересующей группы населения с помощью анкетирования [8]. Сотрудники отдела мочекаменной болезни и отдела развития региональной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии разработали и внедрили в практику программу анализа стереотипа питания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ


Для изучения взаимосвязи стереотипа питания и МКБ в НИИ урологии была разработана программа анализа опросник оценки стереотипа питания (АСП). АСП предназначен, как для пациентов, страдающих МКБ, так и для здоровых людей. Опросник находится в свободном доступе в сети интернет на сайте www.nethealth.ru в разделе «тестирование». Опросник включает большинство продуктов питания, реализуемых на территории РФ и употребляемых гражданами РФ.

АСП был построен на принципе, применяемом в анкете питания «Food Frequency Questionnaire sample booklet for General Nutrition Assessment» [9], разработанной сотрудниками Онкологического на-

учного центра им. Фреда Хатчинсона («Fred Hutchinson Cancer Research Center»).

На первой странице АСП отображены вопросы о личных данных пациента: фамилия, имя, отчество, точный адрес, рост, вес, окружность талии, артериальное давление, пульс. Также в социальную часть АСП включены вопросы, касающиеся семейного анамнеза МКБ, давности заболевания, количества оперативных вмешательств по поводу уролитиаза. Подобный подход позволяет уже на этапе анкетирования выявить такие факторы риска развития уролитиаза, как избыточная масса тела, определить эндемичный районы по МКБ. Исследование анамнеза заболевания позволяет оценить риск рецидива повторного камнеобразования. На рисунке 1 представлена первая страница АСП, которую видит пациент при начале работы с анкетой.

Основная часть АСП содержит вопросы, касающиеся употребления той или иной группы продуктов. Все продукты питания разбиты на подгруппы согласно торговой классификации. В АСП выделена 21 подгруппа пищевых веществ: каши, супы, масло, животные, птицы, яйцо, рыба, морепродукты, молочные продукты, майонез, соусы, кетчуп, грибы, бобовые, орехи, кукуруза, овощи, фрукты, ягоды, соления, зелень, хлебобулочные изделия, кондитерские изделия, мед, напитки, сухофрукты и другое (табл. 1).

При заполнении АСП пациент отмечает частоту употребления данного продукта, а также количество потребляемой пищи, выражаемое в порциях. Для каждого продукта обозначена своя порция, выражаемая в той или иной единице измерения (граммы, миллиграммы, миллилитры и т.д.); для простоты понимания единицы измерений переведены в количество столовых приборов (1 половник, 1 ложка и т.д.). Пример заполнения АСП представлен на рисунке 2. 

Шаг 1 из 22

Основные сведения

Каши	Супы	Масло	Животные, птицы	Яйцо
Рыба	Морепродукты	Молочные продукты	Майонез, соусы, кетчуп	Грибы, бобовые, орехи,...
Овощи	Фрукты	Ягоды	Соления	Зелень
Хлебобулочные изделия	Кондитерские изделия	Мед	Напитки	Сухофрукты
Другое				

Фамилия: Имя: Отчество:

Дата рождения: Дата рождения: Телефон: Эл. почта:

Страна: Россия Регион: Адыгея Город: Адыгейск

Рост: Вес: Окружность живота:

Артериальное давление: Пульс:

Пациент курит? Нет Да

Рис. 1. Первая страница анкеты оценки стереотипа питания

КАШИ

	НИКОГДА или реже 1 раза в месяц или не знакомо данное название	1 раз в месяц	2-3 раза в месяц	1 раз в неделю	2-3 раза в неделю	3-4 раза в неделю	5-6 раз в неделю	1 раз в день	чаще 1 раза в день
Рис белый	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Рис коричневый	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Каша гречневая	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Кукурузная каша	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Манная каша	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Овсяная каша (геркулесовая)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Перловая каша	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Пшеничная каша	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Рис белый
1 порция: 250г (1 половник)

МЕНЬШЕ
 1 ПОРЦИЯ
 БОЛЬШЕ

Рис. 2. Пример заполнения анкеты оценки стереотипа питания

Информация о содержании элементов (белки, жиры, углеводы, пурины, щавелевая кислота, вода, микро- и макроэлементы, витамины) в 100 граммах продукта питания была взята из открытых источников [10-15].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение жизни у каждого человека вырабатывается свой индивидуальный стереотип питания, то

есть одни продукты человек употребляет ежедневно или несколько раз в неделю, другие – практически не употребляет или употребляет очень редко. Каждый продукт содержит определенное количество элементов (белки, жиры, углеводы, пурины, щавелевая кислота, вода, микро- и макроэлементы, витамины). Таким образом, при анкетировании можно достаточно точно рассчитать все элементы, потребляемые человеком с пищей.

После завершения анкетирования система рассчитывает количество употребляемых в сутки элементов: белков, жиров, углеводов, пуринов, щавелевой кислоты, воды, микро- и макроэлементов, витаминов. Нормы потребления каждого вещества рассчитаны на 1 кг массы тела пациента и вычисляются автоматически при заполнении пациентом графы “масса тела”. Полученные результаты сравниваются со среднесуточной нормой потре-

Таблица 1. Продукты, перечисленные в анкете

Каши	Рис белый, рис коричневый, каша гречневая, кукурузная каша, манная каша, овсяная каша (геркулесовая), перловая каша, пшеничная каша, чечевичная каша, ячменная каша.
Супы	Суп/борщ/щи БЕЗ мяса или птицы, суп/борщ/щи с мясом, суп/борщ/щи с птицей, уха (рыбный суп).
Масло	Масло оливковое рафинированное, масло оливковое нерафинированное, масло подсолнечное рафинированное, масло подсолнечное нерафинированное, масло льняное рафинированное, масло льняное нерафинированное, масло сливочное, масло топленое, масло рапсовое.
Животные, птицы	Сало, колбаса, сосиски, сардельки, пельмени, утка, индейка, курица, кролик, говядина, свинина, баранина.
Яйцо	Яйцо куриное, яйцо перепелиное.
Рыба	Килька, салака, скумбрия, ставрида, камбала, карп, осетр, окунь, тунец, зубатка, мойва, щука, пелагида, сельдь, сардина, пангасиус, телapia, дорадо, горбуша, кета, лещ, вобла, сазан, судак.
Морепродукты	Икра разных рыб, раки/крабы, креветки, кальмары, мидии, устрицы, морская капуста.
Молочные продукты	Сыр плавленый, сыр твердый, сыр мягкий (домашний) КРОМЕ козьего, сыр козий, сырок глазированный, масса творожная, молоко, ацидофилин, напиток «Снежок», варенец, ряженка, простокваша, кефир, сливки, йогурты, сметана, творог, сырники из творога, запеканка из творога, Мороженое молочное/сливочное, мороженое пломбир, сгущенка.
Майонез, соусы, кетчуп	Майонез, соусы, кетчуп.
Грибы, бобовые, орехи	Грибы, горох зеленый, горох сушеный, бобы, фасоль, кукуруза (консервированная), попкорн, орехи грецкие, фундук, кешью, арахис, миндаль, фисташки, кунжут, семечки подсолнечника.
Овощи	Баклажаны, артишок, брюссельская капуста, кабачок, капуста белокачанная, капуста цветная, картофель, кольраби, лук зеленый, репчатый, морковь, огурцы, пастернак, патиссон, перец сладкий (красный зеленый желтый оранжевый), перец острый, помидоры, редис, редька, репа, свекла, спаржа, топинамбур, тыква, чеснок.
Фрукты	Бананы, абрикос, авокадо, айва, алыча, ананас, апельсин, арбуз, гранат, груша, дыня, киви, кокос, лайм, лимон, манго, мандарин, папайя, персик, помело, слива, фейхоа, хурма, черешня, яблоко, вишня.
Ягоды	Клубника, малина, земляника, черная смородина, красная смородина, белая смородина, шиповник, виноград, крыжовник, черника, облепиха.
Соленья	Капуста, помидоры, огурцы, грибы, оливки, маслины.
Зелень	Салат листовой, Укроп, Петрушка, Щавель, Сельдерей, Шпинат, Ревень.
Хлебобулочные изделия	Хлеб белый, хлеб черный, другие мучные изделия (пироги, булки, блины, лаваш...), макаронные изделия.
Кондитерские изделия	Печенья, шоколад, карамель, мармелад, пастила/зефир, торты, вафли, халва, ирис, джемы/варенья /повидло.
Мед	Мед свежий, мед засахаренный.
Напитки	Соки свежавыжатые (БЕЗ сахара), соки из упаковки (с сахаром), кофе, чай черный, чай зеленый, чай травяной, чай ягодный, какао, Чистая водопроводная вода, минеральные воды (из источника), газированные напитки (пепси, фанта), алкоголь.
Сухофрукты	Курага, изюм, инжир, финики, чернослив.
Другое	Чипсы, сухарики в пакетиках, фастфуд/продукты из «Макдональдса».

ния данных элементов у среднестатистического человека. При выявлении

отклонений от нормы по одному или нескольким параметрам

делается вывод о наличии существенных изменений в стереотипе питания (рис. 3). Таким образом, АСП позволяет вычислить индивидуальные нормы потребления элементов для каждого человека и в зависимости от полученных данных оценить его пищевые предпочтения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АСП помогает оценивать стереотип питания у пациентов с МКБ и у лиц, не страдающих уролитиазом. Заключение, выдаваемое по результатам анкетирования, позволяет подробно объяснить пациенту, употребление каких продуктов ему необходимо ограничить, а употребление каких продуктов, напротив, увеличить. Также с помощью АСП возможно проведение контроля за соблюдением пациентом диетических рекомендаций.

Таким образом, разработанная программа оценки стереотипа питания – эффективный метод оценки диетических предпочтений пациента для коррекции метаболических литогенных нарушений при МКБ. ■

Потребление микроэлементов за день		
Ниже нормы		
Элемент	Потребление	Норма
Вода	0.97 л	3 л
Белки	49.92 г	65-117 г.
Углеводы	180.28 г.	257-586 г.
Долгоусваиваемые углеводы (крахмал)	117.49 г.	190-440 г.
Калий	1893.2 мг.	2000-5000 мг.
Кальций	366.81 мг.	1000 мг.
Магний	281.17 мг.	400 мг.
Ретинол (витамин А)	132.28 мкг.	900 мкг.
Каротин (предшественник витамина А)	2871.46 мкг.	5000 мкг.
Тиамин (витамин В1)	0.91 мг.	1-3 мг.
Пиридоксин (витамин В6)	0.98 мг.	2 мг.
Килокалории	1525.67 ккал.	2600-4000 ккал.
В норме		
Элемент	Потребление	Норма
Жир	98.7 г.	70-154 г.
Насыщенные жирные кислоты	25.3 г.	0-30 г.
Холестерин	218.82 мг.	0-300 мг.
Быстроусваиваемые углеводы (сахар)	56.54 г.	50-100 г.
Пищевые волокна	35.13 г.	20-40 г.
Выше нормы		
Элемент	Потребление	Норма
Оксалаты	185.47 мг.	50 мг.
Пурини+мочевая кислота	5979.79 мг.	600-1000 мг.
Натрий	3206.04 мг.	1300 мг.
Фосфор	843.36 мг.	800 мг.
Микроэлемент - железо	52.54 мг.	8-10 мг.
Токоферол (витамин Е)	11.14 мг.	10 мг.
Рибофлавин (витамин В2)	386.58 мг.	2 мг.
Ниацин (витамин РР)	33.53 мг.	16 мг.
Аскорбиновая кислота(витамин С)	104.11 мг.	90 мг.

Рис. 3. Потребление микроэлементов за день

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, стереотип питания, анкета оценки стереотипа питания.

Key words: urolithiasis, food stereotype, questionnaire to assess food stereotype.

Резюме:

За последнее время в мире регистрируется неуклонный рост заболеваемости мочекаменной болезнью (МКБ). В настоящее время с помощью оценки химического состава камня и исследования биохимических параметров мочи и крови возможно выявлять причины камнеобразования и снижать количество рецидивных камней. Также необходимо оценивать в том числе и стереотип питания пациента. Одним из самых эффективных и распространенных методов оценки стереотипа питания является опрос интересующей группы населения с помощью анкетирования.

Для изучения взаимосвязи стереотипа питания и МКБ сотрудниками НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина была разработана программа оценки стереотипа питания (АСП).

Summary:

Analysis of dietary stereotype in patients with urolithiasis

O.I. Apolkhin, A.V. Sivkov, M.Yu. Prosyannikov, I.A. Shadyorkin, O.V. Konstantinova, S.A. Golovanov, N.V. Anohin, M.M. Zelenskiy, D.A. Voytko, N.A. Galiev

Introduction. Recently, the inexorable rise in the incidence of urolithiasis was recorded. Nowadays, detection of the causes of kidney stone formation and reduction in the number of recurring stones is possible with the help of chemical analysis of kidney stone composition and examination of biochemical parameters of blood and urine. It is also important to evaluate patient's eating patterns as well. Interviewing of the group of interest using questionnaire surveys is one of the most effective and popular ways of eating patterns evaluation.

Опросник находится в свободном доступе в сети интернет на сайте www.nethealth.ru в разделе тестирование. Основная часть АСП содержит вопросы, касающиеся употребления той или иной группы продуктов. Все продукты питания разбиты на подгруппы согласно торговой классификации. Каждая группа включает продукты, наиболее часто реализуемые и употребляемые на территории РФ. После завершения анкетирования система рассчитывает количество употребляемых в сутки элементов. Нормы потребления каждого вещества рассчитаны на 1 кг массы тела пациента и вычисляются автоматически при заполнении пациентом графы «масса тела». Полученные данные сравниваются со среднесуточной нормой потребления данных элементов у среднестатистического человека. При выявлении отклонений от нормы по одному или нескольким параметрам делается вывод о наличии существенных изменений в стереотипе питания.

Разработанная анкета оценки стереотипа питания – эффективный метод оценки диетических предпочтений пациента, а также дополнительный инструмент коррекции метаболических литогенных нарушений при МКБ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Materials and methods. In order to study the interconnection between eating patterns and urolithiasis, an eating pattern program was developed by the researchers from Lopatkin Research Institute of Urology (Moscow). The questionnaire is freely Internet-accessible on the website www.nethealth.ru, in the “testing” section. The main part of the questionnaire contains questions related to consumption of products from a particular food group. All products are separated into subdivisions, according to the Trade Classification. Each group includes products, which are most commonly sold and consumed in Russia. After questioning, the system calculates daily intake of ingredients.

Results. The consumption patterns of each ingredient are related to one kilogram of patient's body mass; when the patient fills the “body mass” field, they are calculated instantly. The data obtained is compared to the average daily intake of those ingredients by the average person. In case of divergences from the norm for one or several parameters, a conclusion that the changes in eating patterns are present is made.

Conclusion. The developed questionnaire for the evaluation of eating patterns is an effective method of determination of patient's diet preferences. This is also an extra instrument for the correction of metabolic lithogenic disorders in patients with urolithiasis.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Morgan MS. Medical management of renal stones. *BMJ* 2016; 352:i52. doi: 10.1136/bmj.i52v.
- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002-2014 гг. по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016;(3): 4-12.
- Саенко В.С. Экономические аспекты лечения МКБ. «III научно-практическая конференция “Мочекаменная болезнь: профилактика, лечение»; декабрь 2016; Москва. URL: https://uro.tv/online/iii_nauchno-prakticheskaya_konferentsiya_mochekamennaya_bolezn_profilaktika_lechenie_metaflaktika. Ссылка активна на 27.02.2017.
- Stoller M.L. Urinary stone disease. *New Jersey: Humana Press*, 2007. 685 p.
- Hsi RS, Sanford T, Goldfarb DS, Stoller ML. The role of the 24-hour urine collection in the prevention of kidney stone recurrence. *J Urol* 2017;197(4):1084-1089. doi: 10.1016/j.juro.2016.10.052.
- Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В. Индекс массы тела и химический состав мочевых камней. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(4):94-99.
- Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. Available from: <https://www.auanet.org/education/guidelines/management-kidney-stones.cfm>.
- Долженко Ю.Ю., Позднякова А.С. Онлайн анкетирование как современный и эффективный способ исследования. *Транспортное дело России*. 2015;(1):109-110.
- Food questionnaire. URL: <https://sharedresources.fredhutch.org/sites/default/files/FFQ-GNA-Sample.pdf>
- Avory M, Mohapatra A, Potretzke AM, Park A, Paradis AG, Vetter J, et al. Electronic nutritional intake assessment in patients with urolithiasis: A decision impact analysis. *Investig Clin Urol* 2016; 57(3):196-201. doi: org/10.4111/icu.2016.57.3.196
- Gebhardt SE, Thomas RG. Nutritive Value of Foods. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Nutrient Data Laboratory: Beltsville, Maryland, 2002. 104 p.
- Penniston KL. The Nutrition Consult for Recurrent Stone Formers. *Curr Urol Rep*. 2015; 16(7):47. doi: 10.1007/s11934-015-0518-6.
- Kaneko K, Aoyagi Y, Fukuuchi T, Inazawa K., Yamaoka N. Total Purine and Purine Base Content of Common Foodstuffs for Facilitating Nutritional Therapy for Gout and Hyperuricemia. *Biol Pharm Bull* 2014; 37(5):709-721.
- Baia LdC, Waxmann AC, Moreira SR, Holmes RF, Heilberg IP. Noncitrus Alkaline Fruit: a Dietary Alternative for the Treatment of Hypocitraturic Stone Formers. *J Endourol* 2012; 26(9):1221-1226. DOI: 10.1089/end.2012.0092.
- Информационно-аналитическая система. База данных «Химический состав пищевых продуктов, используемых в РФ». URL: web.ion.ru/food/FD_tree_grid.aspx

REFERENCES (2, 3, 6, 8, 15)

- Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii za period 2002-2014 gg. po dannym ofitsialnoy statistiki. [Analysis of uronefrology morbidity and mortality in Russian Federation for the period 2002-2014 gg. according to official statistics] *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016;(3):4-12. (In Russian)
- Saenko V.S. Ekonomicheskie aspekty lecheniya MKB. [Economic aspects of kidney stone disease treatment]. «III nauchno-prakticheskaya konferentsiya “Mochekamennaya bolezn: profilaktika, lechenie»; dekabr 2016; Moscow. Available from: https://uro.tv/online/iii_nauchnoprakticheskaya_konferentsiya_mochekamennaya_bolezn_profilaktika_lechenie_metaflaktika. (In Russian)
- Golovanov S.A., Sivkov A.V., Anohin N.V., Drozhzheva V.V. Indeks massy tela i himicheskii sostav mochevykh kamney. [Body mass index and chemical composition of urinary stones] *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(4):94-99. (In Russian)
- Dolzenko Yu.Yu., Pozdnyakova A.S. Onlayn anketirovanie kak sovremennyy i effektivnyy sposob issledovaniya. [Online survey like a modern and effective method of investigation]. *Transportnoe delo Rossii* 2015;(1):109-110. (In Russian)
- Informatsionno-analiticheskaya sistema. Baza dannykh «Himicheskii sostav pischevyykh produktov, ispolzuemykh v RF». [The information-analytical system. Database "Chemical Composition of foods used in RF"]. Available from: web.ion.ru/food/FD_tree_grid.aspx. (In Russian)



Что такое сервис медицинских услуг



Nethealth



- ✦ **Помощь не отходя от компьютера, планшета или телефона**
- ✦ **Консультации квалифицированного врача-уролога**
- ✦ **Бесплатное анкетирование на наличие тревожных симптомов ряда заболеваний**
- ✦ **Проект, созданный при поддержке НИИ урологии**



Мы в социальных сетях



www.vk.com/nethealth



www.facebook.com/nethealth.ru

Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование I: влияние кальцийурии и урикурии

С.А. Голованов, А.В. Сивков, В.В. Дрожжева, Н.В. Анохин

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

Сведения об авторах:

Голованов С.А. – д.м.н., зав. научно-лабораторным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: sergeyGol124@mail.ru.

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: sergeyGol124@mail.ru

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: uroinfo@yandex.ru

Sivkov A.V. – PhD, assistant director of the Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: uroinfo@yandex.ru

Дрожжева В.В. – старший научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Drozhdzheva V.V. – researcher of scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation

Анохин Н.В. – младший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: anokhinnikolay@yandex.ru

Anokhin N.V. – researcher at the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: anokhinnikolay@yandex.ru

Мочевые камни являются результатом влияния обменных нарушений, среди которых главная роль, как полагают, принадлежит определенным метаболическим и физико-химическим факторам, ответственным за камнеобразование, известным как факторы риска мочекаменной болезни (МКБ). Эти факторы проявляют себя в виде нарушенной экскреции с мочой комплекса камнеобразующих веществ и ионов, сдвигов pH мочи и низкого диуреза [1]. Такие физико-химические и метаболические нарушения могут изменять химические свойства мочи, повышать ее способность к камнеобразованию и вызывать формирование мочевых камней определенного химического состава.

Литогенные свойства мочи могут повышаться при гиперэкскреции одних веществ и ионов и снижении экскреции других [2]. Однако вопрос о степени влияния конкретных метаболических факторов риска мочи на частоту образования мочевых камней того или иного метаболического типа изучен недостаточно.

Целью данной работы является изучение степени влияния кальцийурии и урикурии на частоту формирования мочевых камней различных метаболических типов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служили результаты анализа минерального состава 437 мочевых конкрементов от 200 мужчин и 237 женщин больных мочекаменной болезнью в возрасте от 16 до 75 лет, проходивших обследование и лечение в клинике НИИ урологии Минздрава России и городской клинической урологической больнице № 47 г. Москвы.

Минеральный состав мочевых конкрементов или их фрагментов определяли методом инфракрасной спектроскопии на ИК-Фурье спектрометре Nicolet iS10 (Thermo Scientific, США, дистрибьютор в России INTERTECH Corporation, <http://www.intertech-corp.ru/>) с использованием библиотеки спектров мочевых камней известного состава. Отнесение камней смешанного состава к тому или иному типу

мочевых камней (оксалатные, мочекислые, фосфатные (из карбонатапатита или струвита) проводилось по главному преобладающему минеральному компоненту (более 50% всей минеральной основы). Такой подход к классификации типов мочевых конкрементов является наиболее распространенным [3-5].

Исследование биохимических показателей крови и показателей суточной экскреции мочи проводили на автоанализаторе ADVIA 1200 (Bayer-Siemens) по стандартным методикам с помощью диагностических наборов реагентов фирмы Siemens (Германия).

Для исследования влияния величины изучаемого метаболического фактора на частоту выявления конкрементов определенного минерального состава был использован метод квартильного анализа данных.

При этом виде статистического анализа ранжированный вариационный ряд данных со значениями каждого изучаемого метаболического фактора риска развития МКБ делится на четыре равные части. В данной работе оценивали влияние таких основных метаболи-

ческих показателей, как кальциурии и урикурии. В результате этого в нижний (Q1, первый) квартиль распределения попадают все случаи с самыми низкими значениями каждого изучаемого метаболического показателя, а в верхний (Q4, четвертый) – с самыми высокими значениями этого показателя. Такой подход позволяет распределить всю совокупность больных на две группы по высокой и низкой величине данного показателя (или фактора) для анализа силы влияния этого показателя (или фактора) на свойства изучаемых групп пациентов.

Риск формирования мочевых камней различных типов при высоких и низких значениях показателей экскреции с мочой каждого из исследуемых веществ оценивали по отношению рисков или относительному риску – Relative Risk [RR]. Относительный риск рассчитывается как отношение риска наступления события в группе лиц, подвергшихся воздействию изучаемого фактора риска, к риску возникновения события в группе лиц, в которой этот фактор не действует [6]. Факторы, которые увеличивают риск возникновения события, называют факторами риска. При этом показатель $RR > 1$. Факторы, которые уменьшают риск возникновения события, называют протективными факторами. При этом показатель $RR < 1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты влияния выраженности кальциурии на частоту вы-

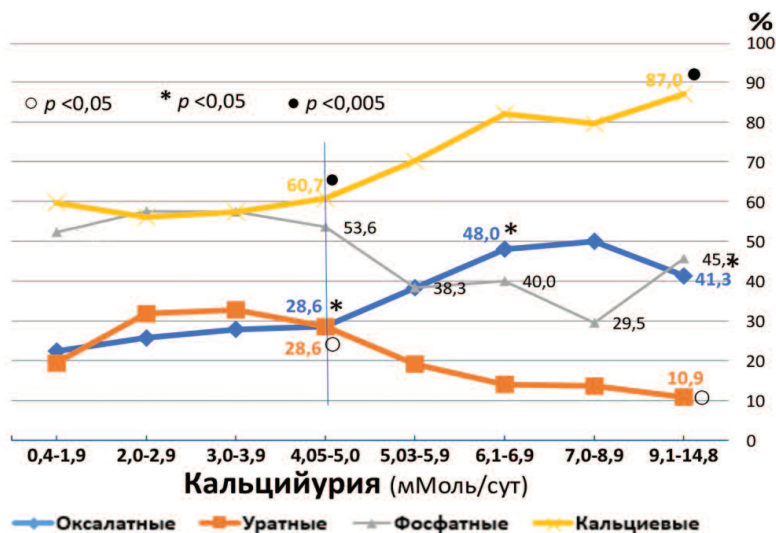


Рис. 1 Частота выявления камней различных типов (в %) при различной степени кальциурии

явления мочевых камней различных метаболических типов представлены в таблице 1.

Известно, что гиперкальциурия является одним из наиболее значимых метаболических факторов риска развития кальциевых мочевых камней [2,7]. Результаты показывают что, гиперкальциурия при уровне экскреции более 6,6 мМоль/сут заметно повышает частоту формирования кальций-оксалатных камней. Относительный (RR) при этом составлял 1,76 по сравнению с пациентами нижнего квартиля распределения, имевшими показатели экскреции кальция менее 2,6 мМоль/сут (табл. 1, $p = 0,0018$).

Интересно отметить, что полученные в настоящей работе данные подтверждают ведущую роль гиперкальциурии в генезе кальций-оксалатных камней, что было показано в классических когортных исследованиях состояния здоровья медицинского персонала (Nurses' Health Study I, Nurses' Health Study II, Health Professionals Follow-up Study, 1976 -1986) [8]. При обследо-

вании 238 371 женщин 25 – 55 лет и 51 529 мужчин 40 – 75 лет были получены данные, указывающие на повышение относительного риска формирования кальций-оксалатных камней (показатель $RR > 1$), начиная с диапазона экскреции кальция 200-249 мг (5,0-6,25 мМоль) в сутки. При увеличении степени кальциурии пропорционально возрастала и величина показателя относительного риска RR.

Проведенный нами детальный анализ влияния кальциурии на формирование метаболических типов мочевых камней показал, что с возрастанием степени кальциурии растет частота формирования оксалатных и кальциевых (оксалатно-фосфатных) камней (рис.1). Причем заметный рост частоты выявления этих типов камней наблюдается при кальциурии свыше 5 мМоль/сут.

Можно полагать, что экскрецию кальция более 5 мМоль/сут, диагностированную у пациентов с кальциевыми камнями, следует считать пороговым уровнем кальциурии, опасной в плане развития оксалатных и фосфатных камней, что требует проведения лечебных мер по устранению этого фактора риска. [1,9]. Тем не менее, в литературе встречаются и другие значения экскреции кальция, принимаемые в качестве критериев гиперкальциурии – 250 мг (6,25 мМоль) в сутки для женщин и 300 мг (7,5 мМоль) в сутки –

Таблица 1. Кальцийурия и риск формирования камней различных типов

Степень кальциурии	Мочевые камни			
	Оксалатные	Уратные	Карбонат-апатитные	Струвитные
$> 6,6$ мМоль/сут (n=114) Q4	55	13	39	3
$< 2,6$ мМоль/сут (n=113) Q1	31	28	37	15
Относительный риск (RR)	1,76	0,46	1,04	0,19
Показатель p	0,0018	0,0118	0,8149	0,0081

Примечание: Q1 – первый (нижний) квартиль распределения значений кальциурии, Q4 – четвертый (верхний) квартиль распределения значений кальциурии, p – статистический показатель достоверности различия отношения рисков

для мужчин, что, как правило, связано с особенностями задач клинических исследований по изучению самой гиперкальциемии как фактора риска мочекаменной болезни [10].

Результаты анализа показывают, что ни высокая, ни низкая степень кальциемии не оказывали влияния на частоту образования нефекционных кальций-фосфатных

(карбонатапатитных) камней (табл. 1). Отмечено, что при абсорбтивной гиперкальциемии карбонатапатитные камни встречаются в 7,2 раз реже, чем оксалатные [2]. Приведенные данные свидетельствуют об отсутствии заметной связи гиперкальциемии с формированием камней из карбонатапатита.

Показатели крови и мочи при

кальциемии низкой и высокой степени приведены в таблице 2. Отмечено, что характерными метаболическими признаками гиперкальциемии (>6,6 мМоль/сут) являются повышенное содержание в сыворотке крови кальция и мочевой кислоты, более высокая суточная экскреция мочевой кислоты, фосфора и магния, снижение pH мочи, повышение удельного веса мочи и диуреза ($p < 0,002$).

Что касается струвитных камней, то гиперкальциемия выше 6,6 мМоль/сут приводила к снижению риска их формирования более, чем в 5 раз (RR 0,19; $p = 0,0081$), по сравнению с группой пациентов, имевшими низкий уровень кальциемии (табл. 1).

Как показано в настоящем исследовании, гиперкальциемия выше 6,6 мМоль/сут ведет к снижению риска образования уратных камней в 2,2 раза (табл. 1, RR 0,46; $p = 0,0118$). Интересно отметить, что более редкое образование уратных камней при гиперкальциемии наблюдается на фоне повышенной экскреции мочевой кислоты и более низких значениях показателей pH мочи (табл. 2, группа пациентов с кальциемией более 6,6 мМоль/сут). Тем не менее, это согласуется с результатами работы С.У. Рак и соавт., где также была отмечена низкая частота встречаемости уратных камней при абсорбтивной гиперкальциемии, которая у таких больных довольно часто сочеталась с гиперурикемией [2].

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что, такой главный метаболический фактор риска уролитиаза как гиперкальциемия с уровнем экскреции выше 6,6 мМоль/сут следует рассматривать как фактор, ведущий к формированию исключительно кальций-оксалатных камней, но не кальций-фосфатных мочевых камней, в генезе которых, по видимому, участвуют другие ведущие механизмы, напрямую не связанные с гиперкальциемией.

При анализе влияния степени урикемии на частоту формирования камней того или иного метаболиче-

Таблица 2. Показатели крови и мочи при кальциемии низкой (Q1) и высокой (Q4) степени

Показатели	Q1 кальциемия < 2,6 мМоль/сут		Q4 кальциемия > 6,6 мМоль/сут		P
	(M ± m)	n	(M ± m)	n	
Сыворотка крови (мМоль/л)					
Кальций	2,363 ± 0,0145	113	2,449 ± 0,0157	114	<0,0001
Мочевая кислота	0,389 ± 0,0102	113	0,345 ± 0,0085	114	<0,002
Фосфор	1,154 ± 0,0221	113	1,112 ± 0,0202	114	н.д.
Магний	0,886 ± 0,0153	80	0,884 ± 0,0145	78	н.д.
Моча (мМоль/сут)					
Кальций	1,771 ± 0,0484	113	8,680 ± 0,1566	114	<0,000001
Мочевая кислота	2,652 ± 0,1002	113	4,295 ± 0,1226	114	<0,000001
Фосфор	19,027 ± 0,7462	113	35,055 ± 1,0573	114	<0,000001
Магний	3,042 ± 0,1671	79	4,885 ± 0,1937	78	<0,000001
Удельный вес мочи (г/л)×1000	1014,71 ± 0,7516	112	1019,55 ± 0,6726	111	<0,000005
pH (усл. ед)	6,135 ± 0,0959	112	5,769 ± 0,0545	111	<0,002
Диурез (мл/сут)	1737,79 ± 70,66	113	2103,23 ± 69,84	114	<0,0003
ИМТ (кг/м²)	29,22 ± 0,6744	98	28,15 ± 0,5436	103	н.д.

Примечание: Q1 – первый (нижний) квартиль распределения значений кальциемии, Q4 – четвертый (верхний) квартиль распределения значений кальциемии, P – статистический показатель достоверности различия, н.д. – нет достоверных статистических различий, ИМТ – индекс массы тела

Таблица 3. Урикемия и риск формирования камней различных типов

Степень урикемии	Мочевые камни			
	Оксалатные	Уратные	Карбонатапатитные	Струвитные
> 4,2 мМоль/сут (n=120) Q4	59	29	24	4
< 2,6 мМоль/сут (n=126) Q1	46	20	43	11
Относительный риск (RR)	1,35	1,52	0,59	0,38
Показатель p	0,0468	0,1075	0,0154	0,0911

Примечание: Q1 – первый (нижний) квартиль распределения значений урикемии, Q4 – четвертый (верхний) квартиль распределения значений урикемии, P – статистический показатель достоверности различия отнесения рисков

Таблица 4. Показатели крови и мочи при урикемии низкой (Q1) и высокой (Q4) степени

Показатели	Q1 кальциемия < 2,6 мМоль/сут		Q4 кальциемия > 6,6 мМоль/сут		P
	(M ± m)	n	(M ± m)	n	
Сыворотка крови (мМоль/л)					
Кальций	2,404 ± 0,0155	126	2,399 ± 0,0149	120	н.д.
Мочевая кислота	0,347 ± 0,0094	126	0,383 ± 0,0087	120	<0,006
Фосфор	1,167 ± 0,0208	126	1,088 ± 0,0172	120	<0,004
Магний	0,876 ± 0,0149	91	0,884 ± 0,0127	88	н.д.
Моча (мМоль/сут)					
Кальций	3,284 ± 0,2071	126	6,426 ± 0,2302	120	<0,000001
Мочевая кислота	2,067 ± 0,0388	126	5,119 ± 0,0755	120	<0,000001
Фосфор	18,359 ± 0,6030	126	37,846 ± 1,0317	120	<0,000001
Магний	3,212 ± 0,1576	89	4,963 ± 0,2000	88	<0,000001
Удельный вес мочи (г/л)×1000	1015,15 ± 0,7008	125	1019,68 ± 0,6538	114	<0,000005
pH (усл. ед)	5,940 ± 0,0794	125	5,654 ± 0,6538	114	<0,004
Диурез (мл/сут)	1705,87 ± 62,32	126	2079,58 ± 67,87	120	<0,00007
ИМТ (кг/м²)	27,31 ± 0,62	108	30,06 ± 0,53	111	н.д.

Примечание: Q1 – первый (нижний) квартиль распределения значений урикемии, Q4 – четвертый (верхний) квартиль распределения значений урикемии, P – статистический показатель достоверности различия, н.д. – нет достоверных статистических различий, ИМТ – индекс массы тела

ского типа обнаружено, что подобно увеличению экскреции кальция с мочой, гиперурикурия более 4,2 мМоль/сут ведет к повышению частоты образования кальций-оксалатных камней (табл. 3). Можно полагать, что активность оксалатного литогенеза при гиперурикурии усиливается в условиях наблюдаемой при этом выраженной гиперкальциемии (до 6,43 ± 0,23 мМоль/сут, табл. 4).

Кроме того, наблюдается тесная положительная корреляция между экскрецией кальция и мочевой кислоты ($r=0,496433$, $p<0,000001$) у пациентов с МКБ, отмечаемая также и другими авторами [11].

Полагают, что одним из возможных механизмов образования кальций-оксалатных камней у пациентов с гиперурикурией является эпитаксия, то есть рост одного типа кристалла на поверхности другого (гетерогенная нуклеация), поскольку повышение концентрации уратов ускоряет выпадение кристаллов оксалата кальция из метастабильного раствора [12,13].

Другим механизмом, в котором мочевая кислота может играть роль промотора кристаллизации оксалата кальция, является механизм высаливания. Он проявляется уменьшением растворимости неэлектролита с ростом концентрации электролита, что приводит к преципитации неэлектролита из раствора.

Кальций оксалат представляет собой неэлектролит, плохо растворимый и не имеющий заряда, в то время как более растворимым электролитом, несущим заряд, является мочевая кислота, повышение концентрации которой вызывает осаждение оксалата кальция [14]. Механизм высаливания оксалата кальция был подтвержден также при анализе мочи 20 здоровых мужчин, не имеющих в анамнезе мочекаменной болезни [15].

Кроме того, показано, что ураты способны ослаблять ингибиторную активность некоторых гликозаминогликанов мочи и тем самым ускорять преципитацию кристаллов оксалата кальция [16].

Следует отметить, что подобные свойства у гиперурикурии проявляются только в отношении оксалатных камней. Активность формирования кальций-фосфатных камней из карбонатапатита при избыточной экскреции мочевой кислоты снижалась почти в 2 раза (RR 0,59, $p = 0,0154$), по сравнению с группой пациентов, имеющих низкий уровень экскреции мочевой кислоты (табл. 3). Частота образования фосфатных инфекционных камней из струвита, в генезе которых, как известно, участвует мочевая уреазопродуцирующая флора [17-20], обнаруживала при гиперурикурии лишь тенденцию к снижению (табл. 3, RR 0,38, $p = 0,0911$).

Избыточная продукция уратов и, следовательно, гиперурикурия, обычно рассматриваются в качестве главных механизмов формирования уратных камней при первичной подагре. Однако в ряде работ получены данные об отсутствии повышенной экскреции с мочой мочевой кислоты у пациентов с подагрой, что указывает на существование неких альтернативных механизмов уратного литогенеза, не связанных непосредственно с гиперурикурией [21,22].

При наличии камней, преимущественно состоящих из мочевой кислоты, гиперурикурия обычно отсутствует, но выявляется у пациентов, у которых в составе камней имеется кальциевый компонент, что наблюдается при смешанных кальций-уратных конкрементах [23] или

кальций-оксалатных камнях [24]. Не обнаружено достоверной корреляции между увеличением доли уратного компонента в мочевых камнях и степенью урикурии. Ее уровень колебался в пределах 3,30 моль/сут у пациентов, камни которых содержали 10-20% мочевой кислоты, до 2,94 моль/сут - у больных, камни которых на 100% были представлены чистой мочевой кислотой [25]. При этом в отличие от урикурии уровень урикемии положительно коррелировал с долей уратов в мочевых камнях пациентов ($p<0,0006$).

Аналогичные данные об отсутствии положительной корреляции между увеличением доли уратного компонента в мочевых камнях и степенью урикурии ($r = 0,004$, $p = 0,94$), также, как и со степенью урикемии ($r = 0,015$, $p = 0,87$) были получены и в настоящей работе.

Результаты, полученные в данном исследовании, свидетельствуют о том, что гиперурикурия (более 4,2 мМоль/сут) не повышала частоту образования уратных камней у пациентов с МКБ. Несмотря на то, что значение показателя относительного риска (RR) было больше единицы, отмечалась только тенденция к учащению случаев формирования уратных камней (табл. 3, RR 1,52, $p = 0,1075$).

Более детальный анализ показал, что при увеличении урикурии свыше 3,3 мМоль/сут (и до 7,4 мМоль/сут) пропорционально росла частота образования оксалатных камней с 21,6% до 50,0% (рис.2, $p<0,05$). ■

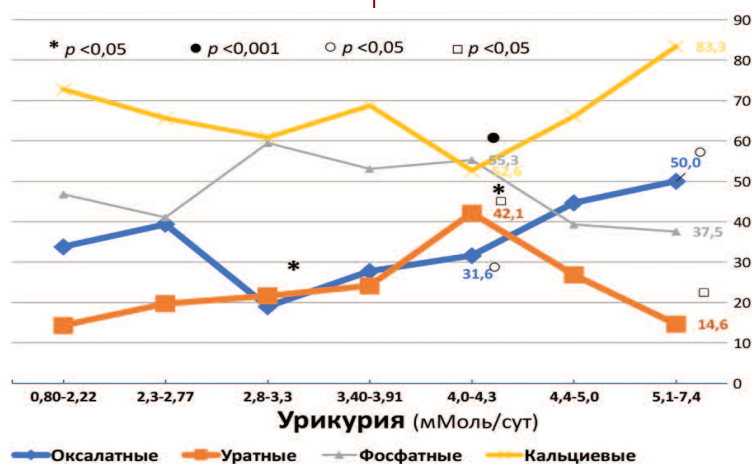


Рис. 2. Частота выявления камней различных типов (в %) при различной степени урикурии

Следует заметить, что урикурия до уровня 4,3 мМоль/сут способна усиливать образование уратных камней (с 21,6% до 42,1%, $p < 0,05$). При этом степень урикурии в диапазоне от 0,8 мМоль/сут до 4,3 мМоль/сут прямо коррелировала с частотой выявления уратных камней (коэффициент корреляции $r = 0,879$; $p < 0,05$). Однако урикурия выше этого предела (более 4,3 мМоль/сут), как было отмечено ранее, стимулировала формирование преимущественно оксалатных камней, (с 31,6% до 50,0%, $p < 0,05$), но не уратных конкрементов, частота выявления которых даже снижалась с 42,1% до 14,6% ($p < 0,05$) (рис. 2).

Интересно отметить, что учащение случаев оксалатного уролитиаза при урикурии ниже 3,3 мМоль/сут, по видимому, связано с явлением, описанным G.C. Curhan, E.N. Taylor [8]. Обследовав 2237 пациентов с оксалатным уролитиазом, авторы обнаружили обратную связь между

риском развития оксалатных камней и уровнем экскреции мочевой кислоты у молодых пациентов, которые обычно имеют более низкие показатели экскреции мочевой кислоты по сравнению с пожилыми. Очевидно, у молодых пациентов МКБ имеет свои особенности патогенеза, связанные с возрастными изменениями обмена мочевой кислоты.

Можно полагать, что повышенную экскрецию мочевой кислоты выше 4,2 мМоль/сут следует рассматривать как дополнительный метаболический фактор, который в сочетании с гиперкальциурией, способен повышать риск формирования оксалатных камней. Это предположение согласуется с известными исследованиями, свидетельствующими о промоторной роли мочевой кислоты в процессе образования кристаллов оксалата кальция при оксалатном уролитиазе [26,27].

Таким образом, существует характерная разнонаправленность литогенного эффекта кальцийурии. Кальцийурия свыше 5,0 мМоль/сут усиливает образование оксалатных и кальциевых (оксалатно-фосфатных) камней, и ведет к снижению частоты формирования уратных камней. В свою очередь, отмечена характерная особенность литогенного эффекта урикурии. Урикурия до 4,3 мМ/сут способствует образованию оксалатных и уратных камней, однако при превышении этого уровня (4,3 мМоль/сут) частота формирования уратных камней снижается при сохранении повышенной активности литогенеза оксалатных и «кальциевых» конкрементов. Полученные данные следует учитывать при оценке особенностей нарушений обмена веществ у больных МКБ в целях назначения адекватной противорецидивной терапии. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, метаболические факторы риска, формирование мочевых камней, кальцийурия, урикурия.

Key words: urolithiasis, metabolic risk factors, formation of urinary calculi, calciuria, uricuria.

Резюме:

Исследовали минеральный состав 437 мочевых конкрементов от 200 мужчин и 237 женщин, а также показатели суточной экскреции с мочой кальция и мочевой кислоты. Показано, что повышенная экскреция кальция уровне экскреции (более 6,6 мМоль/сут) увеличивает частоту формирования оксалатных камней. Показатель относительного риска (RR) при этом составлял 1,76 по сравнению с пациентами, имевшими показатели экскреции кальция менее 2,6 мМоль/сут ($p = 0,0018$).

С возрастанием степени кальцийурии растет частота формирования как оксалатных, так и кальциевых (оксалатно-фосфатных) камней. Наиболее заметный рост частоты выявления этих типов камней наблюдается при кальцийурии свыше 5 мМоль/сут., что можно рассматривать как пороговый уровень кальцийурии, при котором следует начинать соответствующую метафилактику. Риск формирования струвитных камней при экскреции кальция выше 6,6 мМоль/сут снижается более, чем в 5 раз (RR 0,19; $p = 0,0081$), по сравнению с пациентами, имеющими низкий уровень кальцийурии. Выраженность кальцийурии не влияет на частоту образования кальций-фосфатных (карбонатапатитных) камней.

Гиперкальциурия выше 6,6 мМоль/сут сопровождается

Summary:

Metabolic risk factors and urinary stone formation. The first study: role of calciuria and uricuria

S.A. Golovanov, A.V. Sivkov, V.V. Drozhzheva, N.V. Anokhin

We have examined mineral composition of 437 urinary concretions obtained from 200 men and 237 women. The levels of daily urinary excretion of calcium and uric acid were also analyzed. We have shown that the increase of calcium excretion (more than 6.6 mmol per day) increases the incidence of oxalate stone formation. In this case, the relative risk index was 1.76, in comparison with patients, whose level of calcium excretion was less than 2.6 mmol per day ($p = 0.0018$).

The incidence of oxalate and oxalate-phosphate stone formation correlates with the increase in calciuria. The most remarkable increase in the incidence of these types of stones is observed in patients with calcium excretion of more than 5 mmol per day. This level can be regarded as a calciuria threshold, suggesting the beginning of the corresponding metaphylaxis. The risk of struvite stone formation decreases in patients with calcium excretion of more than 6.6 mmol per day, in comparison with those, who have low level of calciuria (RR index = 0.19; $p = 0.0081$). The degree of calciuria does not affect the rate

ется снижением риска образования уратных камней в 2,2 раза (RR 0,46; $p = 0,0118$), несмотря на сопутствующую гиперурикурию и более кислую реакцию мочи.

У пациентов с МКБ гиперурикурия более 4,2 мМоль/сут ведет к повышению частоты образования кальций-оксалатных камней (RR 1,35, $p = 0,0468$), чему также может способствовать сопутствующая этому гиперкальциурия (до $6,43 \pm 0,23$ мМоль/сут). Литогенный эффект мочевой кислоты отличается разнонаправленностью и зависит от интенсивности ее экскреции. Нарастающая урикурия (до уровня 4,3 мМоль/сут) способна усилить образование уратных камней (частота выявления этих камней у пациентов возрастала с 21,6% до 42,1%, $p < 0,05$). Однако урикурия выше этого предела (более 4,3 мМоль/сут), стимулирует формирование преимущественно оксалатных камней, (частота выявления этих камней увеличивалась с 31,6% до 50,0%, $p < 0,05$), при этом частота выявления уратных конкрементов снижалась с 42,1% до 14,6% ($p < 0,05$).

Полученные данные указывают на разнонаправленность литогенных эффектов экскретируемых с мочой уратов и кальция у пациентов с МКБ, что наряду с сопутствующими нарушениями обмена веществ следует учитывать при назначении больным адекватной противорецидивной терапии.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

of calcium-phosphate (carbonate-apatite) stone formation.

Hypercalciuria of more than 6.6 mmol per day is followed by the decrease in the risk of urate stone formation by 2.2 (RR index = 0.46; $p = 0.0118$), notwithstanding the accompanying hyperuricuria and more acidic urine.

Hyperuricuria of more than 4.2 mmol per day leads to the increase in the rate of calcium-oxalate stone formation in patients with urolithiasis (RR index = 1.35, $p = 0.0468$), which can be promoted by the accompanying hypercalciuria (up to 6.43 ± 0.23 mmol per day). Lithogenic effect of uric acid is divergent and depends on the intensity of its excretion. Growing uricuria (up to 4.3 mmol per day) may promote the formation of urate stones (the incidence of these stones elevated from 21.6% to 42.1%, $p < 0.05$). However, uricuria of more than 4.3 mmol per day mostly stimulates the formation of oxalate stones (the incidence of these stones raised from 31.6% to 50.0%, $p < 0.05$). In this case, the incidence of urate stones reduced from 42.1% to 14.6% ($p < 0.05$).

The data obtained points to the diversity of lithogenic effects of urine-excreted urates and calcium in patients with urolithiasis. In addition to accompanying metabolic disorders, this should be taken into consideration, when one is prescribing an adequate antirecurrence therapy.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Türk C, Knoll T, Petřík A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis. EAU, 2015. URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf
2. Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. - *Am J Med* 2003; 115(1):26-32.
3. Rendina D, De Filippo G, De Pascale F, Zampa G, Muscariello R, De Palma D, et al. The changing profile of patients with calcium nephrolithiasis and the ascendancy of overweight and obesity: a comparison of two patient series observed 25 years apart. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(Suppl 4):146-51. Doi: 10.1093/ndt/gft076.
4. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol* 2013; 20(2):208-13. Doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x.
5. Daudon M, Lacombe B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006; 34(3):193-9. DOI: 10.1007/s00240-006-0042-8
6. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М: Медиа Сфера 1998, 352 с.
7. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008; 28(2):120-32. Doi: 10.1016/j.semnephrol.2008.01.005.
8. Curhan GC, Taylor EN - 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones - *Kidney Int* 200; 73(4):489-96. Doi: 10.1038/sj.ki.5002708
9. Türk C, Knoll T, Petřík A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis - *European Association of Urology* 2014. URL: https://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR.pdf
10. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1986; 30(1):85.
11. Walker V, Stansbridge EM, Griffin DG. Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic. *Ann Clin Biochem* 2013; 50(Pt 2):127-39. Doi: 10.1258/acb.2012.012122. Epub 2013 Feb 21.]
12. Lonsdale K. Epitaxy as a growth factor in urinary calculi and gallstones. *Nature* 1968; 217(5123):56-58.
13. Coe FL, Lawton RL, Goldstein RB, Tempe V. Sodium urate accelerates precipitation of calcium oxalate in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1975; 149(4):926-929.
14. Grover PK, Marshall VR, Ryall RL. Dissolved urate salts out calcium oxalate in undiluted human urine in vitro: implications for calcium oxalate stone genesis. *Chem Biol* 2003; 10(3):271-278.
15. Grover PK, Ryall RL, Marshall VR. Calcium oxalate crystallization in urine: role of urate and glycosaminoglycans. *Kidney Int* 1992; 41(1):149-154.
16. Pak CY, Holt K, Zerwekh JE. Attenuation by monosodium urate of the inhibitory effect of glycosaminoglycans on calcium oxalate nucleation. *Invest Urol* 1979; 17(2):138-40
17. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, Diagnosis and metaphylaxis of stone disease Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol* 2005; 23(5):309-23. Doi: 10.1007/s00345-005-0029-z
18. Bichler KH, Eipper E, Naber K, Braun V, Zimmermann R, Lahme S. Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19(6): 488-98.
19. Carpentier X, Daudon M, Traxer O, Jungers P, Mazouyes A, Matzen G, et al. Relationships between carbonation rate of carapatite and morphologic characteristics of calcium phosphate stones and etiology. *Urology* 2009; 73(5): 968-75. Doi: 10.1016/j.urology.2008.12.049.
20. Schwartz BF, Stoller ML. Nonsurgical management of infection-related renal calculi. *Urol Clin North Am* 1999; 26(4):765-78
21. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002;62:971-9. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00508.x
22. Alvarez-Nemegyei J, Medina-Escobedo M, Villanueva-Jorge S, Vazquez-Mellado J. Prevalence and risk factors for urolithiasis in primary gout: is a reappraisal needed? *J Rheumatol* 2005;32(11):2189-91
23. Cameron MA, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 2007; 34(3):335-46. DOI: 10.1016/j.ucl.2007.05.001
24. Torricelli FC, De S, Liu X, Calle J, Gebreselassie S, Monga M. Can 24-hour urine stone risk profiles predict urinary stone composition? *J Endourol* 2014; 28(6):735-8. Doi: 10.1089/end.2013.0769. Epub 2014 Feb 14
25. Reichard C, Gill BC, Sarkissian C, De S, Monga M. 100% uric acid stone formers: what makes them different? *Urology* 2015; 85(2):296-8. Doi: 10.1016/j.urology.2014.10.029.
26. Coe FL. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 1978;13:418-426.
27. Pak CYC, Waters O, Arnold L, Holt K, Cox C, Barilla D. Mechanism for calcium nephrolithiasis among patients with hyperuricosuria: supersaturation of urine with respect to monosodium urate. *J Clin Invest* 1977;59: p 426-431. DOI: 10.1172/JCI108656

REFERENCES (6)

6. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. Clinical epidemiology. Fundamentals of Evidence-Based Medicine. [Trans. from angl.]. M: Medиа Sfera 1998, 352 p.

Выбор оптимального метода дренирования верхних мочевых путей при остром обструктивном пиелонефрите

В.Ю. Иванов¹, В.А. Малхасян¹, И.В. Семенякин¹, Н.К. Гаджиев², А.В. Тедеев¹, Д.Ю. Пушкарь¹

¹ Университетская клиника урологии Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, кафедра урологии на базе ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ, Москва, Россия.

² ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий

Сведения об авторах:

Иванов В.Ю. – заведующий кабинетом литотрипсии III урологического отделения городской клинической больницы имени С.И. Спасокукоцкого, email: drjonsonn@gmail.com
Ivanov V.Yu. – Head of lithotripsy department of the III urology department of a city hospital of S. I. Spasokukotsky, e-mail: drjonsonn@gmail.com

Малхасян В. А. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com

Malkhasyan V.A. – PhD, assistant of Urology cathedra of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. E-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com

Семенякин И.В. – д.м.н., заместитель главного врача по хирургии городской клинической больницы имени С.И. Спасокукоцкого, e-mail: iceig@mail.ru

Semenyakin I.V. – Dr.Sc., deputy chief physician for surgery of the city clinical hospital named after S.I. Spasokukotsky, e-mail: iceig@mail.ru

Гаджиев Н.К. к.м.н., врач-уролог, отделение урологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий.

Gadjiev N.K. – PhD, urologist of urology department of FSBU "All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov" of the Ministry of the Russian Federation for Civil Defense, Emergency Situations and Elimination of Consequences of Natural Disasters

Тедеев В.В. – к.м.н., заведующий 3-м урологическим отделением ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого

Tedeev V.V. – MD, PhD, Head of the 3-rd Urology Department MCH named after S.I. Spasokukotskiy

Пушкарь Д.Ю. – д.м.н., профессор, главный уролог Минздрава России, зав. каф. урологии МГМСУ, e-mail: dmitry.pushkar@mail.com

Pushkar D.Yu. – Dr. Sc., professor, chief urologist of the Ministry of Health of Russia, head of Department of Urology of Moscow State Medical Dental University named after Evdokimov, e-mail: dmitry.pushkar@mail.com

Мочекаменная болезнь является распространенным заболеванием. Хотя оценить ее распространенность нелегко из-за частого асимптоматического течения, последние исследования демонстрируют, что приблизительно у 8,8% взрослого населения в течение жизни диагностируется мочекаменная болезнь [1]. Конкременты верхних мочевых путей могут приводить к обструкции, классическими проявлениями которой являются боль в поясничной области, тошнота и гематурия. При развитии инфекционного процесса на фоне нарушения оттока из верхних мочевых путей (ВМП) встает вопрос дренирования последних с целью предотвращения таких серьезных осложнений, как сепсис, пионефроз и даже смерть пациента. J.D. Sammon и соавт. в крупномасштабном обсервационном исследовании, основанном на данных страховых компаний США, показали, что распространенность острого обструктивного пиелонефрита у женщин составляет 27,6 на 100 000 населе-

ния, а у мужчин – 12,1 на 100 000 населения [2]. Неотложное дренирование верхних мочевых путей в виде установки внутреннего мочеточникового стента или выполнения чрескожной пункционной нефростомии (ЧПНС) является стандартным методом лечения пациентов с острым обструктивным пиелонефритом [3]. Опубликованные немногочисленные рандомизированные исследования демонстрируют равную эффективность каждого из этих методов лечения у пациентов с обструктивным уролитиазом и проявлениями инфекционного процесса в верхних мочевых путях [4]. Однако имеющиеся исследования не являются доказательными в связи с небольшой численностью включенных в них пациентов. Поэтому в настоящее время нет четких рекомендаций по выбору предпочтительного метода дренирования ВМП при остром обструктивном пиелонефрите. При принятии решения врач руководствуется множеством факторов: состояние и предпочтение пациента, размер и локализация конкремента, вызвавшего обструкцию, возмож-

ный последующий метод лечения уролитаза. Немаловажным фактором при принятии решения является компетентность специалиста в выполнении той или иной процедуры, наличие технических возможностей для ее выполнения и организационные факторы, одним из которых является возможность выполнения анестезиологической поддержки.

Цели исследования – определить оптимальный метод дренирования верхних мочевых путей при остром обструктивном пиелонефрите, изучить предпочтения пациентов при выборе метода дренирования верхних мочевых путей и выявить факторы, которые способны повлиять на этот выбор. Изучить степень испытываемого пациентами дискомфорта при выполнении дренирования верхних мочевых путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен проспективный анализ результатов обследования пациентов, поступивших в уроло-

гическую клинику МГМСУ в 2015-2016 гг. по поводу острого обструктивного пиелонефрита. Всем этим пациентам при поступлении выполнялись клинические анализы крови и мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мочевой системы. В случае неясного диагноза пациентам выполнялась компьютерная томография (КТ) органов мочевой системы без контрастирования или экскреторная урография. Для включения пациентов в исследование мы руководствовались следующими критериями: подтвержденная обструкция верхних мочевых путей по данным УЗИ, экскреторной урографии или КТ, а также наличие двух и более критериев, аналогичных следующим критериям «синдрома системного воспалительного ответа» (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) [5]:

- повышение температуры тела более $38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$;
- частота сердечных сокращений более 90 уд в мин.;
- частота дыхательных экскурсий более 20 в мин.;
- количество лейкоцитов в периферической крови более $12 \times 10^9/\text{л}$ или менее $4 \times 10^9/\text{л}$;
- увеличение палочкоядерных форм лейкоцитов более 10%.

В зависимости от метода дренирования ВМП пациенты были разделены на две группы: 1 группа (группа стентирования) – пациенты, которым выполнялось дренирование верхних мочевых путей внутренним мочеточниковым стентом, 2-я группа (группа ЧПНС) – пациенты, которым выполнялась чрескожная пункционная нефростомия.

Изначально мы планировали выполнение рандомизированного исследования. Основываясь на данных о пациентах с острым обструктивным пиелонефритом, пролеченных в нашей клинике в предшествующий нашему исследованию период времени, нами была определена численность пациентов в каждой из групп в 100 пациентов. Однако авторы не пришли к консен-

сусу касательно этического вопроса, касающегося возможности проведения слепой рандомизации при угрожающих жизни состояниях. Поэтому решено было оставить запланированное количество пациентов в каждой группе, но изменить дизайн стратификации пациентов по группам.

Согласно дизайну исследования метод дренирования ВМП у каждого пациента определялся оперирующим хирургом в зависимости от тяжести состояния больного, степени расширения полостной системы почки и личного мнения хирурга. Из исследования исключались пациентки на разных сроках беременности и пациенты с некоррированной на момент включения в исследование коагулопатией. При поступлении пациенты информировались о недостатках и преимуществах существующих методов дренирования верхних мочевых путей, после чего пациентов просили заполнить специально разработанный опросник.

Дренирование верхних мочевых путей внутренним мочеточниковым стентом выполнялось по стандартной методике. Пункция полостной системы почки при выполнении чрескожной пункционной нефростомии проводилась под ультразвуковым контролем, дренирование осуществлялось «Pigtail»-дренажем по методу Сельдингера под рентгенологическим контролем. Большинство операций было выполнено двумя хирургами, владеющими техникой выполнения эндоурологических вмешательств на экспертном уровне, незначительное число вмешательств было выполнено дежурными врачами-урологами общей специализации.

Для изучения факторов, влияющих на принятие решения о методе дренирования, нами были включены в анализ следующие параметры: пол, возраст пациентов, степень расширения полостной системы почки, температура тела пациента и количество лейкоцитов в перифериче-

ской крови на момент поступления. Для анализа эффективности лечебных мероприятий и осложнений анализировались следующие критерии: продолжительность госпитализации, уровень снижения лейкоцитов в периферической крови, уровень снижения гемоглобина в периферической крови, необходимость гемотрансфузии, необходимость повторного дренирования, субъективная оценка хирургом сложности выполненного вмешательства. Пациентов, у которых дренирование мочевых путей выполнялось под местной анестезией, после операции просили оценить степень дискомфорта, возникшего во время манипуляции, используя визуальную аналоговую шкалу от нуля до десяти баллов, где 0 баллов оценивается как отсутствие какого либо дискомфорта, 5 баллов означает умеренный (терпимый) дискомфорт, а 10 баллов означает выраженный дискомфорт или выраженные болевые ощущения.

Первичная обработка данных выполнялась с использованием пакета OpenOffice®. Статистический анализ производился с помощью программы R®. Был выполнен анализ перечисленных факторов для каждого метода дренирования в отдельности и для всей когорты пациентов, включенных в исследование. С целью сравнительного анализа между группами для параметрических данных применялся критерий Стьюдента и тест Манн-Уитни, для непараметрических данных – chi-squared тест или точный тест Фишера. За достоверный статистический результат принималось значение $p < 0,05$. Мы применили метод логистической регрессии для создания статистической модели с целью определения вероятности выполнения ЧПНС. В модель были включены следующие переменные: пол, возраст пациента, температура тела при поступлении, размер лоханки и чашечек по данным УЗИ, количество лейкоцитов периферической крови. Для оценки полученной

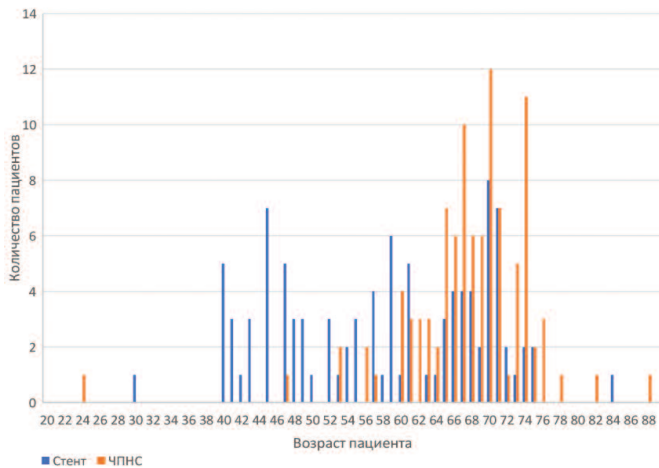


Рис. 1. Распределение количества больных в зависимости от возраста и метода дренирования верхних мочевых путей

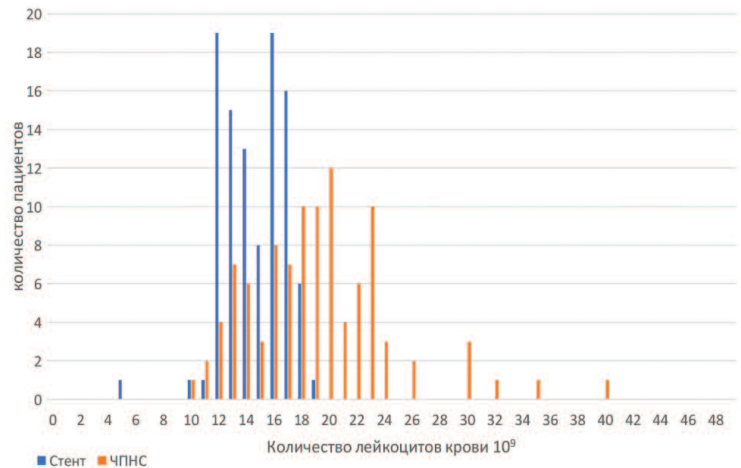


Рис. 2. Распределение количества больных в зависимости от количества лейкоцитов в периферической крови и метода дренирования верхних мочевых путей

Таблица 1. Общая характеристика больных, перенесших дренирование верхних мочевых путей по поводу острого обструктивного пиелонефрита

Показатель	Всего:	Группа стентирования	Группа ЧПНС	p
Всего больных	201	100 (49,8%)	101(50,2%)	
Пол				0,073
Муж	68	28 (41,2%)	40 (58,8%)	
Жен	133	72 (54,9%)	61 (45,1%)	
Возраст	62,99±10,72	58±11,5	67,64±7,48	<0,001
Причина обструкции				
Камень ВМП	188(93,0%)	100 (100%)	87 (86,1%)	
Гидронефроз	7(3,51%)	0	7 (6,9%)	
Другое	7(3,51)	0	8 (7,9%)	
Размер лоханки, мм.	22,80±4,87	21,78±2,66	23,95±6,16	0,001
Размер чашечек, мм.	10,94±2,62	8,89±1,94	11,93±2,79	<0,001
Лейкоциты до операции 10⁹/л, среднее	17,46±7,84	15,69±9,68	19,08±4,77	0,002
Температура на момент поступления	38,36±0,46	38,42±0,44	38,28±0,47	0,032
Анестезия				
в/в	53 (25,4%)	53 (53%)	–	
местная	149 (74,1%)	47 (47%)	101 (100%)	
Технические сложности				0,066
Да	15 (7,5%)	4 (4%)	11 (10,9%)	
Нет	186 (92,5%)	96 (96%)	90 (89,1%)	
Успех операции				0,4
Да	195 (97%)	96 (96%)	99 (98%)	
Нет	6 (3%)	4 (4%)	2 (3%)	
Продолжительность госпитализации дней - медиана (5% и 95% процентиля)	5 (3-8)	6 (3-8)	5 (2-9)	0,016
Уменьшение количества лейкоцитов крови после операции. 10⁹/л, среднее	6,72±3,25	6,01±2,186	7,75±4,15	0,001
Падение уровня гемоглобина после операции. г/л	2,98±1,15	2,31±0,99	3,9±2,33	0,16
Ухудшение состояния пациентов первые сутки после дренирования				
Да	9 (4,5%)	2 (2%)	7 (7%)	0,09
Нет	192 (95,5%)	98 (98%)	94 (93%)	
Необходимость в повторном дренировании				
Да	7 (3,5%)	2 (2%)	5	0,254
Нет	194 (96,5%)	98 (98%)	96	

статистической модели применялся метод построения ROC-кривой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группу пациентов, перенесших стентирование, было включено 100 пациентов, а в группу пациентов, перенесших ЧПНС – 101 пациент. Всего в исследование было включено 68 (33,8%) мужчин и 133 (66,2%) женщины. 72 (54,1%) женщинам было выполнено дренирование верхних мочевых путей внутренним мочеточниковым стентом, а 61 (45,8%) пациентке выполнено ЧПНС. 28 (41,2%) мужчинам перенесли стентирование, 40 (58,8%) – ЧПНС. Не было выявлено зависимости выбора метода дренирования от пола пациента ($p=0,073$). Распределение больных по возрасту при различных методах дренирования ВМП представлено на рисунке 1. Средний возраст пациентов в общей группе составил $62,3 \pm 10,7$ года. В группе ЧПНС средний возраст оказался выше, чем в группе стентирования: $67,0 \pm 7,8$ против $58,0 \pm 11,5$, $p < 0,001$ (табл. 1).

Причиной обструкции у всех пациентов в группе стентирования являлись конкременты верхних мочевых путей. В группе ЧПНС у 7 пациентов причиной была структура лоханочно-мочеточникового сегмента, у 8 – сдавление мочеточника извне.

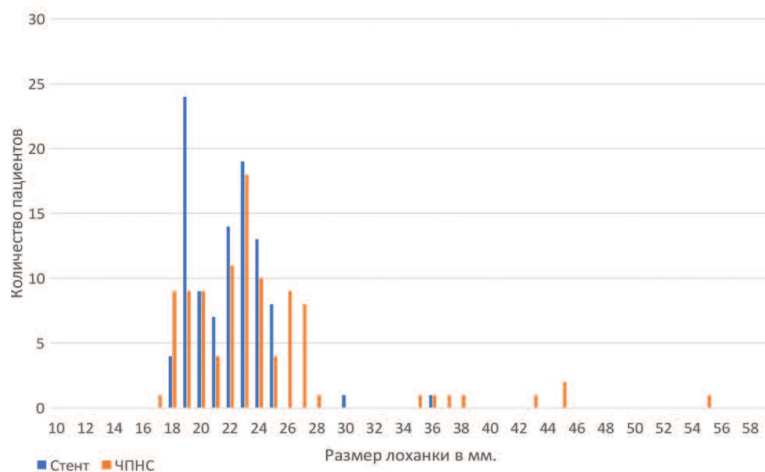


Рис. 3. Распределение количества больных в зависимости от размера лоханки и примененного метода дренирования верхних мочевых путей

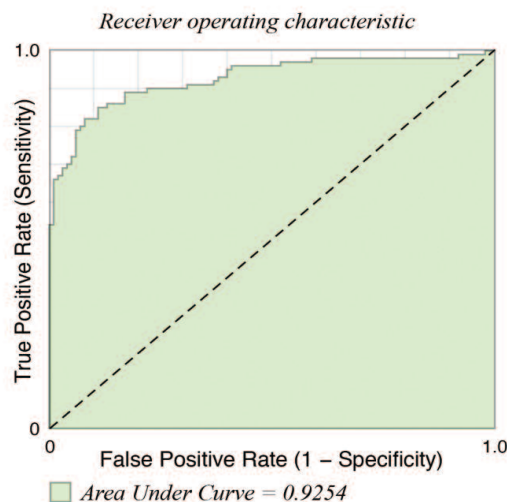


Рис. 4. Точность статистической модели выбора метода дренирования верхних мочевых путей при остром обструктивном пиелонефрите

Средняя температура тела пациентов на момент поступления в группу стентирования составила $38,4 \pm 0,44^\circ\text{C}$, а в группе ЧПНС – $38,3 \pm 0,47^\circ\text{C}$, $p=0,037$.

Количество лейкоцитов в периферической крови в группе стентирования составило $15,7 \pm 9,7 \times 10^9/\text{л}$, а в группе ЧПНС – $19,1 \pm 4,8 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,002$. Распределение количества лейкоцитов в периферической крови у больных с различными методами дренирования ВМП представлено на рисунке 2.

Расширение полостной системы почки было больше в группе ЧПНС, чем в группе стентирования: размер лоханки по данным УЗИ составлял $23,3 \pm 6,16$ мм и $21,8 \pm 2,7$ мм ($p=0,001$), а размер чашечек $11,9 \pm 2,8$ мм и $8,9 \pm 1,9$ ($p<0,001$) соответственно. Распределение размера лоханки у больных с различными методами дренирования представлены на рисунке 3.

Все операции ЧПНС были выполнены под местной анестезией, 53 (53%) операции в группе стентирования выполнены под внутривенной, а остальные 47 (47%) – под местной анестезией. Во всех случаях стентирование под местной анестезией выполнялось пациентам женского пола (табл. 1).

Цели операции были достигнуты у 96 (96%) пациентов в группе стентирования и у 99 (98,0%) пациентов из группы ЧПНС ($p=0,4$).

Субъективные сложности при выполнении операции хирурги отметили в 4-х (4,0%) случаях при выполнении дренирования верхних мочевых путей мочеточниковым стентом, и в 11 (10,9%) – при выполнении ЧПНС ($p=0,06$). Необходимость в повторном дренировании была определена у двух (2%) пациентов из группы стентирования и 5 (4,9%) пациентов из группы ЧПНС ($p=2,54$). После дренирования верхних мочевых путей отмечено более выраженное снижение количества лейкоцитов крови пациентов из группы ЧПНС (на $7,7 \pm 4,1 \times 10^9/\text{л}$) против $6,0 \pm 2,2 \times 10^9/\text{л}$ в группе стентирования, $p=0,001$). Массивное кровотечение, потребовавшее гемотрансфузии, наблюдалось только у одного пациента из группы ЧПНС. По уровню снижения гемоглобина не выявлено существенных различий между группами, в группе стентирования снижение гемоглобина составило $2,3 \pm 0,9$ г/л, в группе ЧПНС – $3,9 \pm 2,3$ г/л ($p=0,16$). Средний балл дискомфорта составил 5,3 баллов $Me = 5$ в группе ЧПНС и 6,8 $Me = 7$ – в группе стентирования.

Медиана продолжительности госпитализации в группе стентирования составила 6 дней (5%-95%, процентиль: 3-8), а в группе ЧПНС 5 дней (5%-95%, процентиль: 2-9) ($p=0,016$). В группе стентирования 83 операции, а в группе ЧПНС – 72 выполнены двумя хирургами эксперт-

ной компетенции в области эндouroлогии, остальные операции были выполнены дежурными врачами-урологами общей практики.

При мультивариантном анализе факторами, обуславливающими выбор ЧПНС, как метода дренирования при остром обструктивном пиелонефрите являлись: возраст пациента (коэффициент 0,116, стандартная ошибка 0,026, $p<0,001$), размер лоханки по данным УЗИ (коэффициент 0,2, стандартная ошибка 0,069, $p=0,004$), размер чашечек по данным УЗИ (коэффициент 0,264, стандартная ошибка 0,107, $p=0,014$), количество лейкоцитов крови на момент поступления (коэффициент 0,552, стандартная ошибка 0,095, $p<0,001$).

На основании этих данных была разработана статистическая модель, которая может облегчить выбор метода дренирования. Согласно этой модели вероятность выбора ЧПНС в качестве метода дренирования (в процентах) равна $1/(1+\exp(-A))$, где $A=0,334 \times (0$ для женщин, 1 для мужчин) $+0,116 \times (\text{возраст}) +0,2 \times (\text{размер лоханки в мм.}) +0,264 \times (\text{размер чашечек в мм.}) +0,552 \times (\text{количество лейкоцитов в периферической крови на момент поступления}) -23,931$. Точность полученной статистической модели при оценке методом построения ROC кривой равна 0,93 (значение равное единице указывает на максимальную точность) (рис. 4). ■

Анализ результатов опроса пациентов о предпочтительных методах дренирования ВМП представлен в таблице 2. 115 (57,2%) пациентов заявили об отсутствии каких-либо предпочтений в отношении выбора метода дренирования в силу того что не владеют информацией о методах дренирования. 83 (41,3%) пациента отдали предпочтение стентированию мочеточника, 142 (70,6%) пациента заявили, что рассматривают мочеточниковый стент как более приемлемую альтернативу нефростомическому дренажу. И только 3 (1,5%) пациента отдали предпочтение нефростомическому дренажу. Большинство (66%) пациентов считало, что мочеточниковый стент позволит сохранить привычный образ жизни без особых ограничений, однако 34 (16,9%) больных считали, что мочеточниковый стент станет причиной выраженных болевых ощущений и дискомфорта. 61% пациентов рассматривали установку мочеточникового стента как операцию, которой они хотели бы избежать. Подавляющее большинство (87%) пациентов негативно относились к установке нефростомического дренажа, поскольку счи-

тали, что необходимость ухода за нефростомой значительно нарушит их образ и качество жизни. Лишь трое (1,5%) больных считали, что нефростомический дренаж позволит сохранить привычный образ жизни без особых ограничений, однако 12% пациентов опасались, что нефростомический дренаж станет причиной выраженных болевых ощущений и дискомфорта. 77% пациентов рассматривали установку нефростомического дренажа как операцию, которой они хотели бы избежать

ОБСУЖДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь является одним из самых распространенных заболеваний, и по оценке С.Д. Scales заболеваемость составляет порядка 11% [6]. В данном исследовании отмечается, что у пациентов с мочекаменной болезнью высока вероятность диагностировать такие коморбидные состояния, как сахарный диабет и ожирение. Наблюдаемый прирост за последние десятилетия всех трех заболеваний не позволяет надеяться, что в ближайшем будущем мы увидим другие

изменения, кроме дальнейшего роста заболеваемости. По данным J.D. Sammon и соавт. отмечается ежегодный прирост заболеваемости инфицированным уролитиазом, который составляет у женщин 8,3%, а мужчин 5,9% в год [2]. Частота септических осложнений у этой категории пациентов составляет 8,5% с ежегодным приростом 3%, а смертность составляет 0,25%. Среди пациентов с инфицированным нефролитиазом 28,6% нуждается в неотложном дренировании верхних мочевых путей, что делает эту проблему особенно актуальной. В этом же исследовании отмечается значительное превалирование женщин с данной патологией, несмотря на то, что заболеваемость мочекаменной болезнью у мужчин больше и, по данным J.C. Lieske составляет 105,0 на 100 000 населения, против 68,4 на 100 000 у женщин [7]. В нашем исследовании мы так же отмечаем преобладание пациентов женского пола с соотношением 1/1,95.

Острый обструктивный пиелонефрит характеризуется активным инфекционным процессом в почке на фоне ее обструкции, в результате чего нарушается доставка антибак-

Таблица 2. Результаты опроса пациентов о выборе метода дренирования верхних мочевых путей при остром обструктивном пиелонефрите

Вопрос	Н, чел.	%
Какой метод дренирования мочевого пузыря для Вас кажется оптимальным?		
Установка мочеточникового стента	83	41,2
Установка нефростомического дренажа	3	1,5
Я не владею информацией и пониманием о преимуществах и недостатках различных методов, по этой причине сложно принимать решение и я полностью доверяю право выбора доктору.	115	57,2
Метод дренирования мочеточниковым стентом мог бы меня устроить, поскольку позволит сохранить привычный для меня образ жизни без особых ограничений	133	66,2
Метод дренирования нефростомическим дренажом мог бы меня устроить, поскольку позволит сохранить привычный для меня образ жизни без особых ограничений	3	1,5
Мне бы не хотелось устанавливать мочеточниковый стент, поскольку я опасюсь, что он станет причиной выраженных болевых ощущений и дискомфорта	35	17,4
Мне бы не хотелось устанавливать нефростомический дренаж, поскольку я опасюсь, что он станет причиной выраженных болевых ощущений	24	11,9
Мне бы не хотелось устанавливать нефростомический дренаж, поскольку я не готов ухаживать за ним	176	87,6
Мне бы не хотелось устанавливать мочеточниковый стент, потому что его установка требует оперативного вмешательства	123	61,2
Мне бы не хотелось устанавливать нефростомический дренаж, потому что его установка требует оперативного вмешательства	156	77,6
Я рассматриваю мочеточниковый стент как более приемлемую альтернативу нефростомическому дренажу	143	71,1
Я рассматриваю нефростомический дренаж как более приемлемую альтернативу мочеточниковому стенту	3	1,5

териальных препаратов в ткани блокированной почки, что приводит к дальнейшей прогрессии заболевания и риску возникновения уросепсиса [8]. В то же время клинические рекомендации, посвященные ведению пациентов в септическом состоянии наряду с адекватной инфузионной, антибактериальной терапией предполагают определение локализации и дренирование очага, как «краеугольный камень» ведения пациентов с сепсисом и септическим шоком. В связи с этим неотложное дренирование верхних мочевых путей является обязательным вмешательством позволяющим купировать и предотвратить прогрессию патологического процесса, избежав грозных осложнений [9]. Согласно современным клиническим рекомендациям в качестве метода дренирования при остром обструктивном пиелонефрите, уролог может выбирать между двумя методами: дренированием верхних мочевых путей внутренним мочеточниковым стентом (стентирование) и выполнении чрескожной пункционной нефростомии [3]. Оба эти метода обеспечивают адекватное дренирование инфицированной почки и каждый имеет свои достоинства и недостатки. В одной из работ S. Richter и соавт. отметили, что после установки внутреннего мочеточникового стента у 8% пациентов отмечалась миграция стента, у 16% пациентов отмечались боли или дизурические явления, при этом у 19% пациентов не было отмечено уменьшения расширения лоханки [10]. Н.В. Joshi и соавт. в своем исследовании отмечают, что 80% пациентов с мочеточниковым стентом имеет, по крайней мере, один симптом, связанный с нарушением мочеиспускания [11]. Т. Wah и соавт. отмечают, что эффективность ЧПНС равна 88-99%, а частота осложнений при ЧПНС составляет 4-8% [12].

Выбор оптимальной лечебной тактики у пациентов с острым обструктивным пиелонефритом и,

особенно, выбор метода дренирования может представлять значительные трудности для практикующего уролога. Одной из причин этого затруднения является недостаточное количество рандомизированных исследований, посвященных этому вопросу. В 1998 г. M.S. Pearle с соавт. опубликовали рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее результаты стентирования мочеточника и ЧПНС [4]. Авторы не нашли существенных различий между группами в нормализации маркеров воспаления и длительности госпитализации. Фактически единственным различием являлась более высокая стоимость дренирования внутренним мочеточниковым стентом. Несколькими годами позже в 2001 г. Н. Mokhmalji и соавт. так же проведено рандомизированное исследование, посвященное данному вопросу, в котором отмечено преимущество ЧПНС как метода дренирования ВМП в связи с тем, что в группе стентирования нескольким пациентам не удалось выполнить стентирование мочеточника [13]. В нашем исследовании, в качестве маркера регрессии воспалительного процесса применялось изменение количества лейкоцитов в периферической крови. Отмечено, что среднее значение снижения уровня лейкоцитов было больше в группе ЧПНС ($7,75 \pm 4,15$ против $6,01 \pm 2,19$, $p=0,001$). Z.G. Goldsmith и соавт. в своем исследовании, включившим в себя 130 пациентов, отметили, что в группе ЧПНС длительность госпитализации была выше, чем в группе стентирования. Автор так же отметил, что выбор метода декомпрессии коррелировал с методом оперативного лечения уролитаза в дальнейшем [14]. У пациентов в группе ЧПНС чаще выполнялись перкутанные вмешательства, в группе стентирования – уретероскопия.

Продолжительность госпитализации была больше в группе пациентов, перенесших стентирование верхних мочевых путей, кото-

рая составила 6 дней против 5 в группе ЧПНС ($p=0,016$). Так же Z.G. Goldsmith и соавт. обращают внимание, что ЧПНС выполнялось пациентам с конкрементами больших размеров и пациентам в более «тяжелом» состоянии. В нашем исследовании мы сознательно избегали такого фактора, влияющего на выбор метода лечения, как размер конкремента. Это связано с тем, что в условиях ургентной практики дополнительное обследование, направленное на определение локализации и размера конкремента может привести к потере времени, что может быть критично при жизнеугрожающих состояниях. Так же мы не классифицировали состояние пациентов при помощи общепринятых методов таких, классификация физического состояния по ASA (американской ассоциации анестезиологов), что является одним из ограничений нашего исследования. Однако если ориентироваться на такой маркер тяжести воспаления, как количество лейкоцитов в периферической крови, мы отметили, что у пациентов в группе ЧПНС был более выраженный лейкоцитоз ($19,08 \pm 4,7 \times 10^9$ г/л против $15,69 \pm 9,68 \times 10^9$ г/л, $p=0,002$). J.D. Summon и соавт. в своем наблюдательном исследовании, основанном на анализе данных страховых компаний США, отмечают, что в 87,7% случаев методом дренирования у пациентов с острым обструктивным пиелонефритом являлась установка внутреннего мочеточникового стента. Более часто нефростомия выполнялась мужчинам, чем женщинам (34% против 28%, $p<0,001$) [2]. В нашем исследовании мы не отметили статистически значимой корреляции между методом дренирования и полом пациента. Так же в своем исследовании J.D. Sammon отмечает, что у пациентов, перенесших ЧПНС значительно выше риск развития сепсиса и госпитальной смертности. Учитывая наблюдательный характер исследования, сам автор расценивает эти данные, исключительно

как направление для дальнейшего поиска при проведении проспективных исследований в будущем. В нашем исследовании ухудшение состояния больного после дренирования отмечалось у двух (2%) пациентов в группе стентирования и у 7 (6,9%) – в группе ЧПНС. Выявленное различие статистически не значимо ($p=0,09$).

Во время проведения нашего исследования мы столкнулись только с одним грозным осложнением: у одного пациента (0,5%) в группе ЧПНС отмечалось массивное кровотечение, потребовавшее трансфузии эритроцитарной массы. Кровотечение было купировано консервативными методами. Несмотря на это, при сравнении двух групп по признаку снижения уровня гемоглобина в крови не было выявлено статистических различий ($p=0,16$). Столь редкая частота кровотечений, на наш взгляд, позволяет отнести оба метода к вмешательствам низкого риска, с точки зрения геморрагических осложнений.

Согласно результатам нашего исследования большинство пациентов не готовы сделать адекватный выбор в пользу того или иного метода дренирования в силу того что не владеют информацией о методах дренирования, по этой причине они предоставляют право выбора доктору. Значительная часть (41,8%) пациентов склоняется в пользу стентирования мочеточника, а 71% рассматривают мочеточниковый стент, как наиболее приемлемую альтернативу нефростомическому дренажу. Большинство пациентов (66%) полагают, что мочеточниковый стент позволит сохранить привычный образ жизни пациента без особых ограничений, однако 17% считают, что мочеточниковый стент станет причиной выраженных болевых ощущений и дискомфорта. Подавляющее большинство (87%) пациентов негативно относятся к установке нефростомического дренажа, полагая, что необходимость ухода за нефростомическим дренажом нару-

шит их привычный образ жизни и станет причиной социальной дезадаптации. Другим фактором негативного отношения пациентов к установке нефростомического дренажа является то, что подавляющее большинство (77%) пациентов рассматривает установку нефростомического дренажа, как операцию, которой они хотели бы избежать. В то же самое время результаты нашего исследования выявили, что процесс установки нефростомического дренажа связан с меньшим дискомфортом для пациента. Средний балл дискомфорта в группе ЧПНС составил 5,3 против 6,8 – в группе стентирования. Главным ограничением нашего исследования при анализе дискомфорта, ассоциированного с дренированием ВМП, заключается в том, что установка мочеточникового стента выполнялась под местной анестезией только пациентам женского пола. Однако более сложная анатомия мужского мочеиспускательного канала позволяет предположить, что установка мочеточникового стента у мужчин вызывает еще больший дискомфорт.

Большинство работ, посвященных изучению качества жизни пациентов с мочеточниковым стентом и нефростомическим дренажом, не отмечают значительных различий в части снижения качества жизни и социальной активности у данной категории пациентов. Н. Mokhmolji и соавт. отметили отсутствие статистических различий между двумя операциями при оценке общего самочувствия пациентов непосредственно после вмешательства и через 2-3 недели после него [13]. Н.В. Joshi с соавт. провели опрос 21 пациента после установки внутреннего мочеточникового стента и 13 пациентов после выполнения ЧПНС. Авторы отметили, что пациентам со стентом чаще требовался прием анальгетиков и они чаще отмечали симптомы расстройства мочеиспускания, а пациентам с нефростомическим дренажом чаще требовались действия, направленные

на уход за стомой. Однако авторами не было выявлено статистических различий касательно оценки таких критериев, как повседневная активность, способность к самообслуживанию, ограничение мобильности и уровень беспокойства и депрессии. Авторы так же не отметили каких либо четких предпочтений в выборе метода дренирования со стороны пациентов [15].

Большинство пациентов с почечной коликой и острым обструктивным пиелонефритом госпитализируются в экстренном порядке [16,17] и большинство из них не владеют полной информацией о преимуществах и недостатках, а так же осложнениях и нежелательных эффектах того или иного метода дренирования. Поэтому пациенты в большинстве случаев доверяют право выбора метода врачу. Подобная ситуация создает предпосылки к склонению врачом пациента к тому или иному методу. Данная ситуация может представлять с собой проблему, поскольку уровень несогласованности позиции относительно выбора метода дренирования остается высоким [18]. Выбор метода дренирования обусловлен не только клиническими, но и организационными факторами. В некоторых клиниках может не быть круглосуточного доступа к необходимой аппаратуре для выполнения рентгенинтервенционных вмешательств, что может повлиять на выбор метода. Невозможность обеспечить анестезиологическое пособие может склонить уролога в сторону выполнения ЧПНС. Уровень владения той или иной оперативной техникой так же оказывает значительное влияние на выбор метода дренирования. Уролог зачастую выбирает тот метод, в выполнении которого он чувствует себя наиболее уверенным. В нашем исследовании дежурные доктора чаще, по сравнению с опытными эндоурологами, выбирали метод чрескожного дренирования так, как были более уверены в успехе. Несмотря на проти-

воречивые данные об эффективности и безопасности различных методов дренирования верхних мочевых путей L. Hsu и соавт. в обзоре литературы, посвященному этому вопросу, сформулировали следующие выводы. При обструкции верхних мочевых путей при необходимости их дренирования должен быть в первую очередь рассмотрен вопрос о установке внутреннего мочеточникового стента. Вопрос о выполнении ЧПНС должен быть решен при подозрении на возможные сложности в ретроградном доступе к верхним мочевым путям или когда необходимо немедленное восстановление адекватного оттока мочи из почки [19].

Мы признаем, что наше исследование отражает исключительно опыт нашей клиники, поскольку помимо метода дренирования, динамика и исход заболевания острым обструктивным пиелонефритом зависят от множества других факторов: адекватное проведение антибактериальной и инфузионной терапии, подготовка специалистов, эффективность междисциплинарного взаимодействия, время от начала заболевания. Несмотря на отсутствие исследований, оценивающих такой фактор, как время, прошедшее с мо-

мента начала заболевания до момента интервенции, B.R.Matlaga и соавт. полагают, что данный фактор играет решающую роль в выборе метода дренирования [20].

Мы ожидаем, что проведение мультицентровых исследований позволит дать более определенный ответ об оптимальном методе дренирования почки в различных клинических ситуациях. Однако факторы, влияющие на принятие решения, которые мы определили, соответствуют тем, которые отражены в множестве других публикаций, посвященных этому вопросу. Мы надеемся, что разработанная нами математическая модель окажет помощь практикующим врачам в определении адекватного метода дренирования верхних мочевых путей при остром обструктивном пиелонефрите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты, госпитализируемые с острым обструктивным пиелонефритом, на момент госпитализации не владеют информацией и не имеют адекватного представления о преимуществах и недостатках различных методов дренирования, по этой причине они не в состоянии

сделать адекватный и самостоятельный выбор. Большинство пациентов предпочитают установку мочеточникового стента. У пациентов с острым обструктивным пиелонефритом такие методы дренирования ВМП как внутренний мочеточниковый стент и чрескожная пункционная нефростомия, являются одинаково эффективными, с минимальной частотой развития осложнений. Установка мочеточникового стента связана с более выраженным дискомфортом пациента. Основываясь на данных проведенного нами мультивариантного анализа, нам представляется, что ЧПНС может быть более эффективна у пожилых пациентов и у пациентов с более выраженной воспалительной реакцией.

Разработанная нами статистическая модель может облегчить выбор метода дренирования, однако она нуждается во внешней валидации. Так как некоторые аспекты лечения пациентов с острым, обструктивным пиелонефритом могут отличаться в разных клиниках необходимо проведение многоцентровых, проспективных исследований для исключения противоречий, имеющих в вопросе выбора оптимального метода дренирования у этих больных. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, острый обструктивный пиелонефрит, дренирование верхних мочевых путей, внутренний мочеточниковый стент, чрескожная пункционная нефростомия.

Key words: urolithiasis, acute obstructive pyelonephritis, upper urinary tract drainage, internal ureteral stent, percutaneous puncture nephrostomy.

Резюме:

Материалы и методы: было проведено проспективное исследование пациентов, поступивших в университетскую клинику урологии МГМСУ имени А. И. Евдокимова на базе городской клинической больницы имени С.И. Спасокукоцкого в период 2015-2016 гг. с острым обструктивным пиелонефритом. В зависимости от метода дренирования верхних мочевых путей (ВМП) пациенты были разделены на две группы: внутренним мочеточниковым стентом (100 пациентов) или посредством чрескожной пункционной нефростомии (ЧПНС) (101 пациент).

Результаты: изучена общая характеристика больных, поступивших по поводу острого обструктивного пиелонефрита. При поступлении определены причины обструкции ВМП, количество лейкоцитов в периферической крови, температура и размер чашечек и лоханки. Изучены особенности и результат операции, продолжительность госпитализации. На основании анализа этой информации была разработана статистическая модель. Согласно этой модели вероятность

Summary:

Choice of the optimal method of upper urinary tract drainage in patients with acute obstructive pyelonephritis

V.Yu. Ivanov, V.A. Malhasyan, I.V. Semenyakin, N.K. Gadzhiev, A.V. Tedeev, D.Yu Pushkar

Materials and methods. We have conducted a prospective study of patients with acute obstructive pyelonephritis, who were admitted to the Spaskukotsky clinical hospital (urological department) of the Moscow State University of Medicine and Dentistry over the period of 2015-2016. According to the method of upper urinary tract (UUT) drainage, the patients were divided into two groups. The first group comprised patients, who had internal ureteral stenting (n=100); the second group included patients, who underwent percutaneous puncture nephrostomy (n=101).

Results. We have analyzed the results of the general examination of patients, who were hospitalized with acute obstructive pyelonephri-

выбора ЧПНС в качестве метода дренирования (в процентах %) равна $1/(1+\exp(-A))$, где $A=0,334x(0$ для женщин, 1 для мужчин) $+0,116x(\text{возраст})+0,2x(\text{размер лоханки в мм})+0,264x(\text{размер чашечек в мм})+0,552x(\text{количество лейкоцитов в периферической крови на момент поступления})-23,931$. Точность полученной статистической модели при оценке методом построения ROC кривой составила $0,93$ (значение равное единице указывает на максимальную точность).

Также были проанализированы результаты опроса пациентов о предпочтительных методах дренирования ВМП. Показано, что пациенты, госпитализируемые с острым обструктивным пиелонефритом, на момент госпитализации не владеют информацией и не имеют адекватного представления о преимуществах и недостатках различных методов дренирования, по этой причине они не в состоянии сделать адекватный и самостоятельный выбор. Большинство пациентов предпочитают установку мочеточникового стента.

Выводы: пациенты с острым обструктивным пиелонефритом при поступлении в стационар не знают о методах дренирования лечения. У пациентов с острым обструктивным пиелонефритом такие методы дренирования ВМП как внутренний мочеточниковый стент и чрескожная пункционная нефростомия, являются одинаково эффективными, с минимальной частотой развития осложнений. Установка мочеточникового стента связана с более выраженным дискомфортом для пациента. Основываясь на данных проведенного нами мультивариантного анализа, определено, что ЧПНС может быть более эффективна у пожилых пациентов и у пациентов с более выраженной воспалительной реакцией. Разработанная нами статистическая модель может облегчить выбор метода дренирования верхних мочевых путей при остром обструктивном пиелонефрите.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

We have determined the causes of UUT obstruction, the number of peripheral blood leukocytes, body temperature and the size of the renal calyces and pelvis. The details and results of surgery procedures and the duration of hospitalization were considered. Based on the analysis of the data obtained, we have developed the following statistical model. The probability of choosing percutaneous puncture nephrostomy equals $1/(1+\exp(-A))$, where $A=0,334x(0$ for women, 1 for men) $+0,116x(\text{age})+0,2x(\text{pelvis size, mm})+0,264x(\text{calyces size, mm})+0,552x(\text{number of peripheral blood leukocytes at the moment of hospitalization})-23,931$. According to the ROC analysis, the accuracy of the model developed was 0.93 (1 is for the maximal effectiveness).

We have also analyzed the results of surveys of patients' preferences for the methods of UUT drainage. It has been shown that patients with acute obstructive pyelonephritis do not possess the necessary information and are unaware of the advantages and disadvantages of various methods of drainage at the moment of hospitalization. Therefore, they are unable to make rational and independent decisions. The majority of patients prefer ureteral stenting.

Results. Patients with acute obstructive pyelonephritis are not well informed of the methods of drainage at the moment of hospitalization. Internal ureteral stenting and percutaneous puncture nephrostomy are equally effective with minimal complications. Internal ureteral stenting is linked to discomfort in patients. According to the data obtained from multivariate data analysis, we have determined that percutaneous puncture nephrostomy may be more effective for elderly patients and for patients, who demonstrate more apparent inflammatory response. The statistical model developed may help to facilitate the choice of the method of the UUT drainage in patients with acute obstructive pyelonephritis.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012; 62, (1):160–165. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.052.
- Sammon JD, Ghani KR, Karakiewicz PI, Bhojani N, Ravi P, Sun M, et al. Temporal trends, practice patterns, and treatment outcomes for infected upper urinary tract stones in the United States. *Eur Urol* 2013; 64(1):85–92. doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.035.
- Preminger GM, Tiselius H-G, Assimos DG, Alken P, Colin Buck A, Gallucci M, et al. 2007 Guideline for the Management of Ureteral Calculi. *Eur Urol* 2007; 52(6):1610–1631. doi: 10.1016/j.eururo.2007.09.039.
- Pearle MS, Pierce HL, Miller GL, Summa JA, Mutz JM, Petty BA, et al. Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi. *J Urol* 1998; 160(4):1260–1264.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101(6):1644–1655.
- Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of Kidney Stones in the United States. *Eur Urol* 2012; 62(1):160–165. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.052.
- Lieske JC, Peña de la Vega LS, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibson CL, Ho K-L, et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int* 2006; 69(4):760–764. doi: 10.1038/sj.ki.5000150.
- Wagenlehner FME, Pilatz A, Weidner W. Urosepsis--from the view of the urologist. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38(Suppl):51–57. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.09.007.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. Springer Berlin Heidelberg, 2017; doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- Richter S, Ringel A, Shalev M, Nissenkorn I. The indwelling ureteric stent: a "friendly" procedure with unfriendly high morbidity. *BJU Int* 2000; 85(4):408–411.
- Joshi HB, Stainthorpe a, MacDonagh RP, Keeley FX, Timoney a G, Barry MJ. Indwelling ureteral stents: evaluation of symptoms, quality of life and utility. *J Urol* 2003; 169(3):1065–1069. doi: 10.1097/01.ju.0000048980.33855.90.
- Wah T, Weston M, Irving H. Percutaneous nephrostomy insertion: outcome data from a prospective multi-operator study at a UK training centre. *Clin Radiol* 2004; 59(3):255–261. doi: 10.1016/j.crad.2003.10.021.
- Mokhmalji H, Braun PM, Martinez Portillo FJ, Siegmund M, Alken P, Köhrmann KU. Percutaneous nephrostomy versus ureteral stents for diversion of hydronephrosis caused by stones: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2001; 165 (4):1088–1092. doi: 10.1097/00005392-200104000-00007.
- Goldsmith ZG, Oredein-Mccoy O, Gerber L, Baez LL, Sopko DR, Miller MJ, et al. Emergent ureteric stent vs percutaneous nephrostomy for obstructive urolithiasis with sepsis: Patterns of use and outcomes from a 15-year experience. *BJU Int* 2013; 112(2):122–128. doi: 10.1111/bju.12161.
- Joshi HB, Adams S, Obadeyi OO, Rao PN. Nephrostomy tube or "JJ" ureteric stent in ureteric obstruction: assessment of patient perspectives using quality-of-life survey and utility analysis. *Eur Urol* 2001; 39(6):695–701. doi: 52529.
- Малхасян В.А., Иванов В.Ю., Ходырева Л.А., Дударева А.А., Куприянов Ю.А., Редкович В.И., и др. Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с почечной коликой в урологических стационарах г. Москва. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(4):10-16
- Малхасян В.А., Иванов В.Ю., Ходырева Л.А., Дударева А.А., Куприянов Ю.А., Редкович В.И., и др. Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с острым обструктивным пиелонефритом в урологических стационарах г. Москвы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(4):26-30
- Hyams ES, Shah O. Malignant extrinsic ureteral obstruction: a survey of urologists and medical oncologists regarding treatment patterns and preferences. *Urology* 2008; 72(1):51–56. doi: 10.1016/j.urology.2008.01.046.
- Hsu L, Li H, Pucheril D, Hansen M, Littleton R, Peabody J, et al. Use of percutaneous nephrostomy and ureteral stenting in management of ureteral obstruction. *World J Nephrol* 2016; 5 (2):172–181. doi: 10.5527/wjn.v5.i2.172.
- Matlaga BR. How do we manage infected obstructed hydronephrosis? *Eur Urol* 2012; 64:2012–2013.

REFERENCES (16, 17)

- Malhasyan V.A., Ivanov V.Yu., Hodyireva L.A., Dudareva A.A., Kupriyanov Yu.A., Redkovich V.I., i dr. Analiz okazaniya spetsializirovannoy meditsinskoy pomoschi patsientam s pochechnoy kolikoy v urologicheskikh stacionarah g. Moskva. [Analysis of specialized medical care to patients with renal colic in Moscow urological hospitals]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016;(4):10-16. (In Russian)
- Malhasyan V.A., Ivanov V.Yu., Hodyireva L.A., Dudareva A.A., Kupriyanov Yu.A., Redkovich V.I., i dr. Analiz okazaniya spetsializirovannoy meditsinskoy pomoschi patsientam s ostrym obstruktivnym pielonefritom v urologicheskikh stacionarah g. Moskvyyi. [Analysis of specialized medical care to patients with acute obstructive pyelonephritis in Moscow urological hospitals]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016;(4):26-30. (In Russian)

*Первая скрипка
в дистанционном
образовании!*



Непрерывное профессиональное образование в урологии - UroEdu.ru



- Лекции ведущих российских и зарубежных лидеров
- Отсутствие затрат на проезд, проживание во время курса
- Возможность получить продолженное образование в любое удобное время, в удобном месте
- Получение документов установленного образца

Диагностические возможности фаллосцинтиграфии при васкулогенной эректильной дисфункции

А.Д. Каприн^{1,2}, А.А. Костин^{1,2}, Н.Г. Кульченко², Д.К. Фомин³, С.В. Попов¹, Д.П. Круглов², Ф.Ш. Мангутов⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

²Медицинский институт Российского университета дружбы народов

³Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России

⁴НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Сведения об авторах:

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, директор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии медицинского института РУДН, e-mail: info@mniioi.ru

Kaprin A.D. – Dr. Sc., professor, member of the Russian Academy of Sciences, General Director of FSBI "NMRRC" of the Ministry of Health of Russia; Director of P.A. Herzen MSROI – branch FGBI "NMRRC" of Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Urology and Surgical Nephrology of RUFPP; e-mail: info@mniioi.ru

Костин А.А. – д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, онкологии, радиологии ФПК медицинского института РУДН, e-mail: info@mniioi.ru

Kostin A.A. – Dr. Sc., professor, the first deputy of the General Director of FSBI "NMRRC" of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Urology, oncology, radiology of RUFPP; e-mail: info@mniioi.ru

Кульченко Н.Г. – к.м.н., врач уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии медицинского института РУДН, e-mail: kle-kni@mail.ru,

Kulchenko N.G. – PhD, urologist, ultrasound diagnostician, senior lecturer of the Department of Histology, Cytology and Embryology of Medical Institute of RUFPP; e-mail: kle-kni@mail.ru,

Фомин Д.К. – д.м.н., профессор, руководитель отдела ядерной и радиационной медицины ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России

Fomin D.K. – Dr.Sc., professor, Head of the Department of Nuclear and Radiation Medicine of the Russian Research Center for Roentgenoradiology of the Ministry of Health of Russia

Попов С.В. – к.м.н., врач-уролог, заведующий отделом анализа деятельности и перспективных программ развития ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: servit77@yandex.ru

Popov S.V. – PhD, urologist, the head of the department for analysis of activities and future development programs of the of FSBI "NMRRC" of the Ministry of Health of Russia, e-mail: servit77@yandex.ru

Круглов Д.П. – доцент кафедры урологии, онкологии, радиологии ФПК медицинского института РУДН, e-mail: info@mniioi.ru

Kruglov D.P. – associate Professor of the Department of Urology, Oncology, Radiology of FPD of the Medical Institute of RUFPP, e-mail: info@mniioi.ru

Мангутов Ф.Ш. – м.н.с. отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» им. П.А. Герцена, e-mail: faridv7@gmail.com.

Mangutov F.Sh. – Junior Researcher of Department of Andrology and Human Reproduction of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation e-mail: faridv7@gmail.com.

Эректильная дисфункция (ЭД) по данным различных авторов отмечается примерно у 30% мужчин в возрасте до 40 лет и, постепенно увеличиваясь с возрастом, достигает 50% и больше в возрастной категории мужчин после 50 лет, при этом 35% из них имеют среднюю и тяжелую степени нарушения эрекции [1-3]. Органическая ЭД зачастую возникает вследствие сосудистых нарушений и существенное значение в развитии такой ЭД принадлежит эндотелиальной дисфункции.

На сегодняшний день существует много различных способов диагностики васкулогенной ЭД: кавернозография, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография, магнито-резонансная томография полового члена и др. [4-7].

Наиболее распространенным методом диагностики ЭД является

ультразвуковая доплерография полового члена. Этот метод доступен, дешев, малоинвазивен, но, по мнению многих авторов, весьма субъективен: не существует единого стандарта выполнения процедуры, недостаточно выражена пиковая систолическая скорость кровотока в артериях на ранних стадиях заболевания, сложно оценить скорость кровотока во всем органе, поскольку измерения производят в специфичных сегментах отдельного сосуда в определенных точках [8-10]. Исследователи демонстрируют различную достоверность ультразвукового исследования полового члена. Например, чувствительность пенильной доплерографии при недостаточности артериального притока полового члена составляет 85-100%, но специфичность – лишь 50-70%, а при недостаточности веноокклюзивного механизма ЭД чувствительность равна 90%, специфичность – 70% [5].

Другие методы диагностики васкулогенной ЭД (кавернозография, компьютерная томография, магнито-резонансная томография) авторы предлагают использовать в качестве второго этапа исследования после УЗИ, при этом для визуализации сосудов полового члена требуется интракавернозное введение контрастного вещества. Такой подход к диагностике ЭД обладает высокой инвазивностью, и нередко сопровождается осложнениями: кровотечением, образованием гематомы мягких тканей полового члена, склерозом кавернозных тел [6,11,12].

В отечественной литературе представлены единичные публикации, посвященные диагностике васкулогенной ЭД, в которых авторы ставят своей целью не только оценку кровоснабжения полового члена, но и достижение максимальной безопасности введения конт-

растного вещества. Так, например, российские урологи при васкулогенной ЭД использовали мульти-спиральную компьютерную томографию с болюсным внутривенным введением контрастного вещества (омнипак 350 мг йода/мл) с целью визуализации сосудистых структур полового члена, которые анатомически «глубоко» расположены, а также для оценки их объемного и пространственного взаимоотношения [13]. При данной методике удается оценить кровоток одновременно в нескольких анатомических областях: малом тазу, половом члене и органах мошонки, что позволяет визуализировать венозные соустья между половым членом и яичком, а именно между глубокими пенильными венами и веной семявыбрасывающего протока, и между глубокой дорзальной веной и венами простатовезикального сплетения. К сожалению, несмотря на стремление исследователей достигнуть снижения инвазивности, такой вид исследования не лишен ряда недостатков: наличие лучевой нагрузки, дороговизна, короткий период артериальной и венозной сосудистой фазы после введения контраста. Поэтому авторам в большей степени удалось оценить магистральные сосуды полового члена, нежели микроциркуляторного русла.

Таким образом, в настоящее время поиск дополнительных методов диагностики ЭД в современной андрологической практике продолжается и является актуальным.

Цель исследования: улучшить результаты диагностики эректильной дисфункции с помощью использования малоинвазивного метода – фаллосцинтиграфии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 88 мужчин в возрасте от 48 до 62 лет (средний возраст составил 55 ± 6 лет). Все пациенты предъявляли жалобы на нарушение эрекции. Все больные заполняли опросники МИЭФ (меж-

дународный индекс эректильной функции) и AMS – Aging Male Screening (опросник возрастных симптомов).

В исследование были включены пациенты с ЭД, имеющие суммарный балл выраженности ЭД по шкале МИЭФ меньше 22. Из исследования были исключены больные с гормональными, инфекционными, генетическими, онкологическими заболеваниями, приводящие к нарушению эрекции. Всем пациентам в качестве диагностического критерия ЭД выполняли УЗИ полового члена и фаллосцинтиграфию. УЗИ сосудов полового члена проводили на аппарате Logiq 9 ExpertGE с применением линейного датчика 7 МГц с использованием серошкального В-режима, цветового и доплеровского сканирования. При УЗИ оценивали скоростные показатели (V_{max}), индекс периферического сопротивления (RI). Вначале проводили УЗИ полового члена в покое, затем на фоне фармакологически индуцированной эрекции (интракавернозное введение алпростадилла 20 мкг).

Фаллосцинтиграфию (ФСГ) выполняли для дополнительного поиска причин нарушения эректильной функции и визуализации микроциркуляторного русла кавернозных тел.

Фаллосцинтиграфия проводилась с помощью однофотонного эмиссионного томографа. Перфузионная сцинтиграфия полового члена включает динамическую запись прохождения болюса индикатора с получением серии статических изображений. В поле зрения гамма-камеры включалась область от пупка до проксимальной трети бедер. За 20 минут до начала исследования вводили внутривенно неактивный раствор из набора для приготовления радиофармпрепарата «Tc-99m – пирфотех» с целью получения метки *in vivo* эритроцитов. Начало записи производилось одновременно с болюсной внутривенной инъекцией $99mTc$ пертехнетата, получали серию изображений

60 кадров со скоростью 1 кадр в секунду и 20 кадров в одну минуту с разрешением 64×64 . Далее проводилась фаллосцинтиграфия на фоне фармакологической стимуляции эрекции (силденафил 50 мг) на 60-й минуте от приема препарата, с повторным получением изображений в течение 20-60 минут.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием электронных таблиц “EXCEL” и программы “STATISTICA 6.0”. Оценку достоверности различий между количественными показателями выполняли с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.


РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все обследованные пациенты ($n=88$) предъявляли жалобы на снижение качества и уменьшение количества спонтанных эрекции, медленное увеличение напряжения (тумесценции) полового члена во время полового акта.

Результаты анализа опросника МИЭФ демонстрировали, что в исследуемой группе было 12 (13,6%) больных с тяжелой степенью ЭД, 19 (21,5%) – с умеренной, 28 (31,8%) с умеренно-легкой степенью, 31 (23,8%) – с легкой степенью.

При анализе данных, которые были получены с помощью анкеты AMS у пациентов сумма баллов была ниже 26. Таким образом, в исследование не были включены пациенты с признаками гормональных нарушений (возрастной гипогонадизм).

При ультразвуковом исследовании полового члена не было выявлено специфических изменений структуры и эхогенности белочной оболочки и кавернозных тел в В-режиме.

По данным УЗИ полового члена у 50 (56,8%) исследуемых мужчин зафиксированы признаки ЭД. Из них артериогенная ЭД выявлена у 21 (23,6%) человека, 

веноокклюзивная – у 17 (19,3%), смешанная у 10 (11,3%). У 38 (43,2%) пациентов не зафиксированы какие-либо структурные изменения при фармакодуплерографии полового члена. В таблице 1 представлены ультразвуковые показатели кровотока в половом члене на фоне фармакологически индуцированной эрекции у всех исследованных больных.

Проведенные расчеты чувствительности и специфичности дуплерографии сосудов полового члена

на демонстрируют, что данный вид исследования имеет удовлетворительную чувствительность (78,9%) и невысокую специфичность (60%) при визуализации тех или иных сосудистых нарушений у пациентов с васкулогенной ЭД.

С целью дополнительного поиска причин нарушения кровоснабжения полового члена, всем пациентам было проведено радиоизотопное исследование – фаллосцинтиграфия. Результаты фаллосцинти-

графии показали, что у 12 мужчин (13,6%) патологических изменений при радиоизотопном исследовании не выявлено: на кривой наружной подвздошной артерии прослеживался четкий артериальный сегмент; время артерио-органного транзита составляло 4 секунды (своевременное); артериальный и венозный сегменты определялись четко; на интегральной кривой определялся выраженный восходящий сегмент, с сохраненными фазовыми колебаниями без четко выраженных нисходящих сегментов; на кривых, полученных в течение 20-60 минут после стимуляции, отмечено увеличение активности накопления радиофармпрепарата более, чем в 2 раза, в течение 20-32 минут (рис. 1А). Так как у 8 (9,1%) пациентов органических изменений выявлено не было, то нарушение эректильной функции было расценено как психогенное. Остальным 4 (4,5%) пациентам было предложено хирургическое лечение.

У 27 (30,6%) человек при фаллосцинтиграфии была выявлена артериальная ЭД. На скинтиграммах у этих пациентов отмечено нарушение кровоснабжения зоны интереса в виде замедления артерио-органного транзита до 14,5 секунд, сглаживание восходящего сегмента и смещение артериального пика к окончанию первой минуты (рис. 1 Б).

У 21 (23,9%) пациента выявлена веноокклюзивная ЭД. На скинтиграммах у этих пациентов зарегистрировано ускоренное время артерио-органного транзита (норма 3-7 сек), на интегральной кривой определялся пологий восходящий сегмент, лишенный характерных фазовых венозных колебаний, с наличием удлиненного нисходящего сегмента (рис. 1В).

У 28 (31,9%) человека зафиксировано нарушение микроциркуляции в кавернозных телах полового члена. На скинтиграммах этих мужчин определен своевременный артерио-органный транзит контраста (3 сек), отсутствие типичных

Таблица 1. Ультразвуковые показатели кровотока в половом члене на фоне фармакологически индуцированной эрекции у больных с ЭД

		M±m
Кавернозная артерия	Максимальная скорость кровотока V max (см/с)	23±2,1
	Индекс резистентности (RI)	0,8±0,01
	Пульсационный индекс (PI)	6,8±0,09
Дорзальная артерия	Максимальная скорость кровотока V max (см/с)	27±1,2
	Индекс резистентности (RI)	0,9±0,03
	Пульсационный индекс (PI)	7,0±0,2
Глубокая дорзальная вена	Максимальная скорость кровотока V max (см/с)	9±2,7
	Конечная диастолическая скорость кровотока Ed (см/с)	10±3,7
	Индекс резистентности (RI)	0,6±0,12
	Пульсационный индекс (PI)	2,7±0,11

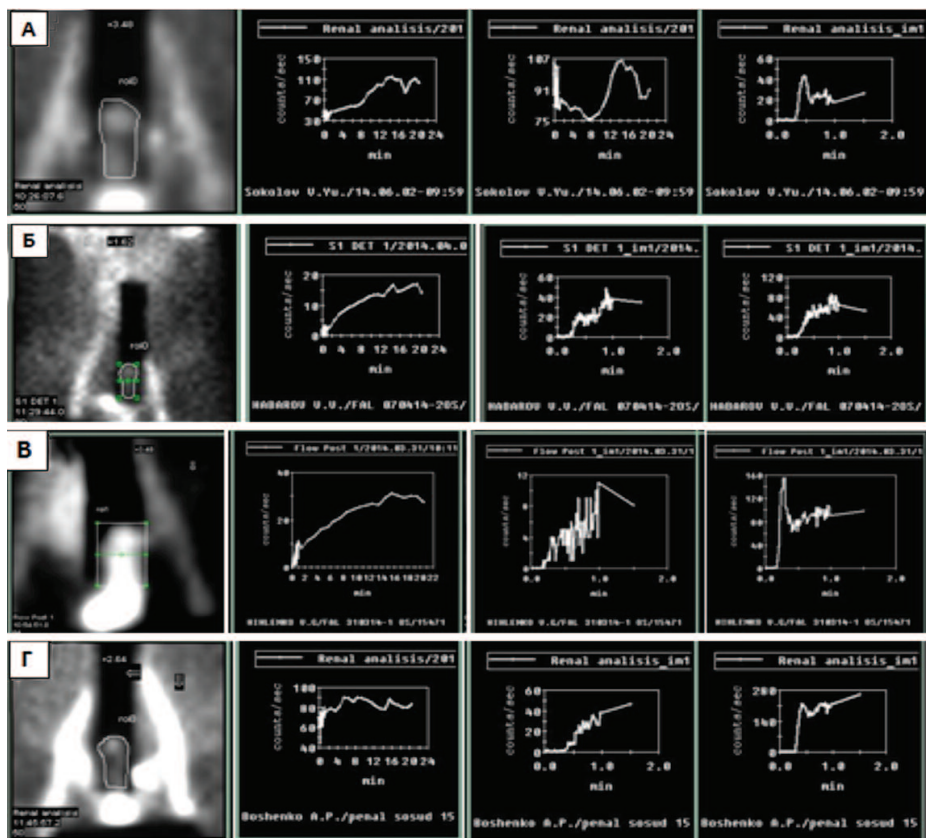


Рис. 1. Результаты фаллосцинтиграфии при васкулогенной эректильной дисфункции:

- А – ФСГ у здоровых пациентов
- Б – ФСГ при артериальной недостаточности
- В – ФСГ при венозной недостаточности
- Г – ФСГ при нарушении микроциркуляции

фазовых колебаний на интегральной кривой, т.е. выраженный восходящий сегмент, со сглаженными фазовыми колебаниями без четких нисходящих сегментов (рис. 1Г).

4 (4,5%) больным, которых продолжало беспокоить нарушение качества эрекции и у которых не было реакции на фармакологическую стимуляцию, было рекомендовано хирургическое лечение – фаллопротезирование.

Проведенные расчеты чувствительности и специфичности фаллосцинтиграфии демонстрируют, что данный вид исследования имеет высокую чувствительность (87,5 %) и специфичность (80%) при визуализации различных форм васкулогенной ЭД.

Следовательно, фаллосцинтиграфия зарекомендовала себя в качестве метода диагностики нарушений эректильной функции, позволяющего достоверно определять

различные нарушения кровотока как в магистральных сосудах, так и в микроциркуляторном русле кавернозных тел полового члена.

ВЫВОДЫ

С помощью радиоизотопного метода исследования можно получить не только сведения о функционально-структурном состоянии органов мошонки, но и оригинальную диагностическую информацию о микроциркуляторном русле полового члена. У 27(30,6%) человек при фаллосцинтиграфии была выявлена артериальная ЭД. На скинтиграммах у этих пациентов отмечено нарушение кровоснабжения зоны интереса в виде замедления артерио-органного транзита. У 21(23,9%) пациента выявлена веноокклюзивная ЭД, при этом на скинтиграммах зарегистрировано ускоренное время артерио-органного транзита. У 28(31,9%)

человек зафиксировано нарушение микроциркуляции в кавернозных телах полового члена.

Проведенные расчеты чувствительности и специфичности фаллосцинтиграфии демонстрируют, что данный вид исследования имеет высокую чувствительность (87,5 %) и специфичность (80%) при визуализации различных форм васкулогенной ЭД.

Фаллосцинтиграфия зарекомендовала себя в качестве современного метода диагностики нарушений эректильной функции, позволяющего определять различные нарушения кровотока как в магистральных сосудах, так и в микроциркуляторном русле кавернозных тел полового члена.

Таким образом, в результате проведенного исследования показаны возможности применения фаллосцинтиграфии у больных с ненарушенным, по данным ультрасонографии, кровоснабжением полового члена. ■

Ключевые слова: эректильная дисфункция, диагностика, фаллосцинтиграфия.

Key words: erectile dysfunction, diagnostics, penile scintigraphy.

Резюме:

Введение. Эректильная дисфункция (ЭД) – это постоянная или периодическая неспособность достижения и/или поддержания эрекции, достаточной для проведения полового акта. Органическая ЭД зачастую возникает вследствие сосудистых нарушений. Существенное значение в развитии ЭД принадлежит эндотелиальной дисфункции. Нарушение кровотока в сосудах может манифестировать ЭД, а также атеросклерозом коронарных артерий. Васкулогенная ЭД зачастую обуславливает необходимость комплексной, расширенной диагностики с привлечением не только ультразвуковой доплерографии, но и возможно других методов лучевой диагностики.

Цель исследования: улучшить результаты диагностики ЭД с помощью использования малоинвазивного метода – фаллосцинтиграфии.

Материалы и методы. Нами было обследовано 88 мужчин, с жалобами на нарушения эрекции, средний возраст был 55±6 лет. Все больные заполняли опросники МИЭФ (международный индекс эректильной функции) и AMS – Aging Male Screening (опросник возрастных симптомов). Пациентам также выполняли УЗИ полового члена и фаллосцинтиграфию.

Результаты. По данным ультразвукового исследования полового члена у 50 (56,8%) пациентов зафиксированы признаки ЭД. Из них артериальная недостаточность сосудов полового члена выявлена у 21 (23,6%) человека, веноокклюзивная ЭД у 17 (19,3,5%) больных, смешанная ЭД у 10 (11,3%). У 38 (43,2%) пациентов не зафиксированы какие-либо структурные изменения при фармакодоплерографии полового члена.

Summary:

Diagnostic capabilities of penile scintigraphy in patients with vasculogenic erectile dysfunction

A.D. Kaprin, A.A. Kostin, N.G. Kulchenko, D.K. Fomin, S.V. Popov, D.P. Kruglov, F.Sh. Mangutov

Introduction. Erectile dysfunction (ED) is a constant or periodic inability of maintaining or achieving erection, sufficient enough for having sexual intercourse. Organic ED usually arises due to vascular disorders. Endothelial dysfunction has considerable significance in the development of ED. The impairment of blood flow, as well atherosclerosis of coronary arteries, may trigger ED. Vasculogenic ED usually accounts for the necessity of complex, extended diagnostics with the use of not only Doppler ultrasound, but maybe other methods of radiodiagnostics.

The aim of the study was to improve the efficiency of ED diagnostics with the use of penile scintigraphy, a minimally invasive method

Materials and methods. We examined 88 male patients with complaints of erection disorders, who were 55±6 years old. All patients filled the International Index of Erectile Function (IIEF) and the Aging Male Screening (AMS) questionnaires. The also underwent penile ultrasonography and penile scintigraphy.

Results. According to the data obtained from penile ultrasonography, 50 patients (56.8%) demonstrated the signs of ED. Penile arterial insufficiency was found in 21 patients (23.6%), venoocclusive ED was found in 17 patients (19.3%) and mixed ED – in 10 patients (11.3%). 38 patients (43.2%) did not demon-

Результаты фаллосцинтиграфии показали, что у 12 мужчин (13,6%) патологических изменений при радиоизотопном исследовании не выявлено, поэтому ЭД у них определена как психогенная. У 27 (30,6%) человек при фаллосцинтиграфии была выявлена артериальная ЭД, у 21 (23,9%) – веноокклюзивная ЭД, у 28 (31,9%) отмечено нарушение микроциркуляции в кавернозных телах полового члена.

Выводы. Фаллосцинтиграфия продемонстрировала высокую чувствительность (87,5%) и специфичность (80%) по сравнению с УЗИ (78,9% и 60% соответственно) в диагностике нарушений микроциркуляции кавернозных тел полового члена.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

strate any structural changes, according to the results of penile pharmacodopplerography.

No pathological changes were found in 12 men (13.6%), according to the results of radioisotope penile scintigraphy, so that ED was denoted as psychogenic in those cases. Arterial ED was found in 27 patients (30.6%), venoocclusive ED – in 21 patients (23.9%). 28 patients (31.9%) demonstrated the impairment of microcirculation in the cavernous bodies.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахвледяни Н.Д., Алленов С.Н., Матюхов И.П., Инояттов Ж.Ш. Эректильная дисфункция: современное состояние проблемы. *Медицинский совет* 2015;(2):28-32
2. Glina S, Cohen DJ, Vieira M. Diagnosis of erectile dysfunction. *Curr Opin Psychiatry* 2014;27(6):394-399. URL: <https://doi.org/10.1097/ycp.0000000000000097>
3. Leonardi R, Alemanni M. The management of erectile dysfunction: innovations and future perspectives. *Arch Ital Urol Androl* 2011;83(1):60-62.
4. Баев А.А., Громов А.И., Кульченко Н.Г. Лучевая диагностика и терапия в урологии [под ред. Громова А.И., Буйлова В.М.]. М. ГОЭТАР-Медиа 2011. 542 с.
5. Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Будылев С.А., Кривцова Е.В. Эректильная дисфункция: повторение и заметки. *Медицинский совет* 2011;(1-2):30-34.
6. Мустафина В.И., Гурьев Э.Н. Возможности ультразвуковой диагностики артериальной эректильной дисфункции у мужчин. *Медицинский вестник Башкортостана* 2012;(7):45-49
7. Амосов А.В., Петровский Н.В., Демидко Ю.Л., Байдувалиев А.М. Индивидуальный подбор дозы силденафила в лечении эректильной дисфункции. *РМЖ. Фармакотерапия* 2014;(17):1292-1297
8. Caretta N, Palego P, Schipilliti M, Ferlin A, Di Mambro A, Foresta C. Cavernous artery intima-media thickness: a new parameter in the diagnosis of vascular erectile dysfunction. *J Sex Med* 2009;6(4):1117-1126 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01112.x>
9. Hsiao W, Shrewsbury AB, Moses KA, Pham D, Ritenour CW. Longer time to peak flow predicts better arterial flow parameters on penile Doppler ultrasound. *Urology* 2010;75(1):112-116. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.05.102>
10. Yildirim D, Bozkurt IH, Gurses B, Cirakoglu A. A new parameter in the diagnosis of vascular erectile dysfunction with penile Doppler ultrasound: cavernous artery ondulation index. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(10):1382-1388
11. Курбатов Д.Г., Щетинин В.В., Китаев С.В. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике и лечении васкулогенной эректильной дисфункции. *Медицинская визуализация* 2005;(4):120-127.
12. Михайлов М.К., Лобкарев О.А., Прокопьев Я.В. Распространенность и структура эректильной дисфункции и роль динамической кавернозографии в ее диагностике. *Общественное здоровье и здравоохранение* 2008;(1):94-98.
13. Ефремов Е.А., Жуков О.Б., Щербинин С.Н., Мельник Я.И., Красняк С.С., Симаков В.В., Ульбашев А.М. Динамическая компьютерная кавернозография в диагностике веноокклюзивной эректильной дисфункции. *Новое в урологии* 2012;(4):4-11.

REFERENCES (1, 4, 5-7, 11-13)

1. Ahvlediani N.D., Allenov S.N., Matuhov I.P., Inojatov Zh.Sh. Ehrekitil'naya disfunkciya: sovremennoe sostojanie problem. [Erectile dysfunction: current status of problems]. *Medicinskij sovet* 2015;(2):28-32. (in Russian)
4. Baev A.A., Gromov A.I., Kul'chenko N.G. Luchevaya diagnostika i terapiya v urologii [Radiation diagnostics and therapy in urology]. M. GOETAR-Media. [Gromov A.I., Bujlov V.M. editors], 2011. 542 p. (in Russian)
5. Vertkin A.L., Morgunov L.Ju., Budylev S.A., Krivcova E.V. Ehrekitil'naya disfunkciya: povtorenie i zametki [Erectile dysfunction: review and notes] *Medicinskij sovet* 2011;(1-2):30-34. (in Russian)
6. Mustafina V.I., Gur'ev E.N. Vozmozhnosti ul'trazvukovoy diagnostiki arterial'noy ehrekitil'noy disfunkcii u muzhchin [Ultrasound diagnosis of arterial erectile dysfunction in men]. *Medicinskij vestnik Bashkortostana* 2012;5(7):45-49. (in Russian)
7. Amosov A.V., Petrovskij N.V., Demidko Ju.L., Bayduvaliev A.M. Individual'nyy podbor dozy sildenafilila v lechenii ehrekitil'noy disfunkcii [Individual selection of doses of sildenafil in treatment of erectile dysfunction]. *RMZh. Farmakoterapiya*. 2014;(17):1292-1297 (in Russian)
11. Kurbatov D.G., Shhetinin V.V., Kitaev S.V. Rol' magnitno-rezonansnoy tomografii v diagnostike i lechenii vaskulogennoy ehrekitil'noy disfunkcii [The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and treatment of vasculogenic erectile dysfunction]. *Medicinskaja vizualizacija* 2005;(4):120-127. (in Russian)
12. Mihaylov M.K., Lobkarev O.A., Prokopev Ya.V. Rasprostranennost i struktura erekitil'noy disfunktsii i rol dinamicheskoy kaverno-zografii v ee diagnostike. [The prevalence and structure of erectile dysfunction and the role of dynamic cavernosography in the diagnosis]. *Obschestvennoe zdorove i zdavoohranenie* 2008;(1):94-98. (in Russian)
13. Efremov E.A., Zhukov O.B., Shherbinin S.N., Melnik Ya.I., Krasnyak S.S., Simakov V.V., et al. Dinamicheskaya kompyuternaya kaverno-zografiya v diagnostike venookklyuzivnoy ehrekitil'noy disfunktsii. [Dynamic computer cavernosography in the diagnosis venoocclusive erectile dysfunction]. *Novoe v urologii* 2012;(4):4-11. (in Russian)



Обновленная версия Uro.TV работает не только на компьютерах и ноутбуках, но также на мобильных устройствах, включая iPhone и iPad!

Метаболический синдром: влияние на прогрессирование ДГПЖ, симптомов нижних мочевых путей и эффективность терапии ДГПЖ (обзор литературы)

В.И. Кирпатовский, О.С. Чочуев, О.Н. Надточий, Е.В. Фролова, А.В. Казаченко, А.В. Сивков
 НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Сведения об авторах:

Кирпатовский В.И. – д.м.н., профессор, зав. отд. экспериментальной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
 Kirpatovskiy V.I. – Dr. Sc., professor, head of the experimental urology department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.

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

Chochuev O.S. – graduate student of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.

Надточий О.Н. – канд. мед. наук, ст. н. сопр. отдела экспериментального моделирования урологических заболеваний НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал НМИРЦ МЗ РФ

Nadtochiy O.N. – PhD, Researcher of the experimental urology department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.

Фролова Е.В. – ст. н. сопр. Всероссийского института научной и научно-технической информации РАН

Frolova E.V. – researcher of Institute of Scientific and Scientific and Technical Information RAS

Казаченко А.В. – доктор мед. наук, зам директора НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал НМИРЦ МЗ РФ

Kazachenko A.V. – Dr. Sc., Deputy director of clinical work – chief doctor of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: uroinfo@yandex.ru

Sivkov A.V. – PhD, assistant director of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail: uroinfo@yandex.ru

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) поражает более 50% мужского населения старше 60 лет. Заболевание диагностируют у большинства мужчин старше 80 лет. Оно является основной причиной обструктивных и ирритативных расстройств мочеиспускания. По данным J.K.T. Wei и соавт. в США ДГПЖ диагностируют у 70% мужчин в возрасте 60-69 лет и у 80% в возрасте старше 70 лет [1]. В России заболеваемость ДГПЖ с начала века возросла в 1,5 раза, составив к 2009 году 2221,5 случаев на 100 000 взрослого мужского населения. К 2012 году этот показатель возрос до 2489,4 [2].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что на динамику роста предстательной железы (ПЖ) и развитие симптомов нарушения функций нижних мочевых путей (СНМП) влияет комплекс изменений состояния организма и его метаболизма, входящих по современным представлениям в понятие «метаболический синдром» (МС), таких как артериальная гипертензия, гипергликемия, гиперинсулинемия,

абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности [3-7]. Как и ДГПЖ частота развития МС увеличивается с возрастом [8].

Впервые связь МС и его отдельных компонентов с выраженностью инфравезикальной обструкции и СНМП при ДГПЖ была установлена J. Hammarsten и соавт. [9]. Позднее появилось большое число работ, подтверждающих эту взаимосвязь и изучающих особенности развития ДГПЖ у мужчин с МС [10-13].

ВЛИЯНИЕ МС НА ПРОГРЕССИЮ ДГПЖ И СНМП

Многими исследованиями установлена прямая связь между наличием МС и частотой выявления ДГПЖ, а также с выраженностью СНМП [7,14,15]. При сопоставлении частоты наличия МС у больных ДГПЖ и без этого заболевания в популяции мужчин Великобритании J.R. DiBello и соавт. выявили наличие МС у 26,5% больных с ДГПЖ, тогда как у мужчин без клинических

проявлений этого заболевания МС выявляли в 20,9% [16]. При этом аналогичная зависимость обнаружена и в отношении отдельных компонентов МС. Риск прогрессии ДГПЖ был выше на 37% при наличии МС, чем без него.

В другом исследовании, проведенном в Польше, также было отмечено более частое выявление МС у больных ДГПЖ, по сравнению с мужчинами того же возраста, не имеющих ДГПЖ (60,3% по сравнению с 46,1%) [12]. Более высокая выявляемость ДГПЖ сохранялась в группах больных с гипергликемией, повышенным уровнем общего холестерина, а также при наличии гипертонии. Авторы делают вывод, что метаболические нарушения могут ускорять необходимость в проведении хирургического лечения больных ДГПЖ и для профилактики этого необходимо назначать терапию, корригирующую эти нарушения.

У больных с ДГПЖ на фоне МС регистрируют более быстрое увеличение массы ПЖ, по сравнению с популяцией мужчин, с ДГПЖ без МС – на 0,55-0,68 см³/в год при до-

стоверности различия $p < 0,001$ [17,18]. По данным S. Loeb и соавт. у пациентов старше 65 лет с исходно большими размерами ПЖ ее рост практически в 2 раза превышал рост железы при ее исходно небольших размерах ($2 \text{ см}^3/\text{год}$ по сравнению с $1 \text{ см}^3/\text{год}$) [19]. Соответственно средние значения массы ПЖ в сопоставимых по возрасту группах мужчин по данным ряда авторов оказались достоверно выше при сопутствующем МС: у мужчин с МС масса железы была на $5,27-9,27 \text{ см}^3$ больше, чем у мужчин с ДГПЖ без МС. В тоже время различия по уровню ПСА плазмы крови были минимальными: при наличии МС они были выше в среднем на $0,15-0,32 \text{ нг/мл}$ при пограничных значениях достоверности различий ($p=0,056$) [20]. При этом в азиатской популяции больных при наличии МС уровень ПСА был достоверно выше (на $0,53 \text{ нг/мл}$), чем у больных без МС [14,17,18], тогда как у европейцев различия практически отсутствовали [21,22].

S. Zhao и соавт. провели анализ влияния различных факторов, входящих в симптомокомплекс «метаболический синдром», в отношении прогрессии ДГПЖ у 530 мужчин среднего возраста [23]. Согласно приведенным ими данным, больные с МС в среднем были моложе, у них был более низкий уровень тестостерона (но в пределах возрастной нормы), повышенные значения индекса массы тела, окружности живота, среднего и диастолического артериального давления, а также уровня триглицеридов крови при сниженных значениях холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП). У больных с МС выявляли достоверно больший объем ПЖ ($32,6$ по сравнению с $23,9 \text{ см}^3$) и концентрации ПСА в крови ($1,16$ и $0,50 \text{ нг/мл}$), а также более выраженные СНМП, оцененные по IPSS. При этом в группе с МС было значительно больше больных с числом баллов от 20 до 35 ($14,5\%$ по сравнению с $0,6\%$ в контрольной группе). Различия касались, преимущественно,

выраженности обструктивной симптоматики, тогда как выраженность симптомов накопления в обеих группах оказалась примерно одинаковой. В соответствии с этим, у больных с МС отмечали более низкие значения максимальной объемной скорости потока мочи (Q_{max}) и более значительный остаточный объем мочи. Схожую зависимость выявили J. Hammarsten и соавт. и S.E. Dahle и соавт. [3,24], установившие взаимосвязь между наличием гиперинсулинемии и скоростью увеличения массы ПЖ у больных с МС.

При сравнении влияния МС на развитие ДГПЖ у мужчин различных возрастных групп J.H. Rap и соавт. установили, что у мужчин с МС объем ПЖ и скорость ее увеличения с возрастом достоверно превышает эти значения у мужчин без МС (объем ПЖ – $69,01$ и $57,26 \text{ см}^3$, скорость роста – $1,92$ и $1,23 \text{ см}^3/\text{год}$) [17]. Такая закономерность сохраняется во всех анализируемых возрастных подгруппах (до 60 лет, 60-70 лет, 70-80 лет и 80-90 лет).

В исследовании, проведенном на российской популяции мужчин, сравнивали состояние ПЖ и параметры уродинамики у больных с ДГПЖ с ожирением (1-я группа), с ожирением в сочетании с инсулинорезистентностью (2-я группа) и с ожирением, инсулинорезистентностью и андрогенной недостаточностью (3-я группа). Авторы установили, что у больных 1-й группы имеется достоверная позитивная корреляция между окружностью живота и объемом ПЖ, а также негативная корреляция между окружностью живота и уровнем тестостерона плазмы крови. У мужчин 2-й группы обнаружили позитивную корреляцию между окружностью живота и уровнем инсулина крови. В 3-й группе выявлены наибольшие размеры ПЖ и остаточной мочи по сравнению с другими группами. Авторы делают вывод, что такие компоненты МС, как ожирение, инсулинорезистентность и андрогенная недостаточность ускоряют клиническое течение ДГПЖ, и их

действие может реализовываться как самостоятельно, так и совместно, что вызывает наиболее негативный эффект [11].

Если в отношении влияния МС на рост ПЖ существенных разногласий не имеется, то в отношении влияния МС на выраженность СНМП и состояние мочеиспускания данные разнятся. Одни авторы отмечают более высокие баллы IPSS у больных с ДГПЖ и МС [6,25], а другие достоверных различий не выявляют [26].

В систематическом обзоре, включающим 8 приемлемых исследований, проведенном M. Gacci и соавт., установлено влияние МС только на объем ПЖ, тогда как в отношении выраженности СНМП четкой зависимости не обнаружено [22]. По данным Z. Yin и соавт. наличие МС связано с ухудшением обструктивных симптомов, но не влияет на такие факторы прогрессии ДГПЖ, как уровень ПСА и Q_{max} [15]. C. De Nunzio и соавт. не выявили достоверного влияния МС на выраженность СНМП, оцененную по общему количеству баллов IPSS, а также на выраженность обструктивной симптоматики, но обнаружили негативное влияние МС на выраженность симптомов накопления у больных с повышенным индексом массы тела и увеличенной окружностью живота, то есть, при наличии центрального ожирения [21]. В аналогичном исследовании, проведенном в Австралии, S.A. Martin и соавт. также выявили взаимосвязь между степенью увеличения массы абдоминального жира и выраженностью симптомов накопления, но не обнаружили взаимосвязи дисфункции мочеиспускания с индексом массы тела. Они также установили негативное влияние сниженной концентрации ХЛПВП [27].

O. Telli и соавт. на основании частоты выявления МС в группах больных ДГПЖ с незначительно выраженными ($0-7$ баллов IPSS), умеренно выраженными ($8-20$ баллов) и сильно выраженными (более 20 баллов) СНМП и частотой выявления у них МС не выявили различий между

этими группами. Также не отмечено различий по частоте выявления таких компонентов МС, как уровень холестерина, глюкозы натощак, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов [28].

По данным мета-анализа, проведенного M. Gacci и соавт. у больных с МС выявляют достоверно более значительные размеры ПЖ по сравнению с больными без МС ($+1,9 \text{ см}^3$), однако не выявляется различий по IPSS и ирритативному домену [22]. J.G. Pap и соавт. сообщили о более негативном влиянии на качество жизни QoI в шкале IPSS у больных с МС ($4,94 \pm 1,06$) по сравнению с пациентами без МС ($3,31 \pm 0,95$, $p < 0,001$) [17], хотя DeNunzio и соавт. не выявил достоверных различий по этому показателю [21]. По данным урофлоуметрии максимальные значения потока мочи (Q_{\max}) у больных с ДГПЖ при наличии МС и без него достоверно не различались [14,17,22].

S. Zhao и соавт. [23] оценили влияние МС на факторы прогрессии клинического течения ДГПЖ и выявили увеличение доли больных с наличием таких факторов прогрессии, как объем ПЖ более 31 см^3 , объем остаточной мочи более 39 мл, Q_{\max} менее $10,6 \text{ мл/сек}$ при наличии МС. Кроме того, по данным этих авторов выявление МС положительно коррелировало с выраженностью СНМП, в большей степени обструктивного домена. Отдельные компоненты МС при этом являлись независимыми факторами риска прогрессирования СНМП. Аналогичные результаты получили H. Kwon и соавт. [29], обследовав 778 мужчин с IPSS более 7 баллов, используя такие же критерии риска прогрессии ДГПЖ. Они выявили достоверное увеличение риска прогрессии заболевания у пациентов с МС как в общей группе обследованных мужчин, так и в подгруппах с разным возрастом и уровнем тестостерона крови.

Возможным фактором, влияющим на состояние мочеиспускания у мужчин с ДГПЖ и МС является их этническая принадлежность, о чем

свидетельствуют различия в эпидемиологических исследованиях, проведенных в азиатской и европейской популяциях мужчин. При ретроспективном сравнительном исследовании, выполненном в Китае на пациентах с СНМП и пациентах, не имеющих расстройств мочеиспускания, Y. Gao и соавт. [30] не выявили различий между выраженностью СНМП и наличием или отсутствием МС. Сходные данные были получены H.K. Park и соавт. [31] при обследовании мужчин азиатской расы. В то же время в европейской популяции мужчин выявилась четкая корреляция между выраженностью инфравезикальной обструкции, СНМП и количеством компонентов МС (гипертония, ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия) у больных ДГПЖ [32]. Предположительно, эти различия связаны с этническим фактором, однако, A.R. Zlotta и соавт. на основании результатов аутопсий не выявили различий по выраженности гистологических изменений, характерных для ДГПЖ, между лицами азиатской и европейской рас [33,34]. Специально проведенные эпидемиологические исследования показали, что не сама по себе принадлежность к той или иной расе влияет на риск развития ДГПЖ, СНМП и МС, а в большей степени образ жизни и питания. В. Jin и соавт. не выявили различий в объеме ПЖ между этническими китайцами, эмигрировавшими в Австралию, и коренными австралийцами, в то время как у китайцев, живущих в Китае, объем ПЖ оказался достоверно меньше [35]. Эти данные соответствуют результатам других исследований, в которых установлено, что мужчины азиатской расы менее подвержены к развитию и прогрессированию ДГПЖ и нарушениям обмена веществ, характерных для МС, чем мужчины Западных стран в связи с особенностями образа жизни, диеты и окружающей среды. Более того, ряд авторов получили результаты о менее выраженных СНМП у мужчин азиатской расы при наличии МС [30,31].

ЗНАЧИМОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МС ДЛЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДГПЖ И ВЫРАЖЕННОСТИ СНМП

Разноречивость данных о влиянии МС на выраженность дисфункции мочеиспускания может быть также обусловлена разной степенью выраженности МС, в частности количества его компонентов, а также разной значимостью отдельных компонентов.

Имеется много данных, что с увеличением числа компонентов МС выраженность патологических изменений со стороны мочевых путей возрастает, при этом отдельные компоненты имеют более важное значение. H.K. Yoon и соавт. при обследовании мужчин, не имеющих клинических признаков ДГПЖ, установили, что при наличии более одного компонента МС выявляются более значительные размеры ПЖ и более высокий уровень ПСА по сравнению с мужчинами того же возраста, не имеющих этих нарушений, причем с увеличением количества компонентов МС различия по обоим параметрам возрастают [36]. Многоцентровое исследование 2372 больных показало, что у больных, имеющих три и более компонентов МС, риск развития СНМП возрастал на 80% по сравнению с пациентами, их не имеющими [37]. Эти авторы также установили, что при отсутствии МС наличие факторов прогрессии ДГПЖ выявляли у 73,5% больных, при наличии одного компонента они были у 81,3% больных, двух – у 91,7%, трех – у 96,7%, а 4 и 5 компонентов – у 100% больных ($p < 0,001$). При этом отмечена достоверная взаимосвязь между такими компонентами МС, как центральное ожирение и гипергликемия с объемом ПЖ, а также между ожирением и объемом остаточной мочи, тогда как в отношении возраста и уровня ПСА достоверной зависимости не выявлено. По данным P. Pashootan и соавт. увеличение числа компонентов МС сопровожда-

ется возрастом выраженности СНМП, в частности, обструктивных симптомов [38]. В отношении влияния отдельных компонентов МС на выраженность СНМП выявили, что все проанализированные составляющие (абдоминальное ожирение, гипертония, гипергликемия, гипертриглицеридемия и сниженная концентрация ХЛПВП) оказывают достоверное влияние на выраженность обструктивных СНМП, тогда как в отношении симптомов накопления достоверной взаимосвязи не обнаружено [23].

Участие отдельных компонентов МС в формировании дисфункции мочеиспускания у больных ДГПЖ также может быть различным. В формировании МС ключевыми звеньями патогенеза являются нарушение липидного обмена с формированием абдоминальной формы ожирения и нарушение углеводного обмена со снижением толерантности к глюкозе, развитием инсулинорезистентности и в крайнем варианте развитием сахарного диабета 2-го типа. Важное значение этих факторов подтверждает тот факт, что нарушения метаболизма, характерные для МС, можно вызвать в эксперименте на крысах путем содержания животных на высококалорийной диете с избыточным содержанием углеводов, жиров или углеводов и жиров при ограничении их физической подвижности, что сопровождается увеличением массы ПЖ и развитием дисфункции мочевого пузыря с изменениями, характерными для больных с СНМП [39,40].

Нарушение липидного обмена и абдоминальное ожирение

Значимость фактора абдоминального ожирения подтверждена рядом авторов. К.Ф. Chu и соавт. отметили, что при увеличении индекса массы тела более 30 кг/м² возрастает частота выявления уrolитиаза, ДГПЖ и СНМП [41]. R.K. Lee и соавт. при обследовании 409 больных в возрасте старше 40 лет

установили, что с увеличением окружности живота (группы – менее 90 см, 90-99 см и более 100 см) возрастает объем ПЖ, причем значимость различий увеличивается при возрастной стратификации [6]. J.K. Parson и соавт. показали, что у мужчин с окружностью живота более 96,5 см имеется более высокий риск развития ДГПЖ, чем у более худых, особенно при увеличении уровня глюкозы в крови [42]. Недавно проведенное эпидемиологическое исследование на 4666 европейцах выявило достоверную положительную корреляцию между окружностью живота и IPSS [38].

В обзоре M. Gacci и соавт. показано, что более значительные размеры ПЖ у больных с МС в равной степени обусловлены такими факторами, как возраст, абдоминальное ожирение (окружность живота) и концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности [22]. С другой стороны, наличие у пациента ожирения, дислипидемии и пожилого возраста являются факторами высокого риска развития МС. Авторы считают, что центральное ожирение является независимым фактором, способствующим ускорению роста ПЖ у пожилых мужчин. Немедикаментозное уменьшение массы тела у больных МС сопровождается уменьшением объема ПЖ, СНМП, и остаточной мочи [43]. По данным S. Rohrmann и соавт. наличие избыточного веса у подростков сопровождается меньше частотой развития СНМП в дальнейшей жизни, однако, наличие центрального ожирения у зрелых мужчин повышает риск развития СНМП [37]. По данным S.E. Dahle и соавт. и S. Lee и соавт. повышенный индекс массы тела, увеличенная окружность живота и отношение окружностей живота и бедра коррелируют с более быстрым ростом массы ПЖ и необходимостью в хирургическом лечении ДГПЖ [5,24].

Избыточная масса тела и абдоминальное ожирение у мужчин с МС

сопровождается нарушением липидного спектра крови, что проявляется в повышении концентрации триглицеридов и ХЛПНП: при снижении концентрации ХЛПВП.

По данным X. Zhang и соавт. объем ПЖ обратно коррелирует с уровнем ХЛПВП и позитивно коррелирует с индексом массы тела, уровнем инсулина в крови [14]. В то же время J.K. Parsons и соавт. выявили четырехкратное возрастание риска развития ДГПЖ у мужчин с диабетом и повышенным уровнем ХЛПНП, однако не выявили такой зависимости во всей популяции мужчин с МС [42]. Они считают, что изолировано существующая дислипидемия не ведет к развитию ДГПЖ, но в сочетании с другими факторами МС, в частности с диабетом, ее негативное влияние усиливается.

Нарушение углеводного обмена и инсулинорезистентность

Другим важнейшим компонентом МС, вызывающим дисфункцию нижних мочевых путей, является нарушение углеводного обмена. Имеется много публикаций, устанавливающих взаимосвязь таких параметров углеводного метаболизма, как концентрация глюкозы в крови натощак, уровень инсулина в крови и развитие диабета 2-го типа с ускоренным ростом массы ПЖ и выраженностью СНМП.

Длительное повышение уровня глюкозы в крови ведет к избыточной продукции инсулина, направленной на поддержание гомеостаза глюкозы, однако, это со временем приводит к снижению чувствительности инсулиновых рецепторов, то есть к инсулинорезистентности. Роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в стимуляции пролиферации клеток ПЖ у больных с МС продемонстрирована в ряде работ [3,24,44]. У пациентов с увеличенной ПЖ чаще выявляют диабет, гипертонию и ожирение, а также сниженный уровень ХЛПВП и повышенный уровень инсулина. При этом наличие каждого из этих нарушений достоверно было

связано с более значительным объемом ПЖ [11]. Скорость увеличения объема ПЖ была выше у больных с более высоким уровнем инсулина в крови [24]. Y.W. Park и соавт. установили, что инсулинорезистентность в сочетании с другими факторами МС стимулирует рост ПЖ и способствует увеличению объема остаточной мочи у больных ДГПЖ [45]. Более того, наличие одного или двух компонентов МС сопровождается ускоренным ростом массы ПЖ даже у пациентов, не имеющих клинического диагноза МС. Пациенты с диабетом имеют двукратный риск развития ДГПЖ по сравнению со всей популяцией мужчин соответствующего возраста [42].

При анализе взаимосвязи биохимических показателей крови с факторами прогрессии ДГПЖ выявлено достоверное влияние гипергликемии на объем ПЖ, а также выраженности абдоминального ожирения (окружность живота) на объем остаточной мочи, тогда как в отношении наличия гипертонии, уровня триглицеридов и ХЛПВП достоверного влияния на факторы прогрессии ДГПЖ не выявили, что указывает на взаимосвязь механизмов нарушения липидного и углеводного обмена [23]. Об этом же свидетельствуют данные S.J. Yim и соавт., которые на основании обследования 968 мужчин старше 50 лет без и с МС не выявили достоверных различий по объему ПЖ в целом по сравниваемым группам, однако, у пациентов с повышенным уровнем глюкозы крови и увеличенной окружностью живота объем ПЖ оказался достоверно выше, чем у мужчин с нормальными данными параметрами [46]. Показательны данные G.I. Russo и соавт., согласно которым инсулинорезистентность ведет к дислипидемии, проявляющейся в увеличении концентрации триглицеридов и снижении уровня ХЛПВП [33], что может вызывать и поддерживать воспалительную реакцию в ткани ПЖ и приводить к появлению СНМП [4].

Механизм влияния гипергликемии и гиперинсулинемии на рост

ПЖ и развитие СНМП может быть многогранным. Важными медиаторами, стимулирующими рост ПЖ, признают повышенную концентрацию инсулина крови и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), которые участвуют в стромально-эпителиальных взаимоотношениях [33]. Повышенная концентрация глюкозы усиливает оксидантный стресс и ведет к развитию инсулинорезистентности с гиперинсулинемией, а инсулин является митогеном, фактором роста и анти-апоптозным агентом для эпителиальных клеток ПЖ, вызывающим митогенный эффект через определенные сигнальные пути [44]. При стойкой гиперинсулинемии уменьшается концентрация белка, связывающего IGF-1, который также является мощным митогеном, что ведет к повышению биодоступности этого фактора роста с активацией пролиферации клеток ПЖ и включением ряда нарушений [47]. При этом концентрация IGF-1 у больных с гипергликемией повышается [23], тогда как у больных ДГПЖ без МС концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 в крови и секрете ПЖ достоверно не отличается от этих показателей у мужчин с нормальной ПЖ [48].

Другим механизмом может быть влияние длительно существующей гипергликемии при МС на развитие СНМП через нейрогенную регуляцию тазовых органов. G.I. Russo и соавт. выявили достоверную взаимосвязь между МС, инсулинорезистентностью и выраженными расстройствами мочеиспускания, в частности, обструктивной симптоматики и объясняли это увеличением симпатического тонуса за счет стимулирующего влияния инсулина на ядра вентро-медиального гипоталамуса, следствием чего является повышенная продукция катехоламинов [33]. Особенно это проявляется при сочетании инсулинорезистентности с ожирением [49]. По данным S. Celtek и соавт. длительно существующая гипергликемия ведет к усилению апоптоза

нейронов тазовых нервных ганглиев, который более выражен в парасимпатическом нейронах [50]. В результате происходит смещение симпато-парасимпатического баланса в сторону преобладания симпатической стимуляции.

Кроме того, артериальная гипертония, как один из компонентов МС, также сопряжена с повышением симпатического тонуса и $\alpha 1$ -адренорецепторов. Это по мнению S. Zhao и соавт. может вести к повышению тонуса шейки мочевого пузыря и снижению контрактильности детрузора, что ведет к формированию обструктивных СНМП [23]. Подтверждением этого являются данные E.C. Hwang и соавт., полученные при обследовании 295 мужчин, поступивших для оперативного лечения ДГПЖ [51]. Выявлено, что при наличии у пациентов артериальной гипертонии выраженность расстройств мочеиспускания, оцененная по IPSS (в том числе обструктивных симптомов), а также объем ПЖ были больше, чем у пациентов без гипертонии и факторов риска ее развития (диабет, курение, дислипидемия).

РОЛЬ РАЗВИТИЯ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДГПЖ И СНМП У БОЛЬНЫХ С МС

L. Vignozzi и соавт. выдвинули гипотезу, что МС и гиперинсулинемия стимулирует рост ПЖ через механизмы, связанные с хроническим воспалением. Выявлено возрастание экспрессии интерлейкина-8 (ИЛ-8) в ткани гиперплазированной ПЖ, как реакция на окисленные липопротеиды низкой плотности у больных с МС и сниженной концентрацией липопротеинов высокой плотности, а также синэргичное влияние других компонентов МС на маркеры воспаления и ремоделирование ткани ПЖ [52,53]. Клетки воспаления продуци-

руют факторы роста, которые стимулируют пролиферацию фибромускулярных структур гиперплазированной ПЖ [44].

Ряд авторов находили связь между более быстрым развитием ДГПЖ и СНМП на фоне МС и воспалительными изменениями в ткани ПЖ. В обзоре Q. He и соавт. показано, что у больных с МС имеется провоспалительное состояние, что приводит к инфильтрации ткани ПЖ и окружающей клетчатки клетками воспаления, ремоделированию ткани и избыточному росту ПЖ [54]. В биоптатах ПЖ находят повышенный уровень клеток воспаления, который коррелировал с показателем массы ПЖ и IPSS. Исследуя взаимосвязь хронического системного воспаления, развития ДГПЖ и МС, K. Ozer и соавт. установили, что отношение нейтрофилы/лимфоциты в периферической крови, являющееся маркером системной воспалительной реакции, оказалось выше у больных с более высоким индексом IPSS, при возрасте старше 60 лет, большей массой тела и при объеме ПЖ более 35 см³, что, по мнению авторов, указывает на целесообразность включения противовоспалительной терапии в схему лечения больных ДГПЖ и МС [55].

Ожирение, также как и нарушение углеводного обмена, коррелирует с воспалением в ткани ПЖ и развитием ДГПЖ. При наличии избыточного висцерального жира происходит усиление оксидантного стресса и снижение экспрессии и активности основных цитопротективных ферментов, включая систему гемоксигеназы. Уровень гемоксигеназы 1 и 2 в ткани ПЖ снижался у больных с уровнем ХЛПВП более 40 мг/дл и уровнем триглицеридов менее 150 мг/дл по сравнению с пациентами, имеющими менее высокий уровень ХЛПВП и более высокий уровень триглицеридов при увеличении маркеров оксидантного стресса и ремоделировании ткани ПЖ [56]. I. Protosaltis и соавт. также установили связь между абдоминальным ожирением, ростом ПЖ и интрапростатическим со-

держание белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 3 (IFRBP-3), являющимся фактором клеточной пролиферации [57].

Длительно текущее воспаление у больных с МС ведет не только к усилению СНМП, но также и к морфологическим изменениям в мочевом пузыре, включая фиброз (сниженное отношение мышцы/соединительная ткань), лейкоцитарную инфильтрацию, вызванную гипоксией и экспрессию маркеров воспаления [58]. F. Cantiello и соавт. при гистологическом исследовании периуретральной части ПЖ выявили более выраженный фиброз у пациентов с МС по сравнению с больными, не имеющими этих метаболических нарушений и сделали заключение, что выраженный периуретральный фиброз, развившийся вследствие хронического воспаления у этих больных может быть причиной формирования СНМП вследствие утраты эластичности уретры [59]. Это может затруднять расширение уретры при мочеиспускании и повышать ее сопротивление потоку мочи.

МС И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ДГПЖ И СНМП

Ускорение прогрессирования ДГПЖ и СНМП на фоне МС может ухудшать эффективность стандартной терапии этих больных. Имеются данные, что пациенты с ДГПЖ и МС вынуждены чаще прибегать к оперативному лечению по сравнению с пациентами с ДГПЖ, не имеющими метаболических нарушений [12,60]. J.G. Rap и соавт. выявили, что у 82% больных с ДГПЖ и МС развивалась острая задержка мочи, тогда как у пациентов без МС – только в 17% [17]. По данным В. Сао и соавт. эти цифры составляли 26,2% у больных с МС и 10,3% без МС [18]. То есть у больных с ДГПЖ на фоне МС более часто возникали показания для оперативного лечения.

По данным N.C. Sener и соавт. у больных с МС результаты оперативного лечения ДГПЖ путем транс-

уретральной резекции ПЖ (ТУРПЖ) оказались достоверно хуже, чем у сопоставимой группы пациентов без МС [61]. Через 6 месяцев после оперативного лечения у них оказались достоверно более высокие баллы IPSS (12,9±0,88 по сравнению с 11,2±0,87, $p<0,05$) и более низкие показатели урофлоуметрии ($Q_{max} = 13,9±1,12$ и $18,2±0,81$ мл/сек соответственно, $p<0,05$). При мультивариантном анализе выявили негативную связь гипергликемии и дислипидемии со степенью улучшения параметров мочеиспускания после операции. Гипергликемия и гипертония негативно влияли на восстановление Q_{max} , а гипертония и избыточная масса тела – на качество жизни, оцененное по опроснику QoL. При анализе эффективности хирургического лечения больных ДГПЖ T.K. Yang и соавт. установили, что у пациентов с избыточной массой тела функциональные результаты ТУРПЖ, оцененные по опросникам IPSS и QoL, оказались хуже, чем после лазерной вапоризации ПЖ, являющейся менее травматичной [62]. В то же время по данным O.U. Zorba и соавт. результаты оперативного лечения больных ДГПЖ, имеющих или не имеющих МС, достоверно не различались [63].

Таким образом, данные о влиянии МС на эффективность хирургического лечения больных ДГПЖ оказались неоднозначными. Аналогичная ситуация имеет место и в отношении медикаментозной терапии.

Среди вариантов медикаментозного лечения больных ДГПЖ препаратами первого ряда являются α-адреноблокаторы с дополнительным использованием препаратов других фармакологических групп (5-альфа редуктазы, ингибиторов ФДЭ 5) или без них. Ряд исследований показал, что эта терапия у больных с МС оказалась менее эффективной, чем у больных без метаболических расстройств. В частности, при сравнении эффективности терапии α-адреноблокаторами больных ДГПЖ с МС и без него Y. Akin и соавт. установили, что после 6 недель терапии

у больных с МС в меньшей степени улучшались: сумма баллов IPSS, показатели урофлоуметрии и индекс QoL, также было меньше больных, удовлетворенных результатами терапии. При этом наибольшие различия отмечены у больных с МС при окружности шеи более 42,5 см и окружности живота более 113,5 по сравнению с больными без МС, что свидетельствовало о существенном влиянии выраженности ожирения на эффективность терапии ДГПЖ [64].

А.Сугус и соавт. сравнили эффективность 3-месячной терапии больных ДГПЖ с МС и без него комбинацией α -блокатора – празозина и ингибитора 5 α -редуктазы – финастерида и выявили существенное менее выраженное улучшение параметров мочеиспускания у пациентов с МС [65]. У них сумма баллов IPSS уменьшилась с $16,9 \pm 8,5$ до $11,0 \pm 8,0$ баллов, тогда как у больных без МС – с $16,8 \pm 7,0$ до $5,7 \pm 4,6$ баллов ($p < 0,001$). При этом в меньшей степени улучшались как ирритативные, так и обструктивные симптомы, несмотря на то, что до начала терапии выраженность этих симптомов у больных с МС и без него была одинаковой. Также у больных с МС на фоне терапии в меньшей степени сокращался объем остаточной мочи. Прогностически значимыми в отношении сниженной эффективности медикаментозной терапии оказались такие компоненты МС, как повышенные уровни триглицеридов и глюкозы крови, и в меньшей степени увеличенная окружность живота.

Y.C. Lee и соавт. проанализировали эффективность терапии доксазолином GITS 109 больных с ДГПЖ и умеренно или сильно выраженными СНМП [66]. Они установили, что у больных с МС положительный эффект (уменьшение IPSS на ≥ 4 баллов

через 12 недель терапии) достигался достоверно реже, чем у пациентов без МС. Риск неэффективности терапии у больных с МС был в 4,26 раз выше, чем при отсутствии метаболических нарушений. При этом вероятность отсутствия терапевтического эффекта доксазолина возрастала с увеличением количества компонентов МС, имеющихся у данного пациента. Наиболее значимым компонентом МС в этом отношении оказался повышенный уровень глюкозы крови натощак, увеличивающий риск неэффективности терапии до 3,17.

В то же время Н. Уооп и соавт. не выявили достоверных различий в эффективности терапии тамсулозином в течение 24 недель больных с МС и СНМП в отношении симптомов, оцененных по IPSS, КНҚ-опроснику и опроснику по гиперактивности мочевого пузыря (ОВҚ) [67]. В этот анализ вошли как мужчины с ДГПЖ, так и женщины с гиперактивностью мочевого пузыря, причем они были объединены в одну группу, что, возможно, повлияло на результат анализа. При этом авторы отметили положительное влияние длительной терапии тамсулозином на ряд параметров обмена веществ, связанных с МС. К аналогичным выводам пришли S. Altin и соавт., сравнивая в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании влияние терапии альфузозином в течение 3 месяцев больных с СНМП при наличии или отсутствии МС [68]. Они выявили достоверное улучшение параметров мочеиспускания (IPSS, QoL и Qmax) как у пациентов с МС, так и без этих нарушений по сравнению с группой больных, получавших плацебо.

Таким образом, сведения об эффективности медикаментозной терапии ДГПЖ у больных с МС также

разнятся, хотя в большинстве исследований отмечено негативное влияние МС. Это может быть связано с неоднородностью изучаемых популяций с разным набором и выраженностью компонентов МС. При этом на одни компоненты МС терапия α -адреноблокаторами или другими препаратами для лечения ДГПЖ может оказывать выраженный эффект, тогда как другие компоненты могут оказаться резистентны к этой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современной литературы свидетельствует, что МС способен стимулировать прогрессирование ДГПЖ и утяжелять СНМП у мужчин разных возрастных групп, особенно у пожилых пациентов с андрогенной недостаточностью. Изучение патогенеза выявило значимость таких факторов, как стойкая гипергликемия с развитием инсулинорезистентности, нарушение липидного обмена с характерными биохимическими изменениями и хроническая воспалительная реакция, индуцированная метаболическими нарушениями. Однако данные о взаимосвязи этих факторов между собой и с их влиянием на СНМП разнятся и иногда противоречивы. Также неоднозначно мнение о влиянии МС на эффективность терапии больных ДГПЖ. Хотя во многих публикациях указывается на негативное влияние МС, в других исследованиях существенных различий не выявлено. Все это позволяет считать необходимым дальнейшее накопление научных данных по патогенезу МС и его влиянию на развитие ДГПЖ, СНМП и эффективность терапии этих больных. ■

Ключевые слова: метаболический синдром, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей, патогенез, терапия.

Key words: metabolic syndrome, benign prostatic hyperplasia, symptoms of the lower urinary tract, pathogenesis, therapy.

Резюме:

Обзор посвящен анализу современной литературы о влиянии метаболического синдрома (МС) на развитие и прогрессирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и вызванные ею расстройства мочеиспускания, обозначаемые как симптомы нижних мочевых путей (СНМП). Показано, что у больных с МС ДГПЖ выявляется достоверно чаще, чем у мужчин соответствующего возраста, не имеющих метаболических расстройств. При этом у больных с МС и впервые выявленной ДГПЖ объем железы оказывался больше, чем у больных без МС. При динамическом наблюдении у больных с МС наблюдалось более быстрое увеличение массы предстательной железы, а в ряде публикаций отмечен более быстрый рост уровня ПСА. В отношении влияния МС на выраженность СНМП данные разноречивы: одни авторы отмечают негативное влияние МС на состояние мочеиспускания у больных ДГПЖ, другие не находят этого, а в ряде публикаций отмечено даже лучшее состояние мочеиспускания при наличии МС. Эти различия связывают с этническим фактором (в азиатской популяции мужчин негативное влияние МС мало выражено по сравнению с европейцами), образом жизни и характером питания. Негативное влияние МС на прогрессирование ДГПЖ и СНМП возрастает при увеличении количества факторов МС, имеющих у больных. При этом основную роль отводят нарушениям липидного и углеводного обмена с развитием абдоминального ожирения, гипергликемии и инсулинорезистентности вплоть до развития диабета 2-го типа. Обсуждают механизмы взаимосвязи метаболических нарушений и стимуляции пролиферации клеток предстательной железы и прогрессирования СНМП. В большинстве публикаций отмечено уменьшение эффективности медикаментозного лечения больных с МС и ДГПЖ по сравнению с популяцией мужчин с ДГПЖ без МС, что ведет к более частому развитию у них острой задержки мочи и необходимости прибегать к хирургическому лечению, которое также по данным ряда авторов реже приводит к нормализации мочеиспускания. Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований по выявлению особенностей патогенеза ДГПЖ, развивающихся на фоне МС, и коррекции методов лечения этих пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:**Metabolic syndrome: its influence on benign prostate hyperplasia (BPH) progression, lower urinary tract symptoms (LUTS) and the effectiveness of BPH treatment. Literature review**

V.I. Kirpatovskiy, O.S. Chochuev, O.N. Nadtochiy, E.V. Frolova, A.V. Kazachenko

This review is dedicated to the analysis of recently published data related to the influence of metabolic syndrome (MS) on the development and progression of benign prostate hyperplasia (BPH) and urination disorders, which are denoted as lower urinary tract symptoms (LUTS). It has been shown that patients with MS are diagnosed with BPH significantly more often than men of the same age, who do not suffer from metabolic disorders. At the same time, the volume of the prostate was larger in patients with MS, who have recently been diagnosed with BPH, in comparison with patients without MS. Dynamic monitoring of patients with MS has demonstrated more rapid growth of prostate mass; several papers report on the rapid increase in the level of prostate specific antigen (PSA). The data related to the influence of MS on LUTS is controversial: some authors indicate the negative impact of MS on urination in patients with BPH, whereas the others do not. Several papers even describe the improvement of urination in patients with MS. These differences are claimed to be linked to ethnic factors: negative impact of MS is less significant in Asian men, in comparison with European population, as well as lifestyle and nutritional patterns. The increase in the negative impact of MS on the progression of BPH and LUTS correlates with MS factors, which are also present in patients. In this case, the main role is attributed to the disorders of lipid and carbohydrate metabolism, which is accompanied by abdominal obesity, hyperglycemia and insulin resistance, which includes diabetes mellitus type 2. The mechanisms which describe the interconnection of metabolic disorders, stimulation of prostate cells proliferation and LUTS progression are under discussion. Most publications point to the decrease in the effectiveness of medication-assisted treatment of patients with MS and BPH, in comparison with men with BPH, who do not suffer from MS. This way of treatment leads to the more often development of urinary retention and also to the necessity of surgical intervention, which leads to the normalization of urination less often, according to a number of authors. This data indicates the necessity of further research aimed at unraveling the peculiarities of BPH pathogenesis, associated with MS and also the need to improve the methods of treatment of these patients.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2008; 179 (5suppl): 75-80. doi: 10.1016/j.juro.2008.03.141.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012 гг) по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014; (2): 4-10.
3. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001; 39(2):151-158.
4. Nandeeshha H, Koner BC, Dorairajan LN, Sen SK. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia. *Clin Chim Acta* 2006; 370(1-2): 89-93.
5. Lee S, Min HG, Choi SH, Oh SW, Kim YJ, Park Y, et al. Central obesity as a risk factor for prostatic hyperplasia. *Obesity (SilverSpring)* 2006; 14(1): 172-179.
6. Lee RK, Chung D, Chughtai B, Te AE, Kaplan SA. Central obesity as measured by waist circumference is predictive of severity of lower urinary tract symptoms. *BJU* 2012; 110(4): 540-545. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10819.x
7. Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome. *Nat Rev Urol* 2016; 13(2):108-119. doi: 10.1038/nrurol.2015.301
8. Churilla JR, Fitzhugh EC, Thompson DL. The metabolic syndrome: how definition impacts the prevalence and risks in US adults: 1999-2004 NHANES. *Metab Syndr Ralat Disord* 2007; 5(4):331-342. doi: 10.1089/met.2007.0010
9. Hammarsten J, Hogstedt B, Holthuis N, Mellstrom D. Components of metabolic syndrome – risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998; 1(13):157-162.
10. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Заболевания предстательной железы и метаболический синдром: новая патогенетическая концепция. *Медицинский алфавит* 2011; 4(20):38-43.
11. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Калинин С.Ю. Варианты клинического течения и морфометрических параметров доброкачественной гиперплазии пред-

- стательной железы у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом. *Урология* 2015;(5):66-69.
12. Ryl A, Rotter I, Miazgowski T, Slojewski M, Dolegowska B, Lubkowska A, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: association or coincidence? *Diabetol Metab. Syndr* 2015; 7:94. Doi: 10.1186/s13098-015-0089-1.
 13. Chen Z, Miao L, Gao X, Wang G, Xu Y. Effect of obesity and hyperglycemia on benign prostatic hyperplasia in elderly patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Int J Clin Exper Med* 2015; 8 (7):11289-11294.
 14. Zhang X, Zong X, Liu Y, Dong L, Zhao X, Qu X. Impact of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia in elderly Chinese men. *Urol Int* 2014; 93:214-219. doi: 10.1159/000357760.
 15. Yin Z, Yang JR, Rao JM, Song W, Zhou KQ. Association between benign prostatic hyperplasia, body mass index and metabolic syndrome in Chinese men. *Asian J. Androl* 2015; 17 (5):826-830. doi: 10.4103/1008-682X.148081.
 16. Di Bello JR, Ioannou C, Rees J, Challacombe B, Maskell J, Choudhury N, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its components among men with and without clinical benign prostatic hyperplasia: a large cross-sectional, UK epidemiological study. *BJU Int* 2016; 117 (5): 801-808. doi: 10.1111/bju.13334.
 17. Pan JH, Jiang C, Luo R, Zhou X. Association of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients of different age decades. *Urol Int* 2014; 93 (1):10-16. doi: 10.1159/000354026.
 18. Cao B, Sun HB, Su JH, Shen MS, Cao ZG, Jia RP, et al. Correlation between metabolic syndrome and clinical progression in patients with benign prostatic hyperplasia. *Zhonghua YiXue ZaZhi* 2010; 90(40): 2823-2825.
 19. Loeb S, Kettermann A, Carter HB, Ferrucci L, Mettr EJ, Walsh PC. Prostate volume changes over time: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol* 2009; 182(4):1458-1462. doi: 10.1016/j.juro.2009.06.047.
 20. Wang JE, Fu YY, Kang DY. The association between metabolic syndrome and characteristics of benign prostatic hyperplasia. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016; 95(19): e3243. doi: 10.1097/MD.0000000000003243.
 21. De Nunzio C, Cindolo L, Gacci M, Pellegrini F, Carini M, Lombardo R, et al. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic enlargement: a possible link to storage symptoms. *Urology* 2014; 84(5):1181-1187. doi: 10.1016/j.urology.2014.07.018
 22. Gacci M, Corona G, Vignozzi L, Salvi M, Serni S, De Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2015; 115(1):24-31. doi: 10.1111/bju.12728
 23. Zhao S, Chen C, Chen Z, Xia M, Tang J, Shao S, et al. Relationship between metabolic syndrome and predictors for clinical benign prostatic hyperplasia progression and International Prostate Symptoms Score in patients with moderate to severe lower urinary tract symptoms. *Urol J* 2016; 13(3):2717-2726.
 24. Dahle SE, Chokkalingam AP, Gao YT, Deng J, Stanczyk FZ, Hsing AW. Body size and serum levels of insulin and leptin in relation to the risk of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002; 168(2):599-604.
 25. Laven BA, Orsini N, Andersson SO, Johansson JE, Gerber GS, Wolk A. Birth weight, abdominal obesity and the risk of lower urinary tract symptoms in a population based study of Swedish men. *J Urol* 2008; 179(5):1891-1895. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.029
 26. Hadsheno MA, Mellstrom D, Peeter R, Hammarsten J, Lorentzon M, Sundh V, et al. Lower urinary tract symptoms are associated with low level of serum serotonin, high level of adiponectin and fasting glucose and benign prostatic enlargement. *Scand J Urol* 2015; 49(2):155-161. doi: 10.3109/21681805.2014.936405.
 27. Martin SA, Haren MT, Marshall VR, Lange K, Wittert GA. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. *World J Urol* 2011; 29(2):179-184. doi: 10.1007/s00345-010-0605-8
 28. Telli O, Demirbas A, Kabar M, Karagoz MA, Sarici H, Resorlu B. Does metabolic syndrome or its components correlate with lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients? *Nephrourol Man* 2015; 7(3):e27253. doi: 10.5812/numonthly.7(3)2015.27253.
 29. Kwon H, Kang HC, Lee JH. Relationship between predictors of the risk of clinical progression of benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome in men with moderate to severe lower urinary tract symptoms. *Urology* 2013; 81(6):1325-1329. doi: 10.1016/j.urology.2013.01.042.
 30. Gao Y, Wang MJ, Zhang HY, Tan A, Yang X, Qin X, et al. Are metabolic syndrome and its components associated with lower urinary tract symptoms? Results from Chinese male population survey. *Urology* 2012; 79(1):194-201. doi: 10.1016/j.urology.2011.07
 31. Park HK, Lee HW, Lee KS, Byun SS, Jeong SJ, Hong SK, et al. Relationship between lower urinary tract symptoms and metabolic syndrome in a community based elderly population. *Urology* 2008; 72(3):556-560. doi: 10.1016/j.urology.2008.03.043
 32. Kirby MG, Wagg A, Cardozo L, Chapple C, Castro-Diaz D, de Ridder D, et al. Overactive bladder: is there a link with metabolic syndrome in men? *Neurourol Urodyn* 2010; 29(8):1360-1364. doi: 10.1002/nau.20892
 33. Russo GI, Castelli T, Urzi D, Privitera S, La Vignera S, Condorelli RA, et al. Emerging link between non-neurogenic lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction, metabolic syndrome and its components: a systematic review. *Int J Urol* 2015; 22(11):982-990. doi: 10.1111/iju.12877.
 34. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, et al. Prevalence of inflammation and benign prostatic hyperplasia on autopsy in Asian and Caucasian men. *Eur Urol* 2014; 66(4): 619-622. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.026.
 35. Jin B, Turner L, Zhou Z, Zhou E, Handelsman DJ. Ethnicity and migration as determinants of human prostate size. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(10):1613-1619.
 36. Byun HK, Sung YH, Kim W, Jung JH, Song JM, Chung HC. Relationship between prostate-specific antigen, prostate volume and components of metabolic syndrome in healthy Korean men. *Korean J Urol* 2012; 53:774-778.
 37. Rohrmann S, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29(3): 310-316.
 38. Pashootan P, Ploussard G, Cocaul A, Gouvello A, Desgrandchamps F. Association between metabolic syndrome and severity lower urinary tract symptoms (LUTS): an observation study in a 4666 European men cohort. *BJU Int* 2015; 116(1): 124-130. doi: 10.1111/bju.12931.
 39. Греков Е.А., Кирпатовский В.И., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Казаченко А.В. Оценка влияния метаболического синдрома, андрогенного дефицита и стресса на развитие хронической болезни почек и печени у самцов белых крыс. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(4): 8-14.
 40. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Греков Е.А., Кабанова И.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Надточий О.Н. Влияние экспериментально вызванного метаболического синдрома на функциональное состояние мочевого пузыря у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(1):8-13.
 41. Chu KF, Rotker K, Ellsworth P. The impact of obesity on benign and malignant urological conditions. *Postgrad Med* 2013; 125 (4):53-69. doi: 10.3810/pgm.2013.07.2679.
 42. Parsons JK, Sarma AV, Mc Vary K, Wei JT. Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions. *J Urol* 2009; 182 (6 suppl):27-31. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.086.
 43. Ксенева С.И., Юрмазов З.А., Удут В.В. Влияние немедикаментозной коррекции метаболического синдрома на состояние предстательной железы у пациентов молодого возраста. *Евразийский Союз Ученых* 2016; 2-2 (23): 64-66.
 44. Расин М.С. Хроническое воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(1):52-57.
 45. Park YW, Kim SH, Kwon H, Kang HC, Cho K, Lee KI, et al. The relationship between lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and the number of components of metabolic syndrome. *Urology* 2013; 82(3): 674-679. doi: 10.1016/

j.urology.2013.03.047

46. Yim SJ, Cho YS, Joo KJ. Relationship between metabolic syndrome and prostate volume in Korean men under 50 years of age. *Korean J Urol* 2011; 52:390-395.
47. Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, Rhodes T, Klee GG, Lieber MM, et al. Insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3 and urologic measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 2003; 157(9): 784-791.
48. Ceylan C, Serel A, Doluoglu OG, Armagan A, Yuksel S. Prostatic fluid free insulin-like growth factor-1 in relation to benign prostatic hyperplasia. *Urol J* 2014; 10(4):1067-1071.
49. Mc Vary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174(4 Pt1):1327-1433.
50. Celtek S, Rodrigo J, Lobos S, Fernandez P, Serrano J, Moncada S. Selective nitric oxide neurodegeneration in diabetes mellitus – a nitric oxide-dependent phenomenon. *Br J Pharmacol* 1999; 128(8):1804-1812.
51. Hwang EC, Kim SO, Nam DH, Yu HS, Hwang I, Jung SI, et al. Men with hypertension are more likely to have severe lower urinary tract symptoms and large prostate volume. *Low Urin Tract Symptoms* 2015; 7(1):32-36. doi: 10.1111/luts.12046.
52. Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, Santi R, Corona G, Morelli A, et al. Fat boost, while androgen receptor activation counteracts BPH-associated prostate inflammation. *Prostate* 2013; 73(8):789-800. doi: 10.1002/pros.22623.
53. Gacci M, Vignozzi L, Sebastianelli A, Salvi M, Giannesi C, De Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms: the role of inflammation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013; 16(1):101-106. doi: 10.1038/pcan.2012.44.
54. He Q, Wang Z, Liu G, Daneshgari F, MacLennan GT, Gupta S. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational risks. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016; 19(1):7-13. doi: 10.1038/pcan.2015.43
55. Ozer K, Horsanali MO, Gorgel SN, Horsanali BO, Ozbek E. Association between benign prostatic hyperplasia and neutrophil-lymphocyte ratio, an indicator of inflammation and metabolic syndrome. *Urol Int* 2016. Jul. 28. Epub. ahead of print.
56. Vanella L, Russo GI, Cimino S, Fragalà E, Favilla V, Li Volti G, et al. Correlation between lipid profile and heme oxygenase system in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2014; 83(6): 1444.e7-13. doi: 10.1016/j.urology.2014.03.007.
57. Protosaltis I, Ploumidis A, Sergentanis TN, Constantoulakis P, Tzirogiannis K, Kyprianidou C et al. Linking pre-diabetes with benign prostatic hyperplasia. IGFBP-3: a conductor of benign prostatic hyperplasia development orchestra? *PLoS One* 2013; 8(12): e81411. doi: 10.1371/journal. Pone.0081411.
58. Morelli A, Comeglio P, Filippi S, Sarchielli E, Vignozzi L, Maneschi E, et al. Mechanism of action of phosphodiesterase 5 inhibition on metabolic syndrome-associated prostate alteration: an experimental study in the rabbit. *Prostate* 2013; 73(4):428-441. doi: 10.1002/pros.22584.
59. Cantiello F, Cicione A, Salonia A, Autorino R, Ucciero G, Tucci L, et al. Metabolic syndrome correlates with peri-urethral fibrosis secondary to chronic prostate inflammation: evidence of a link in a cohort of patients undergoing radical prostatectomy. *Int J Urol* 2014; 21(3): 264-269. doi: 10.1111/iju.12233.
60. Kadhihasanoglu M, Ozbek E. Letter to the editor: Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2015; 56(12):845-846. doi: 10.4111/kju.2015.56.12.845.
61. Sener NC, Zengin K, Ozturk U, Bas O, Ercil H, Ekici M, et al. The impact of metabolic syndrome on the outcomes of transurethral resection of the prostate. *J Endourol* 2015; 29(3):340-343. doi: 10.1089/end.2014.0562.
62. Yang TK, Hsiao PJ, Yang HJ, Liao CH, Chiang HS, Chien KL. Body mass index and age are predictors for symptom improvement after high-power laser vaporization for benign prostatic hyperplasia. *J Formos Med Assoc* 2015; 114(3):268-273. doi: 10.1016/j.jfma.2012.11.012.
63. Zorba OU, Uzun H, Akca G, Vazar S. The effect of different metabolic syndrome definitions on the relationship between metabolic syndrome and LUTS in men with benign prostatic enlargement. *Am J Mens Health* 2016. pii: 1557988316638654.
64. Akin Y, Gulmez H, Atez E, Gulum M, Savas M. Preliminary assessment of neck circumference in benign prostatic hyperplasia in patients with metabolic syndrome. *Int Braz J Urol* 2017; 43(1):95-103. doi: 10.1590/s1677-5538.IBJU.2016.0139.
65. Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Talalei A, Moradi A, Rafiee M et al. Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2014; 55(12): 814-820. doi: 10.4111/kju.2014.55.12.814.
66. Lee YC, Liu CC, Juang YS, Wu WJ, Li WM, Yen HC, et al. The impact of metabolic syndrome on the responsiveness to α 1-blocker in men with LUTS/BPH. *Int J Clin Pract* 2013; 67(4):356-362. doi: 10.1111/ijcp.12086.
67. Yoon H, Yoon HS, Lee YS, Cho ST, Han DH. Effect of tamsulosin on lower urinary tract symptoms patients with metabolic syndrome. *Urology* 2016; 88:135-142. doi: 10.1016/j.urology.2015.07.074.
68. Altin S, Ozan T, Ilhan S, Ilhan N, Onur R. Metabolic syndrome does not impair the response to alfuzosin treatment in men with lower urinary tract symptoms: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Turk J Urol* 2015; 41(3):125-31. doi: 10.5152/tud.2015.89656.

REFERENCES (2, 10, 11, 39, 40, 43, 44)

2. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analis uronefrologicheskoy zabolevaemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii za desyatiletniy period (2002-2012 gg) po dannim ofitsialnoy statistiki. [Analysis of the uronefrological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002-2012) according to the official statistics]. *Experimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2014;(2):4-11 (in Russian).
10. Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. Zabolevaniya predstatel'noy zhelezi i metabolicheskiiy syndrome: novaya patogeneticheskaya kontseptsiya. [Diseases of the prostate and metabolic syndrome: a new pathogenetic concept]. *Meditinskiy al'favit* 2011; 4(20):38-43 (in Russian).
11. Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Kalinchenko S.Yu. Varianti klinicheskogo techeniya i morfometricheskikh parametrov dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezi u muzhchin s metabolicheskim syndromom i androgenim defitsitom. [Features of clinical course and morphometric parameters of benign prostatic hyperplasia in men with metabolic syndrome and androgen deficiency]. *Urologiya* 2015;(5):66-69 (in Russian).
39. Grekov E.A., Kirpatovskiy V.I., Golovanov S.A., Drozdeva V.V., Kazachenko A.V. Otsenka vliyaniya metabolicheskogo syndrome, androgennogo defitsita i stressa na razvitie chronicheskoy boleznii pochek i pecheni u samtsov belikh kris. [Metabolic syndrome, androgen deficiency and stress: estimation of the influence on the development of chronic kidney and hepatic disease in male white rats]. *Experimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2012;(4): 8-14 (in Russian).
40. Kirpatovskiy V.I., Mudraya I.S., Grakov E.A., Kabanova I.V., Golovanov S.A., Drozdeva V.V., Nadochiy O.N. Vliyanie eksperimental'no vizvannogo metabolicheskogo syndrome na funktsionalnoye sostoyanie mochevogo puzirya u kris. [Influence of the experimental metabolic syndrome on the function of the urinary bladder in rats]. *Experimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2013;(1):8-13 (in Russian).
43. Kseneva S.I., Yurmazov Z.A., Udut V.V. Vliyanie nemedikamentoznoy korektsii metabolicheskogo syndrome na sostoyanie predstatel'noy zhelezi u pacientov molodogo vozrasta. [Effect of non-pharmacological correction on the metabolic syndrome on the condition of the prostate in young patients]. *Evrasiyskiy Soyuz Uchenikh* 2016; 2-2(23):64-66 (in Russian).
44. Rasin M.S. Khronicheskoe vospalenie i insulinorezistentnost v patogeneze dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezi (obzor literaturi). [Chronic inflammation and insulin resistance in the pathogenesis of benign prostate hyperplasia (review)]. *Experimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016;(1):52-57 (in Russian).

Особенности нейро-вегетативной реактивности мужчин с синдромом хронической тазовой боли

Шорманов И.С., Можеев И.И., Соколова Х.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии с нефрологией

Сведения об авторах:

Шорманов И.С. – профессор, д.м.н., заведующий кафедрой урологии с нефрологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, e-mail: kafuro@mail.ru

Shormanov I.S. – Dr.Sc., Professor, Head of Department of Urology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: kafuro@mail.ru

Можеев И.И. – старший лаборант кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, e-mail: kafuro@mail.ru

Mozhaev I.I. – Senior laboratory assistant of Department of Urology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: kafuro@mail.ru

Соколова Х.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, e-mail: manoylov@yandex.ru

Sokolova Ch.A. – PhD., Associate Professor of Department Urology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: manoylov@yandex.ru

Синдром хронической тазовой боли ШВ (СХТБ-ШВ) категории, или так называемый хронический абактериальный простатит, до сих пор привлекает внимание клиницистов и исследователей поскольку многие аспекты его патогенеза остаются не до конца изученными [1,2]. К настоящему времени сформулировано большое количество теорий этиопатогенеза данной формы хронического простатита, что позволяет рассматривать СХТБ-ШВ категории как мультифакторное заболевание и позиционировать как междисциплинарную проблему, которая должна решаться с позиций тесного патогенетического взаимодействия различных системных и локальных (органных) нарушений [3-5].

По данным многих авторов, у больных с СХТБ-ШВ категории с высокой частотой выявляются различные нарушения вегетативной реактивности в виде синдрома вегетативной дисфункции (дистонии) или, так называемой, системной симпатической вегетативной гиперактивности, которые рассматриваются и как причинные, и как следственные факторы заболевания [6-9]. Вегетативная дисфункция сопровождается нарушением процессов нейропластичности, запуская механизмы центральной

сенситизации и периферической метаболической нейропатии с характерным для нее феноменом нейропатической боли [10,11]. В рекомендациях Европейского общества урологов по ведению пациентов с СХТБ последних лет указывается на то, что при безусловно мультифакторном патогенезе хронической боли при СХТБ, большую роль в ее происхождении и поддержании играют именно нарушения процессов вегетативной нейропластичности, которые рассматриваются как потенциальные индукторы нейропатической боли [12].

В отечественной урологической литературе в последнее время стали появляться работы, посвященные исследованию нейропатического компонента хронической боли у больных с СХТБ-ШВ категории, поскольку изучение этого аспекта заболевания может открыть перспективы для более эффективной фармакотерапии боли как его ключевого симптома, резко снижающего качество жизни пациентов [13,14]. Однако на фоне небольшого количества работ, посвященных вегетативным нарушениям и их патогенезу у больных СХТБ-ШВ категории, имеет место дефицит исследований именно по нейропатическому компоненту хронической боли при данном заболевании и практически нет работ, отражающих их потенци-

альные механизмы взаимосвязи и взаимодействия, с использованием простых, но валидных и не требующих много времени для своего исполнения тестов, что важно для рутинной урологической практики.

Цель исследования – изучить особенности вегетативной реактивности и ее возможную взаимосвязь с нейропатическим компонентом хронической боли у пациентов с СХТБ-ШВ категории с использованием простых и валидных диагностических тестов в рутинной урологической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 90 мужчин с диагнозом СХТБ-ШВ категории (основная группа) и 30 практически здоровых мужчин без патологии предстательной железы (контрольная группа). Диагноз СХТБ-ШВ категории устанавливался на основании клинической картины заболевания (персистирующий хронический тазово-простатический болевой синдром в течение не менее трех месяцев подряд) в сочетании с нормальными цитологическими и микробиологическими показателями секрета предстательной железы при исключении патологии соседних тазовых [12]. Средний

возраст пациентов с СХТБ IIIВ-категории (n=90) составил 40,6±4,6 лет (ДИ 0,95| 22-48), контрольной группы (n=30) – 35,2±2,6 лет (ДИ 0,95| 20-40), соответственно. Длительность течения СХТБ-IIIВ категории у 28,1% пациентов составила менее 5 лет, у 38,9% пациентов – от 5 до 10 лет, у 33,0% пациентов –

более 10 лет. Минимальная длительность течения заболевания в основной группе составила два года, а максимальная длительность составила 16 лет, соответственно (средний период длительности течения – 10,2±2,6 лет).

У всех пациентов проводился сбор жалоб и анамнеза по общепри-

нятым методикам, после чего выполнялись соответствующие объективные исследования. Для оценки состояния вегетативной реактивности организма нами были использованы диагностические критерии оценки исходного вегетативного тонуса (ИВТ), предложенные А.М. Вейном с соавт. [15] (табл.1). ■

Таблица 1. Диагностические критерии для оценки исходного вегетативного тонуса

Диагностические критерии	Симпатикотония	Ваготония
1. Цвет кожи	Бледная	Склонность к покраснению
2. Сосудистый рисунок	Норма	Мраморность, цианоз
3. Сальность	Снижено	Повышено, угревая сыпь
4. Потоотделение	Умеренно	Повышено
5. Дермографизм	Розовый, белый	Красный, стойкий
6. Пастозность тканей (склонность к отекам)	Не характерно	Характерно
7. Температура тела	Склонность к повышению	Склонность к понижению
8. Зябкость	Отсутствует	Повышена
9. Ознобopodobный гиперкинез	Характерен	Не характерно
10. Температура при инфекциях	Высокая	Субфебрильная
11. Переносимость духоты	Нормальная	Плохая
12. Масса тела	Снижена	Повышена
13. Аппетит	Повышен	Снижен
14. Жажда	Повышена	Снижена
15. ЧСС	Повышена	Снижена
16. САД	Повышено	Понижено
17. ДАД	Повышено	Снижено
18. Обмороки	Редко	Часто
19. Кардиалгии	Редко	Часто
20. Сердцебиение	Часто	Редко
21. III тон на верхушке в положении лежа	Не бывает	Характерен
22. Головокружение, непереносимость транспорта	Не характерно	Характерно
23. Жалобы на чувство нехватки воздуха, “вздохи”	Не характерно	Часто
24. Бронхиальная астма	Не характерно	Характерно
25. Слюноотделение	Уменьшено	Усилено
26. Жалобы на тошноту, рвоту, боли в животе	Не характерно	Характерно
27. Моторика кишечника	Атонические запоры	Метеоризм, спастические запоры
28. Мочеиспускание	Редкое, обильное	Частое, необильное
29. Ночной энурез	Не бывает	Часто
30. Аллергические реакции	Редко	Часто
31. Увеличение л/у, миндалин, аденоиды	Не бывает	Часто
32. Боли в ногах по вечерам, ночью	Редко	Часто
33. Зрачок	Расширен	Сужен
34. Головные боли	Редко	Характерно
35. Темперамент	Увлекающиеся, настроение изменчивое	Угнетены, апатичны, склонность к депрессиям
36. Физическая активность	Повышена по утрам	Снижена
37. Психическая активность	Рассеянность, быстрая отвлекаемость, неспособность сосредоточиться	Внимание удовлетворительное
38. Сон	Позднее засыпание, раннее пробуждение	Глубокий, продолжительный, замедленный переход к бодрствованию
39. Вегетативные пароксизмы	Чаще подъем АД, тахикардия, озноб, чувство страха, повышение температуры тела	Чаще одышка, потливость, понижение АД, боли в животе, тошнота
40. Синусовая аритмия	Не характерно	Характерно
41. Зубец Т в отведениях V5-6	Уплотненный, ниже 3 мм	Нормальный
42. Амплитуда зубца Р во 2 отведении	Выше 3 мм	Ниже 2 мм
43. PQ на ЭКГ	Укорочен	Удлинен
44. Интервал ST	Смещение ниже изолинии	Смещение выше изолинии, синдром ранней реполяризации
45. Индекс напряжения (КИГ)	Более 90 усл. ед.	Менее 30 усл. ед.

Используя данную таблицу, широко применяющуюся в неврологической практике, подсчитывали только число клинически выявляемых ваго- и симпатикотонических признаков и определяли ИВТ, который может быть эйтоническим (баланс между симпатическими и парасимпатическими вегетативными влияниями), дистоническим (дисбаланс между симпатическими и парасимпатическими вегетативными влияниями), ваготоническим (преобладание парасимпатических влияний над симпатическими влияниями) и симпатикотоническим (преобладание симпатических влияний над парасимпатическими влияниями). В норме ваготонических признаков должно быть не больше 6, а симпатикотонических – не больше 2. При увеличении количества тех или иных признаков делается заключение об ИВТ по ваготоническому или симпатикотоническому типу.

Для количественной и качественной характеристики болевого синдрома при СХТБ-ШВ категории ХБП использовали известный специальный валидный опросник –

Международную шкалу оценки симптомов хронического простатита CPSI-QL (Chronic Prostatitis Symptom Index – Quality of Life) по результатам которого оценивали показатель индекса боли (ИБ) по шкале от 1 до 10 и индекса качества жизни (ИКЖ) по шкале от 1 до 6 [16]. Для выявления нейропатической хронической боли мы применили диагностический опросник нейропатической боли (DN4), который был специально разработан для широкого использования практичными врачами любых специальностей, потому что в силу своей простоты не требует наличия специального неврологического образования [17] (табл. 2).

Опросник состоит из двух блоков: первый блок из 7 вопросов заполняется на основании опроса пациента, второй блок из 3 вопросов – на основании клинического осмотра. Первый блок позволяет оценить позитивные сенсорные симптомы, такие как спонтанную боль (ощущение жжения; болезненное ощущение холода; ощущение как от ударов током) и парестезии и

дизестезии (ощущение ползания мурашек, покалывание, онемение, зуд). Второй блок позволяет врачу выявить аллодинию (извращенную реакцию на боль) и негативные сенсорные симптомы. Подсчет баллов вопросника очень прост: сумма баллов выше 4 означает предположительное наличие у пациента нейропатической боли или нейропатического компонента смешанной боли с вероятностью 86% случаев. Опросник DN4 переведен на большинство европейских языков, в том числе, и на русский. Русскоязычная версия опросника прошла лингвистическую валидацию с соблюдением всех международных требований и официально принята к использованию в России.

Результаты оценки вегетативной реактивности по таблицам А.М. Вейна и тесту кожного дермографизма, как и результаты анкетирования по Международной шкале оценки симптомов хронического простатита CPSI-QL и шкале оценки нейропатической боли DN4 у здоровых мужчин контрольной группы принимались за референтные показатели условно здоровых людей, с которыми сравнивались аналогичные результаты обследования пациентов с СХТБ-ШВ категории. Статистическая обработка выполнялась в программе Microsoft Excel-2007 и Statistica 6.0. (StatSoft, USA). Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применялся t-критерий Стьюдента. Для исследования взаимосвязи количественных признаков между собой определялся коэффициент корреляции Спирмена (r). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота и структура клинических симптомов у больных с диагно-

Таблица 2. Шкала оценки нейропатической боли DN4

Пожалуйста, заполните этот опросник, отметив галочкой один ответ для каждого пункта в приведенных ниже вопросах		
Собеседование с пациентом		
Часть 1: Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?	Да	Нет
1. Ощущение жжения		
2. Болезненное ощущение холода		
3. Ощущение как от ударов током		
Часть 2: Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?	Да	Нет
4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек		
5. Покалыванием		
6. Онемением		
7. Зудом		
Осмотр пациента		
Часть 3: Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома?	Да	Нет
8. Пониженная чувствительность к прикосновению		
9. Пониженная чувствительность к покалыванию		
Часть 4: Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации?	Да	Нет
10. Проведя в этой области кисточкой		
При ответе "Да" на 4 и более вопросов диагноз "нейропатическая боль" вероятен в 86% случаев		

зом СХТБ-IIIВ категории, представлены в таблице 3.

У 68 (75,5%) пациентов с СХТБ-III В категории были выявлены жалобы, которые можно было трактовать как потенциальные проявления нарушений вегетативной реактивности. Результаты оценки исходного вегетативного тонуса (ИВТ) у мужчин контрольной и основной групп представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, распре-

деления мужчин по показателям исходного вегетативного тонуса (ИВТ) в контрольной и основной группах существенно различались ($p < 0,05$). В группе здоровых мужчин преобладали ваготоники (40,0%) и эйтоники (33,3%), что свидетельствовало либо о превалировании стресс-протективных эффектов парасимпатической нервной системы (в первом случае), либо об отсутствии существенного дисбаланса между симпатическим и парасимпа-

тическим отделами вегетативной нервной системы (во втором случае), а количество симпатотоников оказалось наименьшим (26,7%) ($p < 0,05$). Напротив, среди пациентов с СХТБ-IIIВ категории достоверно преобладали симпатотоники, составившие 57,8% об общего числа пациентов ($p < 0,05$). Далее по частоте шли ваготоники (25,5%) и эйтоники, количество которых оказалось почти в 2 раза меньше, чем среди здоровых мужчин (16,7% против 33,3%, соответственно; $p < 0,05$).

Таблица 3. Частота и структура клинических симптомов у больных с диагнозом СХТБ-III В категории

Клинические симптомы	Абс. (чел.)	Частота в % от общего числа больных
Перманентный болевой синдром, в том числе:	90	100,0
- в области малого таза/предстательной железы (типичный)	55	61,1
- в надлонной области и/или мошонке (атипичный)	25	27,8
- в поясничной области (атипичный)	10	11,1
Психо-эмоциональные расстройства (раздражительность, тревожность, психо-эмоциональная лабильность, астено-депрессивные состояния)	76	84,4
Признаки дисфункции вегетативной нервной системы (гипергидроз, снижение стрессоустойчивости, нарушения сна)	68	75,5
Сексуальные расстройства	35	38,9
Симптомы нижних мочевых путей/ноктурия	20	22,2

Таблица 4. Результаты клинической оценки исходного вегетативного тонуса у больных основной и контрольной групп исследования

Критерии диагностики по таблицам А.М. Вейна	Контрольная группа (n=30) (абс. число и % от общей численности группы)	Основная группа (n=90) (абс. число и % от общей численности группы)
Симпатотоники (превалирует тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы)	8 (26,7%)*	52 (57,8%)*
Эйтоники (баланс симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы)	10 (33,3%)*	15 (16,7%)*
Ваготоники (превалирует тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы)	12 (40,0%)*	23 (25,5%)*

* различие статистически достоверно при сравнении показателей обеих групп между собой ($p < 0,05$)

Таблица 5. Результаты оценки индекса боли у больных в основной и контрольной группах исследования

Критерии оценки симптомов по шкале NIH-CPSI-OL	Контрольная группа (средний балл и доверительный интервал 0,95)	Основная группа (средний балл и доверительный интервал 0,95)
Индекс боли (баллы)	0,9±0,2* (ДИ 0-2)	10,9±1,2* (ДИ 6-14)
Индекс качества жизни (баллы)	1,2±0,6* (ДИ 0-3)	3,6±0,3* (ДИ 1-6)

* различие статистически достоверно при сравнении показателей обеих групп между собой ($p < 0,05$)

Таблица 6. Результаты качественной оценки хронической боли по шкале нейропатической боли DN4 у больных в основной и контрольной группах исследования

Критерии оценки боли по шкале ND4	Контрольная группа (абс. число и % от общей численности группы)	Основная группа (абс. число и % от общей численности группы)
Суммарный балл 0-3 (отсутствие нейропатической боли или нейропатического компонента смешанной боли)	26 (86,7%)*	58 (64,5%)*
Суммарный балл 4-10 (наличие нейропатической боли или нейропатического компонента смешанной боли)	4 (13,3%)*	32 (35,5%)*

* различие статистически достоверно при сравнении показателей обеих групп между собой ($p < 0,05$)

Результаты оценки индекса боли и индекса качества жизни у мужчин контрольной и основной групп представлены в таблице 5. Как видно из таблицы 5, по обоим сравниваемым показателям пациенты с СХТБ-IIIВ категории достоверно в негативную сторону отличались от здоровых мужчин контрольной группы ($p < 0,05$).

В таблице 6 представлены результаты анкетирования участников исследования. Согласно полученным нами данным, только у 3 из 30 (13,3%) здоровых мужчин выявлялись признаки, соответствующие аналогам и критериям нейропатической боли, в то время, как четкие критерии нейропатической боли выявлены у 32 и 90 (35,5%) больных с обострением ХАП IIIВ-категории ($p < 0,05$). Это означает, что примерно у каждого третьего пациента с СХТБ-IIIВ категории при целенаправленном обследовании с использованием простого валидного специализированного опросника DN4 хроническая боль имеет потенциально нейропатическую природу, а общая частота выявления нейропатической боли при СХТБ-IIIВ категории оказалась в 2,7 раза выше, чем в популяции здоровых асимптоматических мужчин ($p < 0,05$). При проведении статистического корреляционного анализа полученных результатов установлено, что степень тяжести болевого синдрома при СХТБ-IIIВ категории по показателю индекса боли (ИБ), достоверно положительно коррелировала с показателем индекса качества жизни (ИКЖ) при использовании

шкалы CPSQ-QL ($r=+0,425$; $n=90$; $p=0,001$) (рис. 1).

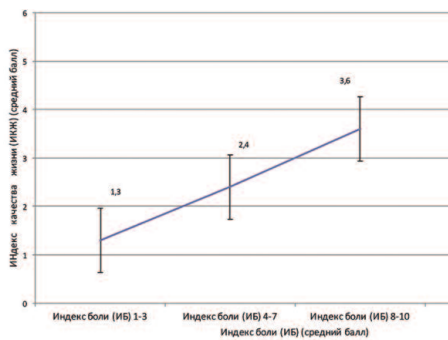


Рис. 1. Зависимость между индексом боли (ИБ) и индексом качества жизни (ИКЖ) у больных с СХТБ-IIIВ категории ($n=90$)

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволили выявить особенности состояния вегетативной реактивности, характерные для пациентов с СХТБ-IIIВ категории и отличия от аналогичных показателей клинически здоровых мужчин. Так, три главных типа вегетативной реактивности у здоровых мужчин контрольной группы были представлены сравнительно пропорционально: 10 (33,3%) мужчин имели эйтонический тип ИВТ, 8 (26,7%) – были симпатотониками, 12 (40,0%) – имели ваготонический тип ИВТ. Распределение типов ИВТ среди больных СХТБ-IIIВ категории кардинально отличалось от такового у здоровых мужчин. Прежде всего бросалось в глаза существенное превалирование симпатотонического типа ИВТ, который был выявлен у 52 (57,8%) пациентов, что достоверно свидетельствовал о наличии у них системной вегетативной симпатической гиперактивности ($p<0,05$). Количество эйтоников среди пациентов с СХТБ-IIIВ категории оказалось почти в 2 раза меньше, чем среди здоровых мужчин контрольной группы (16,7% от общего количества больных). Ваготонический тип ИВТ был выявлен у 23 (25,5%) пациентов, соответственно, что оказалось достоверно меньше, чем

у здоровых мужчин контрольной группы ($p<0,05$). Таким образом, состояние вегетативной реактивности у пациентов с СХТБ-IIIВ категории существенно отличалось от вегетативной реактивности здоровых мужчин без болевого синдрома и заключалось в достоверном превалировании вегетативных реакций, ассоциированных с повышенным тонусом симпатического отдела вегетативной нервной системы (симпатотония), и наличии системной вегетативной симпатической гиперактивности практически у каждого второго пациента ($p<0,05$).

Одновременно с этим примерно у каждого третьего пациента с СХТБ-IIIВ категории при целенаправленном обследовании с использованием простого валидного специализированного опросника DN4 хроническая боль имеет потенциально нейропатическую природу, а общая частота выявления нейропатической боли при СХТБ-IIIВ категории оказалась в 3,5 раза выше, чем в популяции здоровых асимптоматических мужчин ($p<0,05$).

Несмотря на то, что убедительных корреляций между выраженностью боли и ее характером в ходе исследования не было установлено, тем не менее, мы полагаем, что полученные данные имеют важное клиническое и терапевтическое значение, поскольку они отражают наличие практически у каждого второго пациента с СХТБ-IIIВ категории достоверного дисбаланса между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы (симпатотонии, или системной вегетативной симпатической гиперактивности), который достоверно сопровождается хронической болью, имеющей у каждого третьего пациента с СХТБ-IIIВ категории нейропатический механизм развития, что, безусловно, требует проведения дальнейший углубленных исследований в данном направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Задача патогенетической диагностики и коррекции хронической боли при СХТБ-IIIВ категории имеет сегодня первостепенное клиническое значение, поскольку именно максимально ранняя и быстрая ликвидация хронического болевого синдрома является фармакотерапевтической опцией первой линии, позволяющей существенно улучшить качество жизни этой категории пациентов, а сложившийся традиционный эмпирический метод простого подбора препаратов для коррекции боли при СХТБ-IIIВ категории уже нельзя считать адекватным лечебным мероприятием. У пациентов с СХТБ-IIIВ категории с высокой частотой выявляются признаки системной вегетативной симпатической гиперактивности и нейропатический компонент хронического болевого синдрома, наличие которых необходимо учитывать при планировании фармакотерапии данного заболевания. С учетом выявленных особенностей нейровегетативного статуса пациентов с СХТБ-IIIВ категории перспективными фармакотерапевтическими средствами потенциально могут рассматриваться препараты, оказывающие соответствующие доказанные эффекты (в частности, нейропротекторы и нейротропы в сочетании с метаболическими антиоксидантами). Однако в любом случае фармакотерапии должна предшествовать адекватная, объективная и при этом простая в исполнении диагностика. С этой точки зрения представляется целесообразным рекомендовать более широкое использование опросника нейропатической боли DN4 в рутинной урологической практике при обследовании пациентов с СХТБ-IIIВ категории с учетом его доступности и клинической простоты исполнения. ■

Ключевые слова: синдром хронической тазовой боли-IIIВ категории (СХТБ-IIIВ), вегетативная реактивность, системная автономная симпатическая гиперактивность, нейропатическая боль, диагностика, патогенетические связи.

Key words: chronic pelvic pain syndrome IIIВ (CPPS-IIIВ), vegetative reactivity, systemic autonomic sympathetic hyperactivity, neuropathic pain, diagnostics, pathogenetic link.

Резюме:

Цель исследования – изучить особенности вегетативной реактивности и ее возможную взаимосвязь с нейропатическим компонентом хронической боли у пациентов с СХТБ-IIIВ категории с использованием простых и валидных диагностических тестов в рутинной урологической практике.

Материалы и методы. В исследование включено 90 мужчин с диагнозом СХТБ-IIIВ категории в возрасте 22-48 лет (средний возраст – 40,6±4,6 лет) (основная группа) и 30 клинически здоровых мужчин того же возраста (контрольная группа). В обеих группах проводилось однотипное исследование вегетативной реактивности на основании расчета исходного вегетативного тонуса (ИВТ) (таблицы А.М. Вейна.), оценивались индекс боли (ИБ) и индекс качества жизни (ИКЖ) (Международная шкала оценки симптомов хронического простатита NIH-CPSI-QL), изучался нейропатический компонент боли (диагностический опросник нейропатической боли (DN4)) с последующей статистической обработкой данных.

Результаты. У 75,5% пациентов с СХТБ-III В категории имели место клинические проявления нарушений вегетативной реактивности. Анализ ИВТ выявил достоверные различия в распределении типов вегетативной реактивности (эйтония, ваготония, симпатотония) между контрольной и основной группами с преобладанием в последней симпатотонической реакции (57,8%) и в 2 раза меньшей частотой встречаемости эйтонии ($p<0,05$). Данные результаты отражали высокую частоту системной вегетативной симпатической гиперактивности у больных СХТБ-IIIВ категории. Одновременно у каждого третьего пациента с СХТБ-IIIВ категории при использовании опросника DN4 выявлены признаки нейропатической боли, общая частота которой оказалась достоверно в 3,5 раза выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$).

Заключение. В мультифакторном патогенезе СХТБ-IIIВ существенную роль играет вегетативная дисфункция в виде системной вегетативной симпатической гиперактивности, которая ассоциируется с высокой частотой нейропатического компонента хронической боли при данном заболевании.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Features of the neuro-vegetative reactivity of men with chronic pelvic pain syndrome

Shormanov I.S., Mozhaev I.I., Sokolova Ch.A.

Aim is to study features of autonomic reactivity and its possible relationship with a neuropathic component of chronic pain with the use of simple and valid diagnostic tests in routine urological practice in CPPS-IIIВ patients.

Material and methods. The study included 90 men diagnosed with CPPS-IIIВ aged 22-48 years (mean age – 40,6 ± 4,6 years) (core group) and 30 clinically healthy men of the same age (control group). In both groups, the study was carried out the same type of autonomic reactivity on the basis of the calculation of the initial autonomic tone (ICT) (Wayne Table), evaluated pain index (PI) and the Quality of Life Index (QL) (International scale assessment of symptoms of chronic prostatitis NIH-CPSI-QL), studied neuropathic component of pain (neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)), followed by statistical data processing.

Results. Clinical manifestations of autonomic reactivity disorders were diagnosed in 75.5% of CPPS-III В patients. Analysis of ICT has revealed significant differences in the distribution of types of autonomic reactivity (eutony, vagotony, sympathotony) between the control and the main groups with a predominance in the last sympathotony (57.8%) and in 2 times lower incidence of eutony ($p<0.05$). These findings reflect the high frequency of system autonomic sympathetic hyperactivity in CPPS-IIIВ patients. At the same time one in three patients with CPPS-IIIВ showed signs of neuropathic pain, and its overall incidence was significantly higher in 2.7 times compared control group ($p < 0.05$).

Conclusion. Autonomic dysfunction (systemic autonomic sympathetic hyperactivity) associated with a high incidence of chronic neuropathic pain play important role in multifactorial pathogenesis of CPPS-IIIВ.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Delavierre D, Rigaud J, Sibert L, Labat JJ. Symptomatic approach to chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Prog Urol* 2010;20(12): 940-53. doi: 10.1016/j.puro.2010.09.018.
2. Stein A, Dekel Y. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *Harefuah* 2012;151(9):541-4, 555.
3. Белоусов И.И. Диагностика и лечение невоспалительной формы хронического абактериального простатита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону. 2014. 47с. Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/455177/a#?page=1>
4. Тузиков И.А., Иванов А.П. Абактериальный синдром хронической тазовой боли у мужчин как мультидисциплинарная проблема. *Фундаментальные исследования* 2012; (1):121-124.
5. Тузиков И.А. Взаимосвязь системных факторов в патогенезе синдрома хронической тазовой боли у мужчин. *Урология* 2012; (6):48-51.
6. Berberich HJ, Ludwig M. Psychosomatische Aspekte des chronischen Beckenschmerzes. *Urologe A* 2004;43(3):254-260. doi: 10.1007/s00120-003-0511-4
7. Махмудова Л.А. Клинические особенности хронического простатита и пути оптимизации лечения: Дис. ... к.м.н. 2005, М. 146 с. Доступно по: <http://www.disscat.com/content/klinicheskie-osobennosti-khronicheskogo-prostatita-i-puti-optimizatsii-lecheniya>
8. McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1327-1433.
9. Mathias CJ. Sympathetic nervous system disorders in man. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993; 7(2):465-490.
10. Baron R, Binder A, Attal N, Casale R, Dickenson AH, Treede RD. Neuropathic low back

11. Jones RC 3rd., Lawson E., Backonja M. *Managing Neuropathic Pain*. Med Clin North Am 2016; 100(1):151-167. doi: 10.1016/j.mcna.2015.08.009
12. Engeler D, Baranowski AP, Borovicka J, Cottrell A, Dinis-Oliveira P, Elneil S, et al. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. EAU. 2015. 94 p. available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Chronic-Pelvic-Pain-2015.pdf>
13. Коган М.И., Белоусов И.И., Болоцков А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите. *Урология* 2011;(3):22-24.
14. Гаврилов В.Е. Синдром невоспалительной хронической тазовой боли у мужчин – особенности клиники, диагностика и лечение: Дис. ... канд. мед. наук М., 2005. 101 с. Доступно по: www.disscat.com/content/sindrom-nevospalitelnoi-khronicheskoi-tazovoi-boli-u-muzhchin-osobennosti-kliniki-diagnostik
15. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. [Под ред. А. М. Вейна]. М.: Медицинское информационное агентство. 2000. 752 с.
16. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA, et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol* 1999;162(2):369-675.
17. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114(1-2): 29-36.

REFERENCES (3-5, 7, 13, 14, 15)

3. Belousov I.I. Diagnostika i lechenie nevospalitel'noj formy khronicheskogo abakterial'nogo prostatita. [Diagnosis and treatment of non-inflammatory form of chronic abacterial prostatitis]. *Cand.Med.Sci [thesis]*. Rostov-na-Donu. 2014. С. 47. Available from: <http://medical-diss.com/docreader/455177/a#?page=1> (In Russian)
4. Tuzykov I.A., Ivanov A.P. Abakterial'nyj sindrom khronicheskoy tazovoy boli u muzhchin kak mul'tidisciplinarnaya problema. *Fundamental'nye issledovaniya* 2012; (1):121-124. (In Russian)
5. Tuzykov I.A. Vzaimosvyaz 'sistemnykh faktorov v patogeneze sindroma khronicheskoy tazovoy boli u muzhchin. [Relationship of systemic factors in the pathogenesis of chronic pelvic pain syndrome in men]. *Urologiya* 2012; (6):48-51. (In Russian)
7. Maxmudova L.A. Klinicheskie osobennosti khronicheskogo prostatita i puti optimizatsii lecheniya. [Clinical features of chronic prostatitis and ways to optimize treatment]. *Cand.*

- Med.Sci [dissertation]*. Moscow; 2005. 146 p. (In Russian)
13. Kogan M. I., Belousov I. I., Bolockov A. S. Arterial'nyj krovotok v prostate pri sindrome khronicheskoy tazovoy boli/xronicheskom prostatite. [Arterial blood flow in the prostate in the syndrome of chronic pelvic pain/chronic prostatitis]. *Urologiya* 2011; (3):22-24. (In Russian)
14. Gavrilov V.E. Sindrom nevospalitel'noj khronicheskoy tazovoy boli u muzhchin – osobennosti kliniki, diagnostika i lechenie. [Syndrome of noninflammatory chronic pelvic pain in men – features of the clinic, diagnosis and treatment]. *Cand. Med.Sci [dissertation]*. Moscow; 2005. 101 p Available from: www.disscat.com/content/sindrom-nevospalitelnoi-khronicheskoi-tazovoi-boli-u-muzhchin-osobennosti-kliniki-diagnostik (In Russian)
15. Vegetativnye rasstrojstva: Klinika, lechenie, diagnostika. [Pod red. A. M. Vejna]. [Vegetative disorders: Clinic, treatment, diagnosis]. Moscow: *Medicinskoje informacionnoe agentstvo*. 2000. 752 p. (In Russian)

Возможные риски при терапии тестостероном

Е.А. Ефремов, С.С. Красняк

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

Сведения об авторах:

Ефремов Е.А. – д.м.н., зав. отд. андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: konfandrology@rambler.ru

Efremov E.A. – Dr. Sc., head of the department of andrology and human reproduction of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: konfandrology@rambler.ru

Красняк С.С. – научный сотрудник отд. андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: krasnyakss@mail.ru

Krasniak S.S. – associate scientist of the department of andrology and human reproduction N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: krasnyakss@mail.ru

Типогонадизм (дефицит тестостерона) у взрослых мужчин является клинико-биохимическим синдромом, связанным с низким уровнем тестостерона (Т), что может негативно повлиять на многочисленные функции органов и качество жизни. Клиницист должен различать формы врожденного гипогонадизма, которые требуют пожизненной заместительной терапии (например, синдром Кальмана, синдром Клайнфельтера) от приобретенных (например, анорхизм вследствие травмы или орхэктомии, поражений/образований гипофиза и возрастной гипогонадизм), и обратимые формы гипогонадизма. Потенциально обратимые формы гипогонадизма наиболее часто встречаются совместно с такими нарушениями обмена веществ, как диабет 2 типа, ожирение, воспалительные заболевания (например, хроническая обструктивная болезнь легких, хронические воспалительные заболевания кишечника) или психологическими проблемами, такими, как депрессивное состояние или стресс [1].

Вопрос терапии и диагностики врожденных заболеваний, сопровождающихся андрогенодефицитом широко освещен в литературе, в то время как гипогонадизм вследствие хронических заболеваний часто провоцирует неоправданное назначение заместительной гормо-

нальной терапии, и, в частности, спровоцировано фармацевтическим лобби. Так, например, проблемой, связанной с диагнозом возрастного андрогенодефицита является частый случай несовпадения симптомов (у 20-40% общей популяции) и низкого уровня циркулирующего Т (у 20% мужчин старше 70 лет). Европейское общество по андропauзе и менопаузе (EMAS) недавно определили строгие диагностические критерии для возрастного гипогонадизма, включающие одновременное снижение уровня сывороточного тестостерона (общего Т < 11 нмоль/л и свободного Т < 220 пмоль/л) и трех сексуальных симптомов (эректильная дисфункция, снижение либидо и снижение частоты утренних эреций) По этим критериям, лишь 2% мужчин в возрасте от 40 до 80 лет имеют возрастную гипогонадизм и реально нуждаются в заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона [2].

В частности, ожирение и нарушение общего состояния здоровья, являются более распространенными причинами низких уровней тестостерона, чем хронологический возраст сам по себе. На основании этих данных возрастной гипогонадизм следует рассматривать как редкий синдром и наиболее логичным подходом к лечению является изменение образа жизни, снижение веса и адекватная терапия сопутствующих заболеваний. Заместительная терапия

тестостероном широко используется во всем мире для лечения, как гипогонадизма, так и связанных с ним изолированных симптомов. Тревожным аспектом этой тенденции является то, что это произошло почти без каких-либо серьезных научных доказательств о преимуществах и рисках данной терапии [3]. Агрессивный маркетинг препаратов тестостерона оказался эффективным, особенно в Соединенных Штатах, где объем продаж препаратов Т вырос в два раза в период между 2005 и 2010 годами и продолжает расти, аналогичные тенденции прослеживаются во всем мире [4].

Лечение возрастного гипогонадизма является наиболее спорным вопросом, поскольку, симптомы и признаки часто неспецифичны и стерты, уровни тестостерона часто являются пограничными или низкими, а высокие баллы опросников по симптомам часто не совпадают с биохимической картиной. Кроме того, до сих пор нет общего консенсуса по отношению уровня тестостерона, ниже которого рекомендуется заместительная терапия. Некоторые из исследователей выступают за порог уровня Т, равный 9,7-10,4 нмоль/л; в то время как другие считают, что порог 6,9 нмоль/л был бы более уместным [5-7].

После того, как установлен диагноз гипогонадизма, возможные причины низких уровней тестостерона, такие как ожирение, метабо-

лический синдром и другие хронические заболевания, должны быть диагностированы и, если они присутствуют, необходима адекватная их терапия. Основной терапией для мужчин с избыточной массой тела или ожирением должно стать изменение образа жизни. Консультации для достижения устойчивого снижения веса должны быть основным орудием врача, даже если лечение препаратами тестостерона может вызвать небольшое увеличение общей мышечной массы тела и небольшое уменьшение общего жира в организме. Последние данные показывают, что увеличение или потеря веса имеют четкую обратную корреляцию с циркулирующим уровнем тестостерона [8]. Следовательно, потеря веса повышает уровень тестостерона, и наоборот. Кроме того, есть сообщение о тенденции к увеличению количества пациентов, страдающих ожирением, связанным с приемом тестостерона [9]. Заместительная терапия должна быть предложена пациенту только после беседы о том, что в долгосрочной перспективе полезные и неблагоприятные последствия этого лечения для него неизвестны [10]. Опубликованные результаты испытаний также неоднозначны, в некоторые включены мужчины без симптомов гипогонадизма, для оценки используются различные пороговые значения тестостерона, препараты, а также режимы дозирования [3].

В настоящее время абсолютные противопоказания для терапии тестостероном включают рак предстательной железы (РПЖ) и рак молочной железы [11]. Относительными противопоказаниями являются уровень простатспецифического антигена (ПСА) > 4 нг/мл (или 3 нг/мл у мужчин с повышенным риском развития РПЖ), гематокрит > 50%, выраженные симптомы нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП), вызванные доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) (выше 19 баллов по международной системе

суммарной оценки заболеваний предстательной железы (IPSS)), или плохо контролируемой застойной сердечной недостаточности и апноэ сна [3,7].

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРПАЗИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Объем предстательной железы (ПЖ) зависит от уровня тестостерона; чем выше его уровень в сыворотке крови, тем больше объем ПЖ и выше распространенность ДГПЖ. Препараты тестостерона увеличивают объем ПЖ, в итоге вызывая умеренное увеличение уровня ПСА у пожилых мужчин [12,13]. В ряде исследований показано, что антиандрогены и орхэктомия уменьшают объем ПЖ у пациентов с ДГПЖ [14,15]. Также указывается, что андрогены влияют на объем ПЖ и развитие РПЖ, однако полученные данные противоречивы [16]. Проведенный С. Guo и соавт. анализ показал, что объем ПЖ увеличился у пациентов, лечившихся тестостероном по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Тем не менее, никаких статистически значимых различий в уровне ПСА и баллах IPSS в группе тестостерона исследователями не выявлено [17]. J.P. Raunaud и соавт. сообщили, что долгосрочные эффекты терапии тестостероном не были связаны со значительными изменениями в концентрации ПСА и скорости прироста ПСА или каких-либо других существенных рисков для ПЖ [18].

Два мета-анализа, проведенные О.М. Calof и соавт., а также S. Bhasin и соавт., показали, что общее количество неблагоприятных событий, связанных с ПЖ (в том числе биопсия ПЖ, РПЖ, уровень ПСА в сыворотке крови больше 4 нг/мл, а также увеличение баллов IPSS) было значительно выше в группе, получающих тестостерон, чем у тех, кто получал плацебо (отношение шансов 1,90; 95% ДИ 1,11-3,24; $p < 0,05$). Тем не менее, никакой разницы в темпах возникновения любого из

этих событий не наблюдалось между двумя группами [19,20].

В то же время, многим исследователям не удалось показать значительное обострение симптомов опорожнения у больных с ДГПЖ при терапии тестостероном, и такое осложнение, как задержка мочи, не учащалось, по сравнению с контрольной группой [21-24]. Несмотря на то, что нет убедительных данных о том, что лечение препаратами тестостерона усугубляет СНМП или способствует острой задержке мочи, выраженные СНМП в связи с ДГПЖ, представляют собой относительное противопоказание для данного вида терапии [25].

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Предстательная железа является андроген-чувствительным органом и поэтому имеет место потенциально повышенный риск прогрессирования клинического РПЖ при андроген-заместительной терапии. Вследствие этого тестостерон-заместительная терапия абсолютно противопоказана при наличии РПЖ. В то время как большинство исследований не свидетельствуют о взаимосвязи между приемом препаратов тестостерона, заболеваемостью РПЖ и его прогрессией, и выводы, содержащиеся в литературе, являются неоднозначными. Предложенная «Теория насыщения» утверждает, что ПЖ наиболее чувствительна к андрогенам при более низких уровнях тестостерона и андрогенные рецепторы при этом являются наиболее восприимчивыми [3,26]. Когда все рецепторы андрогенов связаны лигандом, более высокие уровни тестостерона не будут далее стимулировать клетки ПЖ. Эта теория подтверждается наблюдением когорты мужчин с уровнем тестостерона больше 250 нг/дл. У данной группы мужчин не было изменений в уровне ПСА при применении дополнительного количества тестостерона. В противоположность

этому, у мужчин с базовым уровнем тестостерона менее 250 нг/дл наблюдается повышение уровня ПСА при терапии тестостероном [27].

Хотя в настоящее время нет убедительных доказательств того, что лечение тестостероном будет преобразовывать субклинический РПЖ в клинически обнаруживаемую форму рака, некоторые авторы сообщают об этой корреляции [25,28,29]. При ретроспективном анализе мужчин с гипогонадизмом, перенесших биопсию ПЖ до заместительной терапии тестостероном, не выявлено увеличения риска развития РПЖ при наличии простатической интраэпителиальной неоплазии по сравнению с мужчинами без нее на исходном уровне [30].

До сих пор не существует убедительных доказательств того, что тестостерон играет причинную роль в развитии РПЖ и его распространенности [11,31,32]. Однако следует признать тот факт, что РПЖ становится более распространенным именно в тот период жизни мужчины, когда уровень тестостерона снижается. В недавнем исследовании авторы пришли к выводу, что тестостерон может стимулировать рост и усугубить симптомы у мужчин с местно-распространенным и метастатическим РПЖ [33-35].

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

Гепатотоксичность и печеночная недостаточность были также зарегистрированы в качестве нежелательных явлений в связи с заместительной терапией тестостероном. Доброкачественные и злокачественные новообразования печени, внутрипеченочный холестаз также оказались связаны с приемом гормона. Эти нежелательные явления со стороны печени, по всей видимости, связаны с чрескожной или внутримышечными формами терапии. Другие аномалии печени, связанные с тестостероном, включают печеночную пурпуру, гепатоцеллюлярную аденому и карциному [36,37].

ПОЛИЦИТЕМИЯ

Эритроцитоз (гематокрит больше 50%) является наиболее частым осложнением лечения препаратами тестостерона. Два мета-анализа, выполненные в последние годы, показали значительные негативные в этом отношении эффекты терапии тестостероном по сравнению с плацебо [38]. Также, вследствие стимуляции эритропоэза, существует корреляция между высоким уровнем тестостерона и высоким уровнем гемоглобина. Эритроцитоз чаще дозозависим и развивается у пожилых мужчин при терапии инъекционными формами тестостерона [6]. Повышение уровня гемоглобина особенно опасно у пожилых людей, потому как увеличение вязкости крови может вызвать обострение заболевания сосудов сердца, головного мозга и периферических отделов, особенно при наличии иных хронических заболеваний (например, при хронической обструктивной болезни легких) [39-41].

Количество участников со значением гематокрита больше 50% было значительно выше в группе тестостерона, чем у мужчин, принимавших плацебо. Из 35 принимавших тестостерон мужчин с гематокритом больше 50%, было одно осложнение (кровоизлияние в мозг) и ни один из принимающих плацебо мужчина с гематокритом больше 50% не имел каких-либо осложнений. Лечение тестостероном в 3,67 раза увеличивает шанс повышения гематокрита больше 50%, чем прием плацебо (ОШ = 3,67; 95% ДИ 1,82-7,51) [42].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Согласно последним рекомендациям, людям с застойной сердечной недостаточностью не рекомендована терапия тестостероном. Примерно 25% мужчин с застойной сердечной недостаточностью имеют субнормальные и низкие уровни Т. Тестостерон-заместительная терапия

снижает симптомы сердечной недостаточности и улучшает толерантность к физической нагрузке. С другой стороны, отмечено, что гормон коррелирует с прогрессированием сердечной недостаточности, но причинно-следственная связь остается предметом дискуссий [43].

Применение тестостерона при ишемической болезни сердца (ИБС), как считается, оказывает стимулирующий атерогенный эффект из-за его негативного воздействия на липидный профиль. Однако, доказано, что нормальные физиологические уровни тестостерона полезны для мужского сердца, а низкие уровни тестостерона связаны с неблагоприятным риском исходов ишемической болезни [44].

В исследовании 106 пожилых мужчин (средний возраст 74 года) с низким уровнем общего тестостерона (от 3,5 до 12,1 нмоль л⁻¹), с ограничениями мобильности и высокой распространенностью артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета, болезней сердца и гиперлипидемией, получавшими в течение 6 месяцев тестостерон в суточных дозах от 5 г до 15 г, терапия индуцировала увеличение частоты случаев сердечно-сосудистых событий, по сравнению со 103 плацебо-контролируемыми мужчинами (23 против 5 событий, $p < 0,001$) и исследование было прервано [45]. О.М. Calof и соавт. напротив, показали, что частота фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда, случаев аортокоронарного шунтирования или трансплантата, сосудистых осложнений и инсультов существенно не отличалась между мужчинами, принимающими тестостерон и мужчинами, принимающими плацебо. Тем не менее, короткая продолжительность и низкое количество зарегистрированных участников исследования ограничивают окончательные выводы [19, 46].

ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Уменьшение яичек в объеме и снижение количества сперматозоидов вплоть до полного их отсут-

ствия (азооспермии) во время тестостерон-заместительной терапии происходит вследствие подавления секреции гонадотропинов. Более того, сейчас находится в стадии разработки и исследования вариант назначения экзогенного тестостерона в качестве средства мужской контрацепции. Количество сперматозоидов чаще всего возвращается к исходному уровню течение 6 – 18 месяцев после прекращения терапии [47-48].

ДРУГИЕ ЭФФЕКТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ

Психотические симптомы, чрезмерное либидо и агрессия, в дополнение к физической и психологической зависимости и синдрому отмены, редко отмечается лечащими врачами и исследователями [49-50]

Гинекомастия является доброкачественным осложнением лечения тестостероном. Это связано с ароматизацией тестостерона в эстрадиол в периферической жировой и мышечной ткани. При этом отношение эстрадиола к тестостерону, как правило, остается нормальным [24,45].

Тестостерон-заместительная терапия связана с обострением апноэ во время сна. Тестостерон, по всей видимости, оказывал влияние не на проходимость верхних дыхательных путей, а действовал на центральные механизмы. Развитие признаков и симптомов обструктивного апноэ сна во время терапии тестостероном требует уменьшения дозировки или прекращения терапии [51-53].

Анаболические стероиды, к которым также относится тестостерон, вызывают задержку азота, натрия и воды. Отеки могут ухудшить состояние пациентов с заболеваниями сердца, почек и печени [54].

Есть сообщение о возникновении гиперандрогении у женщин-партнеров принимавших трансдермальные формы тестостерона. Эта форма тестостерона также связана с целым рядом кожных реакций, главным об-

разом, эритемой или зудом, которые также распространены при применении пластырей. Внутримышечные инъекции тестостерона могут вызвать локальную болезненность и гематомы [55-56].

МОНИТОРИНГ

Улучшение симптомов гипогонадизма следует оценивать после нескольких месяцев лечения тестостероном. Если никакого улучшения состояния пациента не наблюдается, лечение должно быть прекращено и другие причины этих симптомов должны быть исследованы. Если лечение является эффективным, пациентам регулярно должны проводиться контроль гематокрита (рекомендованный уровень ниже 52-55%), уровня ПСА и пальцевое ректальное исследование ПЖ каждые 3, 6, 12 месяцев и далее ежегодно. Пациенты также должны быть обследованы на наличие отеков, гинекомастии, апноэ сна, СНМП до начала терапии [1, 6-7].

НЕГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В качестве естественного способа для повышения низкого уровня тестостерона предлагаются питательные микронутриенты и диетотерапия, т.к., например, дефицит цинка по данным некоторых исследований связан с гипогонадизмом у мужчин. Одно исследование показало, что добавка цинка в течение 6 месяцев у незначительно цинк-дефицитных пожилых мужчин привела почти к двукратному увеличению уровня тестостерона в сыворотке крови [57]. Тоже исследование показало, что у молодых людей, перенесших диетическое ограничение цинка в течение 20 недель, отмечено значительное снижение уровня тестостерона в сыворотке крови. В работе сделан вывод о том, что цинк может играть важную роль в модуляции уровня тестостерона в сыворотке крови у здоровых мужчин. Недавние исследования также подтвердили отчетливую связь цинка и селена с те-

стостероном, механизм которого до сих пор не известен [58]. Помимо этого на животных и на людях, были исследованы эффекты витамина D на уровень тестостерона [59-61]. Результаты этих исследований подтверждают, что витамин D имеет прямую положительную корреляцию с уровнем общего тестостерона. Витамин С, бор, конъюгированная линолевая кислота, а также магний и другие питательные микроэлементы демонстрируют эту корреляцию и могут играть определенную роль в увеличении уровня тестостерона. Тем не менее, исследований в этой области относительно мало, и для всесторонней оценки требуются дополнительные данные [62].

Растения, имеющие медицинские или терапевтические свойства, используются для поддержания или улучшения состояния здоровья и имеют воздействие на широкий спектр болезней, таких как диабет, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания печени, заболевания ПЖ. Использование продуктов из растительного сырья во всем мире переживает экспоненциальный рост, начиная с 1970-х годов. В настоящее время существует целый ряд биологически активных добавок для повышения уровня тестостерона. Эти добавки представлены как моно- так и мульти-ингредиентами, чаще растительного происхождения. Потенциальные выгоды от использования растительных добавок в качестве средства для повышения концентрации специфических гормонов у людей очевидны и их можно считать наиболее подходящей формой для лечения в сравнении с фармацевтическими препаратами. Теоретически, при применении этих БАДов, можно уменьшить большинство побочных эффектов, с которыми пациент сталкивается при применении синтетических препаратов. Кроме того, вместо того, чтобы получать экзогенные источники специфических гормонов, эти растительные препараты могут естественным образом

улучшить способность организма синтезировать гормон [62].

В качестве механизма действия фитоандрогенов было сделано предположение об усилении биосинтеза различных андрогенов пептидами, обнаруживаемыми в растительных препаратах. В исследованиях показано, что некоторые растительные экстракты индуцируют синтез тестостерона и повышение фолликулоstimулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофиза, но уменьшают уровни эстрогена в плазме, косвенно доказывая эстроген – опосредованный эффект обратной связи на секрецию ЛГ и ФСГ в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Следовательно, снижение уровня эстрогена приведет к увеличению секреции гонадотропинов ЛГ и ФСГ и соответственному увеличению тестостерона [63].

Добавки, содержащие апигенин, экстракт эврикомы длиннолистной, горянки крупноцветковой (и его действующего вещества – Икариина), как сообщается, имеет ряд преимуществ для повышения уровня тестостерона.

К примеру, в исследовании эврикомы длиннолистной K.L. Tong и соавт. подтвердили не только повышение уровня тестостерона, но и апоптотическую гибель клеток РПЖ, что в связи с рассмотренными выше рисками гормональной терапии видится крайне перспективным направлением для терапии [64].

D-аспарагиновая кислота (D-Aspartic acid или DAA) – эндогенная аминокислота, которая присутствует в организме всех позвоночных и беспозвоночных, увеличивает уровень тестостерона и улучшает спортивные результаты. Тем не менее, применение DAA у людей изучено только в нескольких исследованиях со смешанными результатами [65-66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При диагностике гипогонадизма и выборе наиболее подходящего лечения важно учитывать общее состояние пациента. Избыточный вес или хронические заболевания могут обосновывать низкие уровни тестостерона. В этой ситуа-

ции наиболее логичным видится изменение образа жизни и снижение веса, а также с оптимизация лечения сопутствующих заболеваний перед применением дорогостоящих препаратов тестостерона с возможными рисками и нежелательными явлениями. При рассмотрении вопроса о терапии для увеличения или поддержания уровня тестостерона, а также связанной с этим симптоматикой, тестостерон-специфические растительные добавки могут оказаться эффективной альтернативой фармацевтических препаратов. Если исключены противопоказания и выполнено должное обследование, до начала терапии пациент должен быть проинформирован о возможных долгосрочных рисках. Тестостерон не следует назначать для лечения симптомов, которые могут быть вызваны другими заболеваниями и синдромами – такими, как ожирение, метаболический синдром, депрессия, диабет или другие хронические заболевания – даже если имеется снижение уровня андрогена в связи с данными нозологиями. ■

Ключевые слова: тестостерон, заместительная гормональная терапия, гипогонадизм, неблагоприятные реакции.

Key words: testosterone, replacement hormonal therapy, hypogonadism, adverse events.

Резюме:

Гипогонадизм в настоящее время широко известен врачам и для его лечения все чаще назначается заместительная гормональная терапия (ЗГТ) тестостероном врачами общей практики, терапевтами, эндокринологами, урологами. Несмотря на то, что показанием к ЗГТ тестостероном является наличие низкого уровня тестостерона в совокупности с симптомами и признаками гипогонадизма, существуют некоторые разногласия в отношении возможных осложнений применения препаратов тестостерона и оценки преимуществ и рисков, связанных с тестостерон-заместительной терапией у этой категории пациентов. Широкий спектр преимуществ применения этого гормона для мужчин, которые включают в себя улучшение либидо и сексуальной функции, повышение плотности костной ткани, доли мышечной массы в составе тела, улучшение настроения и когнитивной функции и общего качества жизни позитивно воспринимается пациентами и лечащими врачами, однако, вопросы рисков и осложнений данной терапии остаются открытыми. Возможные риски включают, гепатотоксичность, эритроцитоз, апноэ сна и сердечно-сосудистую недостаточность. Целью данного обзора является обсуждение потенциальных рисков терапии мужчин препаратами тестостерона, необходимым мерам предосторожности и связанной тактике наблюдения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Potential risks of testosterone replacement therapy

E.A. Efremov, S.S. Krasnyak

Modern physicians are fairly familiar with hypogonadism. Nowadays general practitioners, therapists, endocrinologists and urologists prescribe testosterone replacement therapy (TRT). Although low testosterone level, in a combination with symptoms and signs of hypogonadism, is an indication for TRT, there are some disagreements with regard to possible complications of testosterone medication and the evaluation of benefits and risks of TRT. Doctors usually have positive attitude to the wide range of benefits of testosterone therapy, which includes libido boost and improvement of sexual function, increase in bone density and muscle mass percentage, improvement of mood, cognitive function and quality of life. However, risks factors and side effects are still urgent problems. Hepatotoxicity, polycythemia, sleep apnea and heart failure are among the possible risk factors. The aim of this review is to discuss potential risks of testosterone therapy of male patients, essential precautions and the tactics of patient monitoring.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015;18(1):5-15. doi:10.3109/13685538.2015.1004049.
2. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR. EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS) *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1508-16. doi: 10.1210/jc.2011-2513.
3. Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: Current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asian Journal of Andrology* 2014;16(2):192-202. doi:10.4103/1008-682X.122336.
4. Handelsman DJ. Pharmacoepidemiology of testosterone prescribing in Australia, 1992-2010. *Med J Aust* 2012;196:642-5. doi: 10.5694/mja11.11277
5. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ. EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363:123-35. doi: 10.1056/NEJMoa0911101
6. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Impot Res* 2009;21:1-8. doi: 10.1038/ijir.2008.41
7. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-59. doi: 10.1210/jc.2009-2354.
8. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, et al. EMAS Group. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2013;168:445-55. doi: 10.1530/EJE-12-0890
9. Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3844-53. doi: 10.1210/jc.2007-0620
10. Cunningham GR, Toma SM. Why is androgen replacement in males controversial? *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:38-52. doi: 10.1210/jc.2010-0266
11. Eisenberg ML. Testosterone Replacement Therapy and Prostate Cancer Incidence. *The World Journal of Men's Health* 2015;33(3):125-129. doi: 10.5534/wjmh.2015.33.3.125.
12. Morley JE, Perry HM, Kaiser FE. Effect of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:149-152. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb02049.x
13. Holmäng S, Marin P, Lindstedt G, Hedelin H. Effect of long-term oral testosterone-undecanoate treatment on prostatic volume and serum prostate specific antigen in eugonadal middle-aged men. *Prostate* 1993;23:99-106.
14. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, et al. CombAT Study Group: The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57:123-131. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.035.
15. Liao CH, Li HY, Chung SD, Chiang HS, Yu HJ. Significant association between serum dihydrotestosterone level and prostate volume among Taiwanese men aged 40-79 years. *Aging Male* 2012; 15:28-33. doi: 10.3109/13685538.2010.550660
16. Hsing AW, Reichardt JK, Stanczyk FZ. Hormones and prostate cancer: Current perspectives and future directions. *Prostate* 2002;52:213-235. doi: 10.1002/pros.10108
17. Guo C, Gu W, Liu M, Peng BO, Yao X, Yang B et al. Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: A meta-analysis study of placebo-controlled trials. *Exp and Therap Med* 2016;11(3):853-863. doi:10.3892/etm.2015.2957.
18. Raynaud JP, Gardette J, Rollet J, Legros JJ. Prostate-specific antigen (PSA) concentrations in hypogonadal men during 6 years of transdermal testosterone treatment. *BJU Int* 2013;111:880-890. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11514.x
19. Calof OM, Singh AB, Lee ML. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1451-1457.
20. Bhasin S, Singh AB, Mac RP, Carter B, Lee MI, Cunningham GR. Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan. *J Androl* 2003; 24:299-311. doi: 10.1002/j.1939-4640.2003.tb02676.x
21. Krieg M, Nass R, Tunn S. Effect of aging on endogenous level of 5α-dihydrotestosterone, testosterone, estradiol, and estrone in epithelium and stroma of normal and hyperplastic human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:375-381. doi: 10.1210/jcem.77.2.7688377
22. Slater S, Oliver RTD. Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 2000;17:431-439. doi: 1170-229X/00/0012-0431
23. Pechersky AV, Mazurov VI, Semiglazov VF, Karpischenko AI, Mikhailichenko VV, Udintsev AV. Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, oestradiol and prostate volume. *Int J Androl* 2002;25:119-125. doi: 10.1046/j.1365-2605.2002.00335.x
24. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009;5:427-448. doi: 10.2147/TCRM.S3025.
25. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol* 2008;159:507-514. doi: 10.1530/EJE-08-0601
26. Blair IA. Analysis of estrogens in serum and plasma from postmenopausal women: past present, and future. *Steroids* 2010;75:297-306. doi: 10.1016/j.steroids.2010.01.012.
27. Sun K, Liang GQ, Chen XF, Ping P, Yao WL, et al. Survey for late-onset hypogonadism among old and middle-aged males in Shanghai communities. *Asian J Androl* 2012;14:338-40. doi: 10.1038/aja.2011.171.
28. Curran MJ, Bihrlé W, III Dramatic rise in prostate-specific antigen after androgen replacement in a hypogonadal man with occult adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1999;53:423-424. doi: 10.1016/S0090-4295(98)00348-3.
29. Loughlin KR, Richie JP. Prostate cancer after exogenous testosterone treatment for impotence. *J Urol* 1997;157:1845. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)64881-X
30. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003; 170 (6pt1):2348-2351. doi: 10.1097/01.ju.0000091104.71869.8e

31. Krieg M, Nass R, Tunn S. Effect of aging on endogenous level of 5 α -dihydrotestosterone, testosterone, estradiol, and estrone in epithelium and stroma of normal and hyperplastic human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:375–381. doi: 10.1210/jcem.77.2.7688377
32. Slater S, Oliver RTD. Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 2000;17:431–439. doi: 1170-229X/00/0012-0431
33. Ferreira U, Leitao VA, Denardi F, Matheus WE, Stopiglia RM, Netto NR. Jr. Intermittent androgen replacement for intense hypogonadism symptoms in castrated patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:39–41. doi: 10.1038/sj.pcan.4500833
34. Weiss JM, Huang WY, Rinaldi S. Endogenous sex hormones and the risk of prostate cancer: a prospective study. *Int J Cancer* 2008;122(10):2345–2350. doi: 10.1002/ijc.23326
35. Fowler JE, Jr, Whitmore WF, Jr. Considerations for the use of testosterone with systemic chemotherapy in prostatic cancer. *Cancer* 1982;49:1373–1377. doi: 10.1016/j.urology.2010.09.058
36. Gurakar A, Caraceni P, Fagioli S, Van Thiel DH. Androgenic/anabolic steroid-induced intrahepatic cholestasis: a review with four additional case reports. *J Okla State Med Assoc* 1994;87:399–404. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00735.x
37. Soe KL, Soe M, Gluud C. Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver* 1992;12:73–79. doi: 10.1111/j.1600-0676.1992.tb00560.x
38. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2560–75. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00046.x
39. The Endocrine Society Clinical bulletins in andropause: benefits and risks of treating hypogonadism in the aging male. *Endocr Rep* 2002;2:1–6.
40. Kim YC. Testosterone supplementation in the aging male. *Int J Impot Res* 1999;11:343–352.
41. Viillard JF, Marit G, Mercie P, Leng B, Reiffers J, Pellegrin JL. Polycythaemia as a complication of transdermal testosterone therapy. *Br J Haematol* 2000;110:237–238. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02072-3.x
42. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60(11):1451–1457.
43. Malkin CJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone in chronic heart failure. *Front Horm Res* 2009;37:183–96. doi: 10.1159/000176053
44. Morris PD, Channer KS. Testosterone and cardiovascular disease in men. *Asian J Androl* 2012;14:428–35. doi: 10.1038/aja.2012.21
45. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363:109–22. doi: 10.1056/NEJMoa1000485.
46. Corona G G, Rastrelli G, Maseroli E, Sforza A, Maggi M. Testosterone Replacement Therapy and Cardiovascular Risk: A Review. *World J Mens Health* 2015;33(3):130–142. doi: 10.5534/wjmh.2015.33.3.130
47. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men – uses and abuses. *N Engl J Med* 1996;334:707–714. doi: 10.1056/NEJM199603143341107
48. World Health Organization. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 1996;65:821.
49. Uzych L. Anabolic-androgenic steroids and psychiatric-related effects: a review. *Can J Psychiatry* 1992;37:23–28.
50. Bahrke MS, Yesalis CE, Wright JE. Psychological and behavioural effects of endogenous testosterone levels and anabolic-androgenic steroids among males: a review. *Sports Med* 1990;10:303–337
51. Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, Herer P, Shen-Orr Z, Lavie L et al. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3394–3398. doi: 10.1210/jcem.87.7.8663
52. Schneider BK, Pickett CK, Zwillich CW. Influence of testosterone on breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1986;61:618–623.
53. Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:713–721.
54. Tangredi JF, Buxton LL. Hypertension as a complication of topical testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 2001;35:1205–1207. doi: 10.1345/aph.1A020
55. Von Eckardstein S, Nieschlag E. Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase II study. *J Androl* 2002; 23:419–425. doi: 10.1002/j.1939-4640.2002.tb02249.x
56. De Ronde W. Hyperandrogenism after transfer of topical testosterone gel: case report and review of published and unpublished studies. *Hum Reprod* 2009;24(2):425–428. doi: 10.1093/humrep/den372.
57. Prasad AS, Mantzoros CS, Beck FW, Hess JW, Brewer GJ. Zinc status and serum testosterone levels of healthy adults. *Nutrition* 1996 May;12(5):344–8.
58. Oluboyo AO, Adijeh RU, Onyenekwe CC, Oluboyo BO, Mbaeri TC, et al. Relationship between serum levels of testosterone, zinc and selenium in infertile males attending fertility clinic in Nnewi, south east Nigeria. *Afr J Med Med Sci* 2012 Dec;41 Suppl:51–4.
59. Zanatta L, Zamoner A, Gonçalves R, Zanatta AP, Bouraïma-Lelong H. Effect of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D 3 in plasma membrane targets in immature rat testis: Ionic channels and gamma-glutamyl transpeptidase activity. *Arch Biochem Biophys* 515: 46–53 doi: 10.1016/j.abb.2011.09.001
60. Nimptsch K, Platz EA, Willett WC, Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77: 106–112. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04332.x
61. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, März W, Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 73: 243–248. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03777.x.
62. Gunnels TA, Bloomer RJ. Increasing Circulating Testosterone: Impact of Herbal Dietary Supplements. *J Plant Biochem Physiol* 2:130. doi: 10.4172/2329-9029.1000130.
63. George A. and Henkel R. Phytoandrogenic properties of *Eurycoma longifolia* as natural alternative to testosterone replacement therapy. *Andrologia* 46: 708–721. doi: 10.1111/and.12214
64. Tong KL, Chan KL, AbuBakar S, Low BS, Ma HQ, Wong PF. The In Vitro and In Vivo Anti-Cancer Activities of a Standardized Quassinoids Composition from *Eurycoma longifolia* on LNCaP Human Prostate Cancer Cells. *PLoS ONE* 2015;10(3):e0121752. doi:10.1371/journal.pone.0121752.
65. Topo E, Soricelli A, D'Aniello A, Ronsini S, D'Aniello G. The role and molecular mechanism of D-aspartic acid in the release and synthesis of LH and testosterone in humans and rats. *Reprod Biol Endocrinol* 2009 Oct 27;7:120. doi: 10.1186/1477-7827-7-120..
66. Willoughby DS, Leutholtz B. D-aspartic acid supplementation combined with 28 days of heavy resistance training has no effect on body composition, muscle strength, and serum hormones associated with the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in resistance-trained men. *Nutr Res* 2013 Oct; 33(10):803–10. doi: 10.1016/j.nutres.2013.07.010.



ТЫ = Альфа?

Варикозное расширение вен предстательной железы у пациентов с варикоцеле

А.А. Капто

Кафедра клинической андрологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института РУДН, Москва

Сведения об авторах:

Капто А.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической андрологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института РУДН, e-mail: alexander_kapto@mail.ru.

Kapto A.A. – PhD. assistant professor of Department of Clinical Andrology Faculty training of health workers of Medical Institute of Russian University Of Peoples Friendship, e-mail: alexander_kapto@mail.ru.

Венозное сплетение предстательной железы (Plexus venosus prostaticus, Santorini labyrinth) впервые описал Santorini Giovanni Domenico (1681–1737) в 1724 году [1]. Это сплетение, образуя дорзальный венозный комплекс, собирает кровь от предстательной железы (ПЖ), дна мочевого пузыря и семенных пузырьков и вливается во внутреннюю подвздошную вену.

Синдром тазовой венозной конгестии впервые был описан R. Gooch в 1831 году у женщин [2].

Нейроваскулярные пучки были описаны P.C. Walsh и P.J. Donker (1982) и располагаются на дорзолатеральных поверхностях ПЖ между прямой кишкой и ПЖ [3]. Считается, что они не относятся к собственно венозному сплетению ПЖ, хотя с нашей точки зрения это не совсем корректно и требует уточнения (рис 1).

Г.З. Инасеридзе выделил два типа строения мочевого венозного сплетения: сетевидный и концентрированный (магистральный) [4,5]. Позднее Н.В. Куренной выделил три типа строения мочепо-

лого венозного сплетения: сетевидный; концентрированный (магистральный) и переходный [6]. О.С. Райнигер определил распространенность разных типов строения мочевого венозного сплетения при тазовой флебографии у 60 больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: магистральный – 53,3%, сетевидный – 33,3%, переходный – 13,3% случаев [7].

Синдром варикозной болезни органов малого таза встречается при различных заболеваниях: дисплазии соединительной ткани, портальной гипертензии, артериовенозных конфликтах (Nutcracker syndrome, Posterior nutcracker syndrome, May-Thurner syndrome), опухолевых заболеваниях (венозная обструкция, артериовенозные фистулы) [8]. Как известно, артериовенозные конфликты являются наиболее частой причиной варикоцеле.

Связь варикоцеле с венозным полнокровием ПЖ ранее была изучена в работах Н. Sakamoto и Y. Ogawa, Y. Gat и соавт., А.И. Неймарка и соавт., А.А. Капто [9-13]. Ранее мы предположили, что анатомическая сосудистая связь между органами мошонки и органами малого таза осуществляется двумя путями: через внутреннюю подвздошную вену, через вену семявыносящего протока (рис. 2) [14].

При ретроградной флеботестикулографии с 10-ти секундной задержкой многие исследователи

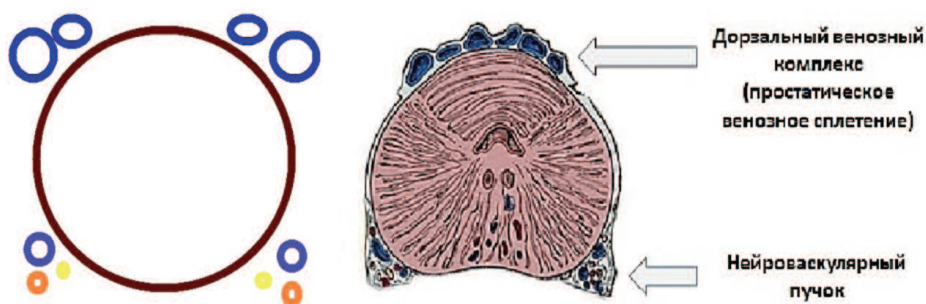


Рис. 1. Простатическое венозное сплетение и нейроваскулярные пучки предстательной железы

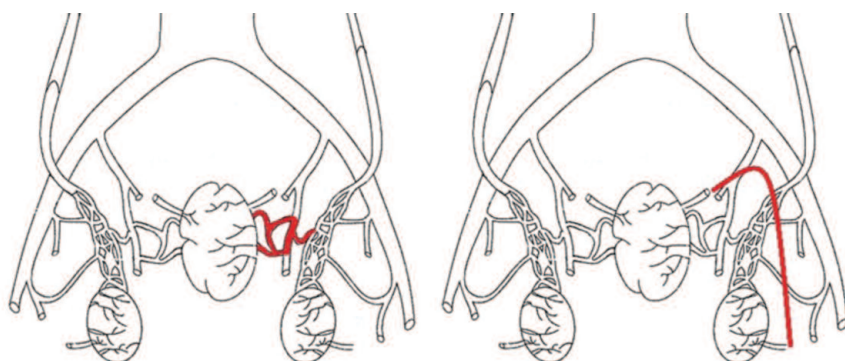


Рис. 2. Анатомическая связь органов мошонки и малого таза через внутреннюю подвздошную вену (рисунок слева) и через вену семявыносящего протока (рисунок справа)

отмечали контрастирование перикапсулярной области ПЖ у пациентов с варикоцеле (рис. 3) [15,16].

В продолжение проведенных исследований в настоящей работе мы сделали попытку определить количественные критерии варикозной болезни органов малого таза у мужчин и предложить классификацию варикоза вен предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С сентября 2008 года по сентябрь 2016 года было обследовано и прооперировано 206 пациентов с варикоцеле. Обследование пациентов включало в себя опрос, физикальный осмотр, выполнение пробы Иванисевича, анализ эякулята, проведение ультразвукового исследования органов мошонки и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ, цветное доплеровское УЗИ ПЖ в покое и при пробе Вальсальвы. Оперативное лечение осуществлялось через трансскротальный доступ по линии Веслинга. Контрольное обследование проводилось через 3 и 6 месяцев после операции. Учитывая то, что объем ПЖ зависит от срока полового воздержания, все ультразвуковые исследования выполнялись при одинаковом сроке воздержания – три дня [17]. В случаях рецидивного варикоцеле проводились магнитно-резонансное исследование нижней полой вены и сосудов ма-



Рис. 3. Ретроградная почечная флеботестикулография. Контрастирование парапростатического венозного сплетения на стороне варикоцеле. Слева преобладает сброс через внутреннюю подвздошную вену. Посередине и справа преобладает сброс через вену семявыносящего протока

лого таза, ретроградная флебография почечных и подвздошных сосудов с флеботонометрией.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст больных колебался от 18 до 83 лет и в среднем составлял 35,3 лет. Диагноз варикоцеле был верифицирован по данным физикального осмотра, проведения пробы Иванисевича и скротальной доплерографии. Варикоцеле было левосторонним у 131 (63,6%), правосторонним у 3 (1,5%) и двусторонним у 72 (34,9%) пациентов. При анализе эякулята патоспермия была обнаружена у 127 пациентов (61,7%), а повышенное содержание лейкоцитов (более 1 млн. в 1 мл.) – у 148 пациентов (71,8%).

По данным УЗИ мошонки кисты придатка яичка встречались у 112 (54,4%) пациентов. Сочетанная патология органов мошонки при варикоцеле отмечена у 148 пациентов (71,8% случаев): двустороннее варикоцеле, киста придатка яичка, сперматоцеле, гидроцеле, спаечный процесс в области придатка и яичка, гидатиды Морганьи больших размеров, конкремент внутренней оболочки яичка, липома семенного канатика. Именно это обстоятельство явилось показанием к использованию оперативного доступа по линии Весинга, при котором из одного разреза можно было бы симультанно провести коррекцию всех выявленных проблем.

По данным ТРУЗИ ПЖ во всех случаях у пациентов с варикоцеле отмечалась визуализация вен парапростатического сплетения на стороне выявленного варикоцеле. В качестве рабочей ультразвуковой классификации варикозного расширения вен ПЖ была принята классификация, представленная в таблице 1.

Результаты определения стадии варикозного расширения вен ПЖ у 206 пациентов с варикоцеле представлены в таблице 2.

Во всех случаях диаметр вен простатического венозного сплетения положительно коррелировал с диаметром вен правого и левого гроздевидного сплетения. При

Таблица 1. Ультразвуковая классификация варикозного расширения вен предстательной железы

Стадия	Определение варикоза	Максимальный диаметр вен, мм
1	Видимый	1-4
2	Значимый	5-10
3	Выраженный	> 10

Таблица 2. Распространенность стадий варикоза вен предстательной железы у пациентов с варикоцеле

Стадия	Левостороннее N=131	Двустороннее N=72		Правостороннее N=3	Всего N=206 Кол-во=278
		Слева	Справа		
1	12	14	14	–	40
2	71	32	42	3	148
3	48	26	16	–	90

правостороннем варикоцеле по данным ТРУЗИ отмечалось расширение вен парапростатического венозного сплетения справа (рис. 4).



Рис. 4. ТРУЗИ ПЖ у пациента М., 47 лет с правосторонним варикоцеле 2 стадии. Объем ПЖ 35,0 см³. Максимальный диаметр вен справа 3,5; 3,6 и 2,2 мм. Варикоз вен ПЖ 1 стадии или видимый варикоз. Сетевидный тип венозного сплетения. ДГПЖ, хронический простатит. Из анамнеза 23.10.2008 операция по Иванисовичу слева

В большинстве случаев у пациентов встречалось левостороннее варикоцеле. При этом по данным ТРУЗИ отмечалось расширение вен парапростатического венозного сплетения слева (рис 5).

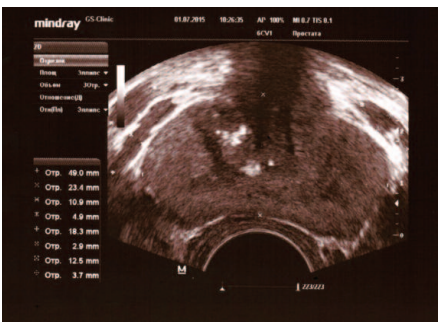


Рис. 5. ТРУЗИ ПЖ у пациента Л., 69 лет с левосторонним варикоцеле 2 стадии. Объем ПЖ 16,5 см³. Максимальный диаметр вен слева 6,0 мм. Варикоз вен ПЖ 2 стадии или значимый варикоз. Магистральный тип венозного сплетения. Хронический калькулезный простатит

При двустороннем варикоцеле отмечалось расширение вен парапростатического венозного сплетения с обеих сторон (рис. 6).

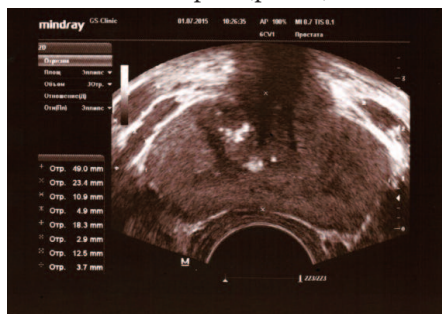


Рис. 6. ТРУЗИ ПЖ у пациента К., 33 лет с двусторонним варикоцеле 3 стадии. Объем ПЖ 22,3 см³. Максимальный диаметр вен слева 10,9 и 18,3 мм, справа 12,5 мм. Варикоз вен ПЖ 3 стадии или выраженный варикоз. Магистральный тип венозного сплетения. Хронический калькулезный простатит

При максимальном диаметре вен от 1 до 4 мм (видимый варикоз) скорость кровотока в них составляла 1-3 см/сек, а при пробе Вальсальвы – 5 см/сек. При максимальном диаметре вен от 5 до 10 мм (значимый варикоз) скорость кровотока в них составляла 3-5 см/сек, а при пробе Вальсальвы – 5-15 см/сек. При максимальном диаметре вен более 10 мм (выраженный варикоз) скорость кровотока в них составляла более 5 см/сек, а при пробе Вальсальвы более 15 см/сек (рис. 7).

У 93 пациентов (45,1% случаев) отмечались выраженные локальные изменения в ПЖ в виде фокусов гипэхогенности, фиброза и кальци-

ноза на стороне варикоцеле. У 22 пациентов (10,7% случаев) по данным ТРУЗИ были выявлены кисты ПЖ. Никакой связи между выраженностью, локализацией варикоцеле, выраженностью варикозного расширения вен ПЖ и размерами и локализацией кист ПЖ мы не отметили.

Через 6 месяцев после операции без какого-либо дополнительного лечения у пациентов произошли следующие изменения: 1) уменьшился диаметр вен парапростатического венозного сплетения на стороне проведенной варикоцельэктомии в 1,5 – 2,5 раза у 175 пациентов (85,0%) (рис. 8,9), 2) патоспермия осталась у

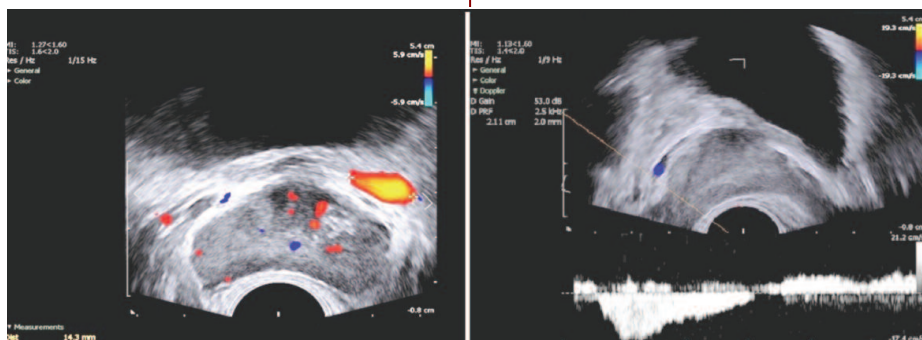


Рис. 7. Цветное доплеровское ТРУЗИ ПЖ у пациента К. 42 лет с двусторонним варикоцеле 3 стадии. Диаметр вены слева 14,3 мм, скорость кровотока 5,9 см/с (слева). Скорость кровотока при пробе Вальсальвы 17,4 см/с (справа). Выраженный варикоз вен ПЖ (3 стадии)

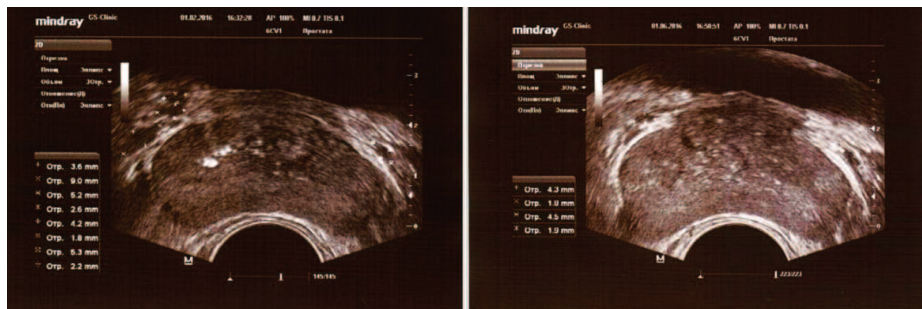


Рис. 8. ТРУЗИ ПЖ у пациента К., 30 лет с двусторонним варикоцеле 01.02.2016 (слева) и через 4 месяца (01.06.2016) после симультанной двусторонней варикоцельэктомии, пластики оболочек яичек по Винкельману из срединного мошоночного доступа по линии Веслинга (от 09.02.2016) (справа)

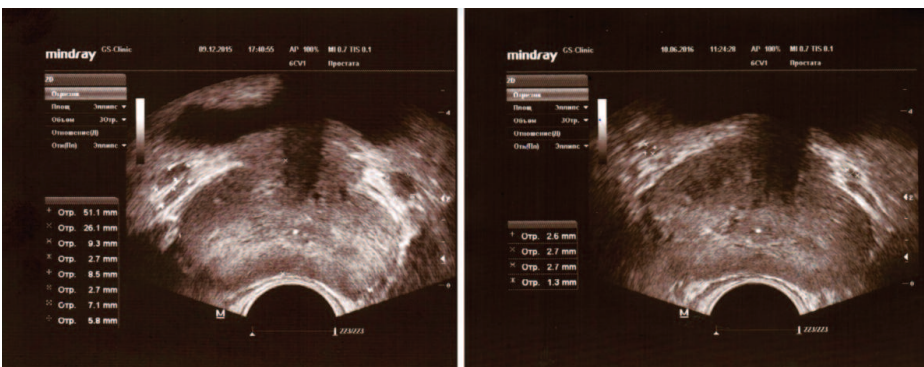


Рис. 9. ТРУЗИ ПЖ у пациента З., 40 лет с двусторонним варикоцеле 09.12.2015 (слева) и через 6 месяцев (10.06.2016) после симультанной двусторонней варикоцельэктомии, иссечения кист придатков обоих яичек, пластики оболочек правого и левого яичка по Винкельману из мошоночного доступа по линии Веслинга (от 22.12.2015) (справа)



Рис. 10. Магнитно-резонансная томография нижней полой вены и сосудов малого таза у пациентов с рецидивом варикоцеле. May-Thurner syndrome

88 пациентов (сперматогенез восстановился в 30,7% случаев), 3) пиоспермия осталась у 52 пациентов (исчезла в 64,9% случаев).

В послеоперационном периоде у 5 пациентов (2,4%) было отмечено развитие рецидивного левостороннего и правостороннего варикоцеле после левосторонней варикоцельэктомии. При проведении магнитно-резонансного исследования нижней полой вены и сосудов малого таза у всех 5 пациентов был выявлен May-Thurner syndrome (рис. 10).

Всем этим пациентам была проведена ретроградная флебография и флеботонометрия почечных и подвздошных сосудов. Флеботонометрия подтвердила гипертензию в левой внутренней подвздошной вене (давление в среднем 31 mm Hg) и в правой внутренней подвздош-

ной вене (давление в среднем 27 mm Hg), что превышало среднестатистическую норму в 6-8 раз. Флебография выявила выраженный варикоз паравезикального и парапростатического венозного сплетения вследствие May-Thurner syndrome (рис. 11). Всем этим пациентам было проведено склерозирование декомпенсированных яичковых вен.

ОБСУЖДЕНИЕ

Критерии варикозной болезни органов малого таза в настоящее время определяются по результатам проведения следующих методов исследований: 1) УЗИ, 2) флебографии, 3) компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Эти критерии имеют две особенности: они значительно отличаются друг от друга в оценке диаметра расширенных вен; описывают

варикозную болезнь малого таза у женщин. Ниже мы приводим сводную таблицу 3, в которой представлена точка зрения разных авторов на критерии варикоза малого таза у женщин.

Критериями варикозной болезни органов малого таза у мужчин А.Ю. Цуканов и Р.В. Ляшев считали, расширение вен парапростатического сплетения более 5 мм и/или наличие рефлюкса кровотока при пробе Valsalva при дуплексном ангиосканировании с использованием ректального датчика [30]. Предложенные нами критерии варикозной болезни органов малого таза у мужчин и классификация этого заболевания были основаны на измерении максимального диаметра вен парапростатического сплетения. Мы считаем, что расширение вен вторично по отношению к патологическому кровотоку и к его продолжительности, поэтому измерение максимального диаметра вен может достаточно точно отражать истинное состояние вен парапростатического сплетения. Учитывая то, что ТРУЗИ ПЖ является рутинным методом исследования (в отличие от флебографии и флеботонометрии, КТ, МРТ), и, исходя из того, что классификация варикозного расширения вен ПЖ должна иметь практическую значимость, нами было принято решение в ее основу положить результаты именно ультразвукового исследования. 🇷🇺



Рис. 11. Ретроградная флебография левой общей подвздошной вены и селективная флебография левой внутренней подвздошной вены у пациента с варикоцеле и May-Thurner syndrome. Выраженный варикоз паравезикального и парапростатического венозного сплетения слева

Таблица 3. Критерии варикоза вен органов малого таза у женщин

Автор	Метод исследования	Диаметр вен	Скорость кровотока
Beard R.W. et al. (1984) [18]; Ignacio E.A. et al. (2008) [19]	УЗИ	> 4 мм	< 3 см/с
Inal M. et al. (2014) [20];	УЗИ	> 5-6 мм	≈ 3 см/с
Ganeshan A. et al. (2007) [21];	УЗИ	> 6 мм	3 см/с
Leal Monedero J. et al. (2006) [22]; Barros F.S. et al. (2010) [23]	УЗИ	≥ 7 мм	-
Black C.M. et al. (2009) [24]; Kim H.S. et al. (2006) [25]; Park S.J. et al. (2004) [26]; Beard R.W. et al. (1984) [27]	Флебография	> 5 мм	-
Kennedy A., Hemingway A. 1990 [28]	Флебография	> 10 мм	-
Coakley F.V. et al. (1999) [29]	КТ, МРТ	Околوماتочные > 4 мм, яичниковые > 8 мм	-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами предложена ультразвуковая классификации варикозного расширения вен ПЖ, которая включает в себя три стадии: 1 – «видимый варикоз» при максимальном диаметре вен 1-4 мм, 2 – «значимый варикоз» при максимальном диаметре вен 5-10 мм и 3 – «выраженный варикоз» при максимальном диаметре вен > 10 мм. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что выявление расширенных вен

парапростатического сплетения по данным ТРУЗИ может указывать на наличие варикоцеле и связанного с ним венозного полнокровия ПЖ. При этом варикоз ПЖ во всех случаях выявлялся на стороне варикоцеле и являлся ипсилатеральным при одностороннем варикоцеле и билатеральным – при двустороннем. Через 6 месяцев после операции без какого-либо дополнительного лечения произошло уменьшение диаметра вен парапростатического венозного сплетения в 1,5-2,5 раза в

85,0% и исчезновение пиоспермии в 65,0% случаев. Это позволяет нам определить варикоцеле как одну из причин тазовых нарушений и простатопатий, связанных с венозным полнокровием. При рецидивном варикоцеле целесообразно проводить магнитно-резонансное исследование нижней полой вены и сосудов малого таза, флебографию и флебоденометрию почечных и подвздошных сосудов для подтверждения или исключения May-Thurner syndrome. ■

Ключевые слова: варикоцеле, варикозная болезнь органов малого таза у мужчин, варикоз вен предстательной железы.

Key words: varicocele, pelvic varicose vein in men, varicose veins of the prostate.

Резюме:

Синдром венозного полнокровия органов малого таза и предстательной железы (ПЖ) у мужчин является малоизученным заболеванием органов, в отличие от заболеваний органов малого таза у женщин. Классификации варикозного расширения вен органов малого таза у мужчин не существует. Исследования последних десятилетий указывают на тесную связь варикоцеле и варикозного расширения вен органов малого таза. В настоящей работе мы провели анализ собственных данных о диагностике и лечении венозного полнокровия малого таза и ПЖ у пациентов с варикоцеле. Также нами предложены критерии варикозной болезни органов малого таза у мужчин и классификация варикоза ПЖ.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Varicose veins of the prostate in patients with varicocele

A.A. Kapto

Syndrome of pelvic venous congestion in men and of prostate particularly in contrast to women disease is poorly known. Classification of varicose pelvic veins in men does not exist. Studies in recent decades point to the close relationship of varicocele and varicose pelvic veins. In this paper we analyzed their own data on the diagnosis and treatment of venous congestion in the pelvic and prostate in patients with varicocele. We have also offered criteria of varicose veins of pelvis in men and classification of prostate varices.

Author declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Santorini GD *Observationes anatomicae*. Venice: Giovanni Battista Recurti, 1724; X: 193-194.
2. Gooch R. In: *An Account of Some of the Most Important Diseases Peculiar to Women*. Murray J, editor. London: Murray 1831: 1829 p.
3. Walsh P.C., Donker P.J. Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128(3):492-497.
4. Инасаридзе Г.З. Экспериментальные данные перевязки основных вен мочевого пузыря и клинические наблюдения аналогичных изменений у больных при патологии в системе мочепоолового венозного сплетения. Тезисы украинского съезда урологов, Киев, 1939. С.78-79, 212-230.
5. Инасаридзе Г.З. Крайние типы изменчивости мочепоолового венозного сплетения и их клиническое значение: дисс. д-ра мед. наук. М. 1940.
6. Куренной Н.В. Детали макроскопического строения мочепоолового венозного сплетения и их возможное значение. Сб. «Вопросы урологии». Киев, 1964. С. 28-53.
7. Райнигер О.С. Роль анатомического строения мочепоолового сплетения в патогенезе кровотечений после аденомэктомии. Тезисы докладов IV Пленума Всероссийского научного общества урологов.- М,-1973,- С. 67-68.
8. Капто А.А., Жуков О.Б. Варикозная болезнь малого таза у мужчин (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия*. 2016; 17(2):10-19.
9. Sakamoto H, Ogawa Y. Is varicocele associated with underlying venous abnormalities? Varicocele and the prostatic venous plexus. *J Urol* 2008; 180(4):1427-1431. doi: 10.1016/j.juro.2008.06.048.
10. Gat Y, Gornish M. Reversal of Benign Prostate Hyperplasia by Super-selective Intraprostatic Androgen Deprivation Therapy. *Eur Urol Rev* 2009; 4(1):10-14.
11. Gat Y, Joshua S, Gornish MG. Prostate cancer: a newly discovered route for testosterone to reach the prostate: Treatment by super-selective intraprostatic androgen deprivation. *Andrologia* 2009; 41(5):305-315. doi: 10.1111/j.1439-0272.2009.00972.x.
12. Неймарк А.И., Попов И.С., Газаматов А.В. Особенности микроциркуляции предстательной железы и гонад у юношей, страдающих изолированным варикоцеле и варикоцеле в сочетании с тазовой конгестией. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013; (2): 56-60.
13. Капто А.А. Феномен варикоза простаты у пациентов с варикоцеле. Сбор-

ник тезисов 11-го Конгресса Профессиональной Ассоциации Андрологов России. 25-28 мая 2016, Сочи, Дагомыс. С.15-16.

14. Капто А.А. Клинические аспекты сосудистой анатомии у пациентов с варикоцеле (лекция). *Экспериментальная и клиническая урология* 2006; (2):70-79.

15. Gat Y, Gornish M, Heiblum M, Joshua S. Reversal of benign prostate hyperplasia by selective occlusion of impaired venous drainage in the male reproductive system: novel mechanism, new treatment. *Andrologia*. 2008;40(5):273-81.

16. Осипов Н.Г., Теплинская Н.П., Соболенко Ю.А., Алексейчук Г.И. Изменения архитектоники вен, дренирующих лозовидное сплетение, и показателей сперматогенеза у больных с впервые выявленным и рецидивным варикоцеле. *Андрология и генитальная хирургия* 2014; (2):30-36.

17. Kapto AA. Value assessment of prostate tone in the complex treatment of patients with chronic prostatitis. *Int Immunorehabilitation* 2002; 4(2):316-317.

18. Beard RW, Highman JH, Pearce S, Reginald PW. Diagnosis of pelvic varicosities in women with chronic pelvic pain. *Lancet* 1984; 2:946-949.

19. Ignacio EA, Dua R, Sarin S, Harper AS, Yim D, Mathur V, et al. Pelvic congestion syndrome: diagnosis and treatment. *Semin Intervent Radiol* 2008; 25(4):361-8. doi: 10.1055/s-0028-1102998.

20. Inal M, Karadeniz Bilgili MY, Sahin S. Nutcracker syndrome accompanying pelvic congestion syndrome; color doppler sonography and multislice CT findings: A case report. *Iran J Radiol* 2014;11(2):e11075 doi: 10.5812/iranjradiol.11075.

21. Ganeshan A, Upponi S, Hon LQ, Uthappa MC, Warakaulle DR, Uberoi R. Chronic pelvic pain due to pelvic congestion syndrome: the role of diagnostic and interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30(6):1105-1111.

22. Leal Monedero J, Ezpeleta SZ, Castro FC, Senosiain LDC. Recidiva varicosa

de etiologia pélvica. In: Thomaz JB, Belczack CEQ. Tratado de flebologia e linfologia. Rio de Janeiro: *Livraria Rubio*; 2006. P. 301-322.

23. Barros FS, Perez JMG, Zandonade E, Salles-Cunha SX, Monedero JL, Hilel ABS, et al. Evaluation of pelvic varicose veins using color Doppler ultrasound: comparison of results obtained with ultrasound of the lower limbs, transvaginal ultrasound, and phlebography. *J Vasc Bras* 2010; 9(2):15-20.

24. Black CM, Thorpe K, Nielsen R. Diagnosis and Endovascular Management of PVI. Pelvic venous insufficiency remains an underdiagnosed but treatable cause of chronic pelvic pain. *Endovascular today*. 2009. P. 67-71. Available from: http://evtoday.com/2009/07/EVT0709_08.php

25. Kim HS, Malhotra AD, Rowe PC, Lee JM, Venbrux AC. Embolotherapy for pelvic congestion syndrome: long-term results. *J Vasc Intervent Radiol* 2006;17(2, Pt 1):289-297. DOI:10.1097/01.RVI.0000194870.11980.F8

26. Park SJ, Lim JW, Ko YT, Lee DH, Yoon Y, Oh JH, et al. Diagnosis of pelvic congestion syndrome using transabdominal and transvaginal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182(3):683-688. DOI:10.2214/ajr.182.3.1820683

27. Beard RW, Highman JH, Pearce S, Reginald PW. Diagnosis of pelvic varicosities in women with chronic pelvic pain. *Lancet* 1984; 2(8409):946-949.

28. Kennedy A, Hemingway A. Radiology of ovarian varices. *Br J Hosp Med* 1990;44(1):38-43.

29. Coakley FV, Varghese SL, Hricak H. CT and MRI of pelvic varices in women. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23(3):429-434.

30. Цуканов А.Ю., Ляшев Р.В. Нарушение венозного кровотока как причина хронического абактериального простатита (синдрома хронической тазовой боли). *Урология* 2014; (4):37-42.

REFERENCES (4, 5, 6-8, 12-14, 16, 30)

4. Inasaridze G.Z. Eksperimentalnyie dannye perevyazki osnovnykh ven mochevogo puzyrya i klinicheskie nablyudeniya analogichnykh izmeneniy u bolnykh pri patologii v sisteme mocheполового венозного сплетения. [Experimental data of the ligation of the main veins of the bladder and clinical observations of similar changes in patients with pathology in the urogenital venous plexus system.] *Tezisyi ukrainskogo s'ezda urologov*, Kiev, 1939. P.78-79, 212-230. (In Russian)

5. Inasaridze G.Z. Kraynie tipy izmenchivosti mocheполового венозного сплетения i ih klinicheskoe znachenie. [The extreme types of urogenital venous plexus variability and their clinical significance]. Dr. Med.Sci [dissertation]. Moscow, 1940. (In Russian)

6. Kurennoy N.V. Detali makroskopicheskogo stroeniya mocheполового венозного сплетения i ih vozmozhnoe znachenie. [Details of the macroscopic structure of the genitourinary venous plexus and their possible significance]. *Sbornik "Voprosy urologii"*. Kiev, 1964. P. 28-53. (In Russian)

7. Rayniger O.S. Rol anatomicheskogo stroeniya mocheполового сплетения v patogeneze krovotечeniya posle adenomektomii. [The role of the anatomical structure of the genitourinary plexus in the pathogenesis of bleeding after adenomectomy]. *Tezisyi dokladov IV Plenuma Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva urologov*. Moscow, 1973, P. 67-68. (In Russian)

8. Kapto A.A., Zhukov O.B. Varikoznaya bolezn malogo taza u muzhchin (obzor literatury). [Varicose veins in the male small pelvis (a review of literature)]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya*. 2016; 17(2):10-19. (In Russian)

12. Neymark A.I., Popov I.S., Gazamatov A.V. Osobennosti mikrotsirkulyatsii

predstatelnoy zhelezyi i gonad u yunoshey, stradayuschih izolirovannym varikotsele i varikotsele v sochetanii s tazovoy kongestiei. [The characteristics of the prostate and gonadal microcirculation in the adolescents with isolated varicocele and varicocele with the pelvic congestion]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013; (2):56-60. (In Russian)

13. Kapto A.A. Fenomen varikoza prostaty i u patsientov s varikotsele. [The phenomenon of prostate varicose in patients with varicocele]. *Sbornik tezisov 11-go Kongressa Professionalnoy Assotsiatsii Andrologov Rossii*. 25-28 maya 2016, Sochi, Dagomyis. P.15-16. (In Russian)

14. Kapto A.A. Klinicheskie aspektyi sosudistoy anatomii u patsientov s varikotsele (lektsiya). [Clinical aspects of vascular anatomy in patients with varicocele (lecture)]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2006; (2):70-79. (In Russian)

16. Osipov N.G., Teplinskaya N.P., Soboленко Yu.A., Alekseychuk G.I. Изменения архитектоники вен, дренирующих лозовидное сплетение, i pokazateley spermatogeneza u bolnykh s vpervyie vyiyavlenным i retsidivным varikotsele. [Changes of spermatogenesis rates and pampiniform plexus draining vein among newly diagnosed varicocele patients and recurrent ones] *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2014; (2):30-36. (In Russian)

30. Tsukanov A.Yu., Lyashev R.V. Narushenie vенозного krovotoka kak prichina hronicheskogo abakterialnogo prostatita (sindroma hronicheskoy tazovoy boli). [Disorders of venous blood flow as a cause of chronic abacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome)]. *Urologiya* 2014; (4):37-42.

Генитальный пролапс: современные аспекты оперативного лечения (обзор литературы)

Р.В. Васин^{1,2}, В.Б. Филимонов^{1,2}, И.В. Васина¹

¹Кафедра урологии, онкологии и радиологии ФПК МР Медицинского института РУДН, г. Москва

²Кафедра хирургии и акушерства-гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань

Сведения об авторах:

Васин Р.В. – к.м.н., доцент кафедры урологии, онкологии и радиологии ФПК МР Медицинского института РУДН, доцент кафедры хирургии, акушерства и гинекологии ФДПО РязГМУ им. акад. И.П. Павлова, врач-уролог урологического отделения ГБУ РО «Областная клиническая больница», г. Рязань, e-mail: www.rw@mail.ru

Vasin R.V. – PhD, associate professor of the department of urology, oncology and radiology of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University, associate professor of the department of surgery, Obstetrics and gynecology of the Ryazan Federal State Medical University named after Ryazan GMU. acad. I.P. Pavlova, a urologist at the urology department of the Regional State Clinical Hospital of the Regional Clinical Hospital, Ryazan, e-mail: www.rw@mail.ru

Филимонов В.Б. – д.м.н., профессор кафедры урологии, онкологии и радиологии ФПК МР Медицинского института РУДН, профессор кафедры хирургии, акушерства и гинекологии ФДПО РязГМУ им. акад. И.П. Павлова, заведующий отделением урологии ГБУ РО «Областная клиническая больница», г. Рязань, e-mail: filimonov1974@mail.ru

Filimonov V.B. – Dr. Sc., professor of the department of urology, oncology and radiology, of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, professor of the department of surgery, Obstetrics and Gynecology Ryazan Federal State Medical University named after Ryazan GMU. acad. I.P. Pavlova, head of the department of urology, State Regional Clinical Hospital "Regional Clinical Hospital", Ryazan, e-mail: filimonov1974@mail.ru

Васина И.В. – ассистент кафедры урологии, онкологии и радиологии ФПК МР Медицинского института РУДН, врач-гинеколог гинекологического отделения ГБУ РО «Областная клиническая больница», г. Рязань, e-mail: inna.vasina@bk.ru

Vasina I.V. – assistant of the department of urology, oncology and radiology, of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, gynecologist of the gynecological department of the Regional Clinical Hospital "Regional Clinical Hospital", Ryazan, e-mail: inna.vasina@bk.ru

Пролапс гениталий (ПГ) – синдром опущения тазового дна и органов малого таза изолированно или в сочетании, может выражаться в виде синдрома опущения промежности, цистоуретроцеле, ректоцеле, опущения матки, прямой кишки и энтероцеле [1].

ПГ у женщин значительно ухудшает их качество жизни, отрицательно влияет на сексуальное здоровье, снижает трудоспособность, становится причиной функциональных расстройств со стороны половой и мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта [2,3].

Распространенность ПГ у женщин составляет от 11,4 до 41%, с тенденцией к увеличению с возрастом и последующим риском операции по поводу данного заболевания в 2,7–11% случаев [4].

Единственный эффективный метод лечения пролапса тазовых органов и несостоятельности тазового дна – хирургический [5].

Целями оперативного лечения ПГ являются: избавление от симптомов; одномоментное восстановление нормального анатомического положения органов, вовлеченных в про-

лапс, устранение всех нарушений в структуре тазового дна; восстановление функции тазовых органов; использование малоинвазивных оперативных вмешательств, имеющих минимальное число рецидивов [6].

В настоящее время известны более 300 способов хирургической коррекции ПГ [5].

Оперативное лечение ПГ с использованием собственных тканей связано с высоким риском рецидива – до 40% по данным различных авторов, при этом риск повторных операций достигает 17% в течение последующих 10 лет [7].

Это вполне объяснимо, так как в патогенезе ПГ важное значение имеет дисплазия соединительной ткани (ДСТ), и традиционные методы хирургической коррекции ПГ основаны на использовании заведомо несостоятельных собственных тканей, что приводит к большому проценту рецидивов [8].

ВИДЫ СИНТЕТИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТОВ И ТКАНЕЙ ДОНОРОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПГ

В настоящее время разработаны различные хирургические ме-

тоды лечения ПГ у женщин с использованием синтетических имплантатов и тканей доноров.

Одно из направлений в реконструктивной хирургии ПГ — использование аутологических и гетерологических тканей доноров: трупных фасций (Human fascia lata Tutoplast Mentor), дермы человека (Repliform Boston Scientific, Duraderm CR Bard) и свиней, подслизистой тонкого кишечника (Stratasis Cook), биогенного материала из твердой мозговой оболочки («Аллоплант»). Использование сеток из аутологических тканей доноров в сравнении с синтетическими материалами имеет ряд преимуществ: ткань подвергается ремоделированию (бесклеточный имплантат обеспечивает стабильную трехмерную структуру, которая привлекает клетки хозяина и выступает в качестве интерактивного эшафота для их миграции, неоваскуляризации, реконструкции тканей), имеет гистологическое сходство с вагинальными тканями, снижает число эрозий. Недостатки аутологических материалов: высокая себестоимость, отсутствие данных о долгосрочных результатах. Однако исследования показали, что транс-

плантаты могут инкапсулироваться и фибрироваться с потерей опорных свойств и желаемого ремоделирования тканей. Необходимо также учитывать возможную реакцию отторжения аутологичного трансплантата и риск инфицирования в связи с наличием антигенов донорского материала [9,10].

Различные синтетические сетки (MESH), используемые сегодня в хирургии, классифицированы по P.K. Amid на 4 типа [11]. Синтетическая сетка I типа (GyneMesh soft, Marlex, Prolene) соответствует требованиям, предъявляемым к современным MESH: устойчива к инфекции из-за использования монофиламентной нити; содержит только макропоры размером более 75 мкм, что оптимально для инфильтрации макрофагами, фибробластами, прорастания кровеносными сосудами и коллагеновыми волокнами; гистологически инертна; сохраняет мягкость и эластичность; устойчива к механическому воздействию. Это позволило широко и успешно использовать полипропиленовые сетчатые имплантаты в абдоминальной хирургии, при лечении стрессового недержания мочи и, в последующем, при ПГ [11,12].

Современная хирургическая концепция пластики тазового дна основывается на «замене» поврежденной и неполноценной тазовой фасции на новую (создание неофасции), что обеспечивает надежный каркас для органов таза и патогенетически обосновано [8].

Проведенные исследования показали преимущества использования полипропиленовых сеток. Однако влагалищные операции с применением синтетических имплантатов остаются предметом дискуссии.

Высокая эффективность использования сетчатых имплантатов при коррекции ПГ, казалось бы, малая инвазивность операции, стандартизованная техника их установки, вызывает огромный интерес производителей сетчатых имплантатов и объясняет большое количе-

ство наборов для лечения опущения и выпадение женских половых органов на рынке медицинского оборудования. Так, к 2010 г. было создано уже около 100 различных модификаций сетчатых наборов. За 2010 г. только в США выполнено 300 000 операций по поводу ПГ, из которых 1/3 проведена с использованием сетчатых имплантатов [13].

Возникает вопрос — все ли созданные сетки одинаковые?

Наибольшую популярность при коррекции ПГ приобрела система Prolift (GYNECARE, Ethicon), в которой использовался сетчатый имплантат, выполненный из легковесного (42,7 г/м²), тонкого (0,42 мм), монофиламентного плетеного макропористого полипропиленового материала Prolene Soft. При этом эффективность использования системы достигала 80,5% в течение 3-х лет и 77% в течение 5 лет с риском развития осложнений в 18% случаев [14].

Синтетическая полипропиленовая лента 1-го типа NAZCA R-POP repair system (Promedom, Argentine) состоит из полипропиленовой мононити 0,14 мм в диаметре, с плотностью сетки 60,5 г/м², имеющей поры 0,5–1 мм. Для повышения интеграции собственных тканей, уменьшения количества синтетического материала и повышения гибкости сетки в центральной ее части имеется круглое отверстие диаметром 6 мм. У сетки два рукава с силиконовыми концами для подключения к прилегающим в комплекте двум иглам. При коррекции ректоцеле после вскрытия ректовагинальной фасции и выделения параректального пространства вышеуказанный сетчатый имплантат укладывают на прямую кишку, рукава проводят через сакроспинальные связки слева и справа [15].

В системах по коррекции ПГ Perigee and Apogee (American Medical Systems, Minnetonka, Minn, USA) используется полипропиленовая сетка 1 типа с плотностью 50 г/м². Анатомическая излеченность ПГ при

использовании указанных выше систем составляет 84,2% при коррекции цистоцеле, 92,5% при коррекции апикального пролапса и 95,6% — при заднем пролапсе. Экструзия сетки выявлена в 7,5% случаев при коррекции переднего ПГ, в 13,8% случаев при операциях по поводу заднего и апикального ПГ [16].

С целью улучшения биосовместимости сеток при коррекции ПГ применяли технологии обработки их биологическими покрытиями. Однако такие сетчатые имплантаты — ProteGen (полиэстеровая сетка, пропитанная бесклеточным коллагеном) и политетрафторэтиленовая сетка, покрытая противомикробными препаратами — в последующем были отозваны из клинического применения в связи с развитием значительного числа эрозий и экструзий сетки во влагалище [17].

На базе научно-производственной лаборатории предприятия «Линтекс» (Санкт-Петербург) было выполнено экспериментальное исследование по созданию нового поколения материалов для хирургической реконструкции тазового дна. Изучены структурно-физические, биомеханические свойства и биосовместимость отобранных образцов сетчатых имплантатов в эксперименте на животных (имплантация сеток в переднюю брюшную стенку на мышечно-апоневротический слой). Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что наиболее ценное свойство сетчатых имплантатов — минимальная материалоемкость (поверхностная плотность) при одновременном сохранении формоустойчивости и необходимой прочности (в конкретной анатомической зоне). Полукасывающиеся сетки вызывали достоверно более выраженную воспалительную реакцию тканей без преимуществ в гистологической картине на поздних сроках, что поставило под сомнение целесообразность их применения. Сетчатые имплантаты с макроскопически «большими» размерами ячеек с точки

зрения реакции тканей не дали никаких преимуществ. Выраженная растяжимость сеток *ex vivo*, позволяющая якобы хорошо адаптироваться к различным деформационным воздействиям в организме, нивелируется нерастяжимой соединительнотканной капсулой, которая образуется через 30 суток после имплантации. Таким образом, изучив все параметры имплантатов и сопоставив их с функциональным предназначением, для реконструкции тазового дна при ПГ были рекомендованы легкие сетки с самой низкой материалоемкостью (Эсфил суперлегкий) и разработаны сетчатые имплантаты «Гинефлекс» и «Пельвикс». Сетчатый имплантат «Пельвикс» и «Гинефлекс» («Линтекс», г. Санкт-Петербург) сочетает в себе сложные характеристики: малую поверхностную плотность (19 г/м²) с высокой прочностью и устойчивостью формы. При низкой материалоемкости имплантат состоит исключительно из сверхтонких полипропиленовых мононитей (70 мкм, то есть 7-0 USP). При этом немаловажно, что стоимость разработанных материалов в 2–3 раза ниже зарубежных аналогов [18].

Проведенное в 2013 г. экспериментальное исследование на крольчихах показало, что сверхлегкий (поверхностная плотность 19 г/м²) и легкий (поверхностная плотность 42,7 г/м²) полипропиленовые имплантаты при имплантации их в стенку влагалища и фиксации их к мочевому пузырю, вызывали асептическую воспалительно-репаративную реакцию с образованием рубца без значимых различий между собой. Течение послеоперационного периода у всех крольчих позволило предположить, что осложнения при влагалищной коррекции ПГ с использованием полипропиленовых сеток могут быть связаны не с контактом сетчатых имплантатов с тканями, а с особенностями оперативной техники [19].

Объективная (анатомическая) эффективность операций с приме-

нением эндопротезов «Пелвикс» составила 94,8–95,8%. Из 165 пациенток только у одной (0,6%) за время наблюдения была обнаружена точечная асимптоматическая эрозия, два повреждения мочевого пузыря на этапе паравагинальной диссекции и одно кровотечение из варикозно расширенных вен таза объемом около 350 мл. Реконструкция тазового дна с использованием сетки «Пельвикс» позволила получить не только хорошие анатомические результаты, но и восстановить уродинамику нижних и верхних мочевых путей и, как следствие, снизить частоту осложнений инфекционно-воспалительного характера [18].

В. Feiner, J.E. Jelovsek, C. Maher провели систематический обзор в MEDLINE и других научных базах данных, посвященный использованию вагинальных комплектов сеток для коррекции ПГ. Авторами изучены результаты обследования 2653 женщин с ПГ. Общий успех операций с трансвагинальной установкой сетчатых имплантатов составил в среднем 95%. При этом успех операции при использовании набора Apogee (American Medical Systems Inc., Minnetonka, MN, USA) составил 95% (от 95% до 96%), Prolift (Ethicon Women's Health and Urology, Somerville, NJ, USA) – 87% (от 86% до 87%), posterior intravaginal sling-plasty – 88% (от 87% до 89%). Риск повторной операции по устранению осложнений, не требующей анестезии, составил 0,4–2,3%; требующей анестезии – 1,5–6,0% [20].

В настоящее время большинство хирургических наборов по коррекции ПГ основано на прохождении троакаров через obturatorные мембраны, что в некоторых случаях приводит к специфическим осложнениям – кровотечениям, паховым болям и диспареунии. В связи с чем появились системы по коррекции ПГ, при установке которых отсутствует прохождение проводника через ткани таза [7].

Система Elevate™ (AMS), состоящая из полипропиленовой сетки

1 типа с плотностью 25 г/м², основана на креплении сетки посредством самофиксирующихся наконечников и специальных игл-проводников билатерально в области внутренней obturatorной мышцы, к леваторам и боковым стенкам или куполу влагалища и крестцово-остистым связкам билатерально. Эффективность использования данной системы составила при коррекции переднего компартмента 88–92%, апикального – 89–96%, заднего – до 93% [21]. Однако при всех преимуществах использования системы Elevate™ для коррекции ПГ остается вопрос точности установки самофиксирующихся элементов и их надежности. Так, согласно исследованию E.A. Brennan и соавт., 10 из 20 фиксирующих элементов системы Elevate™ были проведены сквозь сакроспинальную связку [22].

Сетчатый имплантат PROSIMA™ для лечения ПГ без специальной фиксации располагается без натяжения между мочевым пузырем и передней стенкой влагалища или прямой кишкой и задней стенкой влагалища, при этом «ножки» имплантата укладываются свободно на внутреннюю поверхность запирающей мышцы рядом с остью седалищной кости или на переднюю поверхность сакроспинальной связки. Операция заканчивается установкой во влагалище поддерживающего устройства (VSD) с заполнением баллона 40–60 мл воздуха. Восстановления нормальных анатомических взаимоотношений между органами малого таза и структурами тазового дна при использовании системы PROSIMA™ удалось добиться в 87,5–96,4% случаев [23, 24].

Недостатком имплантата PROSIMA™ является плохая переносимость устройства для поддержки влагалища в послеоперационном периоде, но после его удаления качество жизни нормализуется. В послеоперационном периоде количество эрозий стенки влагалища при использовании PROSIMA™

достоверно больше в сравнении с троакарными технологиями установки сетчатого имплантата, однако все случаи эрозий поддаются лечению с последующей полной эпителизацией слизистой. Сексуальная функция у пациенток, прооперированных с использованием PROSIMA™, в сравнении с системой Prolift™, улучшилась значительно [23,24].

Хотя в большинстве имеющихся в настоящее время наборов для коррекции ПГ сетки изготовлены из полипропилена типа I, некоторые различия между ними существуют. В тоже время нет сравнительных исследований последствий воздействия сеток из полипропилена типа I в зависимости от их жесткости, веса и толщины нитей.

Проведенный мета-анализ результатов обследования 4569 женщин с ПГ, подвергшихся операции с использованием сетчатого имплантата или аутологичных и гетерологичных тканей доноров, показал, что при применении сетчатых имплантатов и тканей доноров уменьшается количество рецидивов по сравнению с операциями с использованием собственных тканей. Риск рецидива ПГ составил 8,8% (48 случаев из 548) при использовании нерассасывающейся синтетической сетки, 23,1% (63 случая из 273) – при использовании рассасывающейся синтетической сетки, 17,9%, (186 случаев из 1041) – при использовании аутологичных и гетерологичных тканей доноров. Риск развития эрозий слизистой влагалища составил 10,2% (68 из 666) при установке нерассасывающихся сеток, 0,7% (1 из 147) – при использовании рассасывающихся сеток, 6,0% (35 из 581) – при использовании биологических материалов [25].

СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ ПГ С ПОМОЩЬЮ СЕТЧАТЫХ ИМПЛАНТАТОВ

В настоящее время предложено множество вариантов оперативной коррекции ПГ с использова-

нием сетчатых имплантатов, которые условно можно разделить по виду используемого доступа: влагалищный, абдоминальный или сочетание влагалищного и абдоминального; по способу биомеханической модели фиксации: жесткая фиксация к стенкам таза или восстановление несущих структур тазового дна.

Сравнительный анализ брюшной сакрогистеропексии с тотальной абдоминальной гистерэктомией в сочетании с брюшной сакрокольпопексией был представлен в ретроспективном когортном исследовании. Общие результаты анатомической излеченности по классификации POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification System) были низкими (эффективность абдоминальной сакрогистеропексии – 39%, тотальной абдоминальной гистерэктомии с сакрокольпопексией – 63%), с большим количеством рецидивов ПГ передней стенки влагалища. Субъективные результаты лечения в обеих группах были высокими: абдоминальная сакрогистеропексия была эффективна в 83% случаев, тотальная абдоминальная гистерэктомия с сакрокольпопексией – в 100%. Mesh-ассоциированные осложнения отмечены у 1/3 пациентов в группе после тотальной абдоминальной гистерэктомии с сакрокольпопексией. В данной работе не было непосредственного сравнения вагинальной и абдоминальной сакропинальных гистеропексий [26].

При лечении ПГ хирурги стремятся восстановить анатомию, сохраняя при этом нормальную мочеиспускательную функцию и устраняя жалобы пациента, связанные с этой проблемой. Выбор доступа (абдоминальный или вагинальный) зависит от:

- 1) пациента (его возраста, первичного или рецидивирующего ПГ, наличия или отсутствия матки, типа ПГ, индивидуальных рисков рецидива, существующих сопутствующих заболеваний);

- 2) хирурга (его опыта и предпочтений в выборе хирургической техники).

К сожалению, существует очень мало исследований высокого уровня, предоставляющих доказательства относительно оптимального хирургического доступа, о чем свидетельствует недавний Кохрановский обзор хирургического лечения ПГ [27].

Вид дефекта поддерживающих структур будет во многом определять способ коррекции ПГ.

Первичный ПГ с преимущественным вовлечением передней и/или задней стенок влагалища лучше всего устранять вагинальным доступом, с его изначально менее инвазивным характером, меньшим числом осложнений и быстрым временем восстановления [26]. Неудачи передней кольпорафии могут быть устранены укреплением фасции путем использования имплантата.

После передней кольпорафии частота рецидива достигала 24-31%, после задней кольпорафии – 25-35%, после влагалищной гистерэктомии по поводу ПГ рецидив в виде выпадения купола влагалища наблюдали с частотой до 43% [14]. Ряд исследований по сравнению эффективности лечения ПГ влагалищным доступом с использованием сеток и без сеток (собственными тканями) выявили, что анатомический успех выше в группе пациенток, которым применяли сетки, последний составил 90,4% против 64,8% в группе пациенток, оперированных собственными тканями. Однако показатели улучшения качества жизни и субъективная удовлетворенность перенесенной операцией были примерно одинаковы (80%) для обеих групп [27,28,29].

Коррекция ректоцеле с помощью задней кольпорафии дает хорошие анатомические результаты (85-95%) и значительно улучшает качество жизни пациентов [30,31]. Ряд авторов не рекомендуют применение сетчатых имплантатов для реконструкции дефекта задней стенки влагалища, так как эффективность этого подхода не обеспечивает

преимуществ по сравнению с традиционными методиками [12]. Использование имплантатов не улучшает анатомические результаты, при этом увеличивается риск осложнений, в связи с чем их применение целесообразно лишь при одновременном выполнении и апикальной поддержки [32]. При применении такого подхода эффективность оперативного лечения приближается к 92%, с хорошими функциональными результатами, при этом эрозии возникают в 6,5% случаев [21].

Среди различных способов коррекции ПГ абдоминальная сакрокольпопексия является «золотым стандартом» лечения апикального или мультикомпарментального ПГ [33]. Согласно результатам исследования, эффективность данного метода достигает 78-100%, при этом частота возникновения эрозий слизистой влагалища составляет 0-12%, а вероятность рецидива заболевания не превышает 6%. Данный способ обеспечивал хорошие результаты, с сохранением достаточной длины влагалища и половой функции [4]. Развитие mesh-ассоциированных эрозий (2%) при использовании полипропиленовой сетки произошло в основном при выполнении тотальной гистерэктомии или при случайном вскрытии полости влагалища [4]. Улучшение результатов коррекции переднего и заднего отделов тазового дна при ПГ с использованием сакрокольпопексии при одновременном апикальном пролапсе возможно за счет более дистального размещения сетки в пузырно-влагалищном и ректовагинальном пространствах [34]. Ряд авторов изучили результаты оперативного лечения пациенток с апикальным пролапсом с помощью подвешивания свода влагалища за маточно-крестцовые связки и за крестцово-остистые связки влагалищным доступом: общий хирургический успех составил 59,2% и 60,5% соответственно [35,36].

Постгистерэктомический пролапс сводов влагалища может быть

откорректирован при помощи подвешивающих операций: вагинальным доступом с сеткой или без (кульдопластика по McCall), брюшной сакрокольпопексии. Частота возникновения рецидива после пластики собственными тканями составляет 3-10% [37].

Рандомизированное исследование по сравнению абдоминальной и вагинальной сакрокольпопексии со средним сроком наблюдения 2 года показало, что субъективная (94% против 91% соответственно) и объективная (76% против 69% соответственно) оценки результатов были сопоставимы. Оба метода привели к значительному улучшению качества жизни. Однако абдоминальная сакровагинопексия была связана с большей длительностью операции, более длительным восстановлением и высокой стоимостью [38].

Рандомизированное исследование по коррекции ПГ с использованием вагинальной сетки (GYNECARE Prolift) и лапароскопической сакровагинопексии со средним сроком наблюдения в течение двух лет показало, что удовлетворенность пациентов от проведенной операции выше при лапароскопической сакровагинопексии [33]. Эффективность лечения была также достоверно выше в группе лапароскопической сакровагинопексии (77%) по сравнению с вагинальной установкой сетки (43%). Общая длина влагалища была короче в группе с использованием вагинальной сетки (7,81 см против 8,83 см) и риск повторной операции был более высоким в этой группе (22% против 5% при лапароскопической сакровагинопексии), в основном за счет mesh-ассоциированных осложнений [33].

Помимо эффективности лечения ПГ, необходимо при выборе способа операции учитывать риски развития возможных ранних и отдаленных осложнений.

G.B. Diwadkar и соавт. провели мета-анализ осложнений и риска повторных операций у пациентов, перенесших коррекцию ПГ тради-

ционным вагинальным доступом, вагинальным доступом с использованием сетки и брюшной сакрокольпопексией. Общий коэффициент повторных операций был более высоким (291/3425; 8,5%) в группе коррекции ПГ с помощью вагинальных сетчатых имплантатов в связи с возникшими осложнениями в 14,5% случаев (эрозии слизистой влагалища – 198/3425, образование свищей – 8/3425). Риск повторной операции по поводу рецидива ПГ выше (308/7827; 3,9%) в группе традиционной вагинальной хирургии без использования сетчатых имплантатов. Травма кишечника и ранение крупных сосудов с кровотечением чаще встречались при абдоминальном доступе. Специфическое осложнение сакровагинопексии – развитие дисфункции кишечника (нарушение дефекации, запоры) встречается по данным различных авторов в 0-14% случаев [39-41].

Лапароскопическая сакрокольпопексия в сравнении с абдоминальной имеет ряд преимуществ: минимизация послеоперационной боли, сокращение времени восстановления пациентки. Но при этом увеличивается продолжительность обучения хирурга данной методике [42].

Использование робототехники при коррекции ПГ — безопасный и эффективный способ, однако применение данной технологии сопровождается увеличением длительности операции, в большей степени выраженным послеоперационным болевым синдромом, длительным сроком обучения хирурга и гораздо большими расходами по сравнению с лапароскопической технологией [43]. Объективные и субъективные результаты роботизированной сакрокольпопексии колебались от 84 до 100% и от 92% до 95%, соответственно [44,45]. Интраоперационные осложнения, тяжелые послеоперационные осложнения и образование эрозии слизистой влагалища составили – 3% (0-19%), 2% (0-8%) и 2% (0-8%) соответственно [46,47].

Окончательный выбор доступа

(абдоминального или вагинального) при коррекции ПГ сводится к личному предпочтению хирурга, основанному на подготовке и опыте. Некоторые авторы выбирают влажный доступ у пациенток пожилого возраста с высоким риском операции из-за соматической отягощенности. Использование сетки с вагинальным подходом может уменьшить риск рецидива, но должно быть сбалансировано с рисками mesh-ассоциированных осложнений. По мнению К. Svach, P. Dwyer, необходимо использовать полипропиленовые сетки для коррекции переднего пролапса в случае высокого риска неудачи, например, при рецидивном пролапсе у пациенток, страдающих ожирением и подверженных тяжелым физическим нагрузкам. Абдоминальная сакроколькопексия предпочтительнее, когда пациентке важна длина влагалища, сексуальная функция, и предполагается будущая беременность и роды [26].

По мнению ряда авторов, биомеханическая концепция лапароскопической сакроколькопексии с использованием сетчатого имплантата представляется противоестественной, так как эта операция вместо восстановления функции поврежденной внутритазовой фасции обеспечивает жесткую фиксацию тазовых органов в нефизиологическом положении.

ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИПРОПИЛЕНОВЫХ СЕТОК ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПГ, И ПУТИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Множество исследований показали превосходный анатомический успех операций с использованием сеток, но какой ценой? Несмотря на высокую эффективность оперативного лечения ПГ с использованием синтетических полипропиленовых сеток, достигающую 81-95,8%, проблема безопасности их использования и развития, связан-

ных с их установкой осложнений, остается актуальной [28,48,49].

Осложнения, возникающие при коррекции ПГ с помощью сеток, можно разделить на неспецифические (кровотечение, боль в области таза, диспареуния) и специфические. Специфические осложнения могут быть дополнительно разделены на интраоперационные травмы внутренних органов троакарами и осложнения, связанные с сетчатым имплантатом (mesh-ассоциированные осложнения) – экстрезии, эрозии тканей и аномальное сращение стенок влагалища [48,50].

Причиной специфических интраоперационных осложнений (повреждения прямой кишки, мочевого пузыря, нижних ягодичных сосудов, пудендальных нервов и сосудов, седалищного нерва) является «слепое» проведение троакаров через obturatorное и ишиоректальное пространства, подвздошно-копчиковую мышцу и сакроспинальную связку [28,48,50].

В ряде проведенных исследований были отмечены следующие интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения: ранения уретры (0,3%), ранения мочевого пузыря (0,9-5,3%), ранения мочеоточника (0-1,4%), ранения прямой кишки (0-0,7%), кровотечения более 500 мл (0-3%), тазовые гематомы (0,9%), гематомы влагалища (4,6%), гематомы промежности (2,5%) [48,51]. Важно отметить, что лишь в 2,2% случаев при возникших осложнениях потребовалось повторное хирургическое вмешательство (зашивание перфорации мочевого пузыря, перевязка внутренних подвздошных сосудов, реимплантация мочеоточника, вскрытие и дренирование гематом) [48]. Наиболее значимые факторы риска развития общехирургических осложнений, по мнению К.Н. Абрамян, повторные вмешательства по поводу ПГ и степень выраженности пролапса [48].

Обновленные базы данных Cochrane 2010 г. свидетельствуют,

что интраоперационная кровопотеря при трансобтураторной установке сетки была значительно выше, чем при коррекции переднего пролапса местными тканями [27].

Частота встречаемости специфических (mesh-ассоциированных) осложнений после оперативного лечения ПГ с использованием синтетических сеток составила: 1) эрозии слизистой влагалища – 1-19%; 2) синехии влагалища – 0,3%; 3) эрозия мочевого пузыря – 0,2%; 4) уретровлагалищный свищ – 0,15%; 5) сморщивание протеза – 1%; 6) хронический болевой синдром – 0-2,9-18,3%; 7) диспареуния de novo – 2,2-27,7%; 8) инфицирование – 0,6%; 9) экстрезии сеток – 0-30% [28,48,49]. По данным К.Н. Абрамян, к факторам риска mesh-ассоциированных осложнений относятся молодой возраст больных, опущение (без выпадения) матки и стенок влагалища. Сопутствующая гистерэктомиа повышает число как общехирургических (в 2,8 раз), так и mesh-ассоциированных (в 2,4 раза) осложнений.

Одной из проблем использования сетчатых имплантатов остается изменение их конфигурации, продольных и поперечных размеров и площади за счет избыточного натяжения при установке, последующего втяжения, сжатия («сморщивания», shrinking), в связи с чем изменяется и конфигурация реконструированного влагалища, что может приводить к диспареунии, болевому синдрому, рецидивам пролапса. По данным различных авторов, проводивших в послеоперационном периоде с помощью УЗИ измерения установленных сетчатых имплантатов, выявлено уменьшение сеток на 16-66% по отношению к своим первоначальным размерам [52,53]. Причиной данного феномена могут быть как дефекты установки сетчатых имплантатов (плохое расправление сетки, избыточное ее натяжение, близкое проведение рукавов сетки при трансобтураторном их проведении), так и особенности биологических свойств эндопротезов

[52, 53, 54]. Так, L. Маму с соавт. выявили прямую корреляцию «сморщивания» сеток с интенсивностью бактериальной контаминации поверхности протеза [55].

Эрозия слизистой оболочки влагалища – самое специфичное mesh-ассоциированное осложнение, которое встречается в 1-19% случаев при коррекции ПГ сеткой [28,48,49]. Было выявлено, что тип сетки влияет на частоту возникновения осложнений. Так, использование полипропиленовой ленты III типа (PIVS) сопровождается значительно чаще формированием экстрезий сетки, абсцессов и свищей. Одним из способов снижения числа эрозий слизистой оболочки влагалища является облегчение имплантата. Так, при использовании легкой полипропиленовой сетки эрозии слизистой влагалища встречались в 1% случаев, в отличие от использования полипропиленовых сеток стандартного веса, при которых частота встречаемости эрозий слизистой влагалища составила 3,6% [40,46]. Помимо свойств используемых сеток при коррекции ПГ, ряд авторов выделяют следующие причины возникновения эрозий: поверхностное расположение сетки в подслизисто-адвентициальном слое стенки влагалища, что приводит к нарушению трофики слизистой оболочки; иссечение избытка стенки влагалища; установка нерасправленного сетчатого имплантата [48]. Выполнение гистерэктомии сопряжено с повышенным риском развития эрозии сетки. Так, сакровагинопексия с одномоментной тотальной гистерэктомией сопровождалась эрозией слизистой влагалища в 14% случаев, а одновременная супрацервикальная гистерэктомия – в 0% случаев [56,57].

Как указано выше, возникновение диспареунии после коррекции ПГ с использованием полипропиленовых сеток не является специфическим осложнением. Причинно-следственную связь между имплантацией синтетической сетки и дис-

пареунией было сложно доказать по нескольким причинам. Во-первых, хорошо известно, что риск развития диспареунии после традиционной вагинальной коррекции ПГ с помощью собственных тканей, в частности, при задней кольпорафии, может достигать в отдельных случаях 40%. В некоторых исследованиях сообщалось, что частота возникновения диспареунии может быть на самом деле выше при оперативном лечении ПГ с использованием сеток, чем при операциях без использования сеток [39]. A. Gauruder-Burmester и соавт. сообщили об отсутствии возникновения диспареунии de novo у 120 женщин, перенесших операцию с использованием Apogee и Perigee, в то время как J.N. Nguyen, R.J. Burchette обнаружили, что частота возникновения диспареунии de novo существенно не отличалась в рандомизированном исследовании между женщинами, оперированными с использованием набора Perigee, и стандартной передней кольпорафией. Во-вторых, причины возникновения диспареунии многофакторные, существенную роль могут играть как дефицит эстрогенов, так и сужение влагалища после перенесенной операции. В-третьих, причиной возникновения диспареунии как при использовании сеток, так и без них могут быть сложные формы ПГ с неустраненными проблемами в других отделах при операции [54,58].

Возможной причиной возникновения предоперационной тазовой боли и диспареунии при ПГ могут быть гипертонус тазовой мускулатуры и/или миофасциальная причина ее происхождения [59].

Согласно обновленным базам данных Cochrane, нет достоверных различий в возникновении диспареунии de novo при коррекции ПГ с использованием собственных тканей и сетки [29].

Возникновение диспареунии после сакровагинопексии возникает в 0–9% случаев и связано, по мнению большинства авторов, с инфи-

цированием, экстрезией и эрозией сетки [60,61].

Ряд авторов сообщили о большой серии обобщенных результатов удаления сеток при боли [62-64]. Следует отметить, что иссечение сетчатых имплантатов выполнялось не только для избавления от боли, но также и по другим показаниям: значительное симптоматическое воздействие на влагалище, эрозия в окружающие внутренние органы (уретру, мочевого пузырь, кишечник), изменение функционального состояния влагалища, кишечника и мочевого пузыря [62-64].

Еще одна проблема, ухудшающая качество жизни пациенток с ПГ – возникновение в 13-64% случаев недержания мочи при напряжении после операции у пациенток с ненарушенным мочеиспусканием до хирургической коррекции ПГ [65,66]. С целью снижения риска возникновения недержания мочи при напряжении после коррекции ПГ ряд авторов предлагают проводить комплексное предоперационное обследование, включающее проведение репозиции ПГ для оценки наличия скрытой формы недержания мочи с или без уродинамического исследования, кашлевой пробы интраоперационно [67,68]. При наличии скрытой формы недержания мочи сочетание оперативных методик по коррекции ПГ со sling-операциями может снизить риск развития недержания мочи при напряжении de novo на 20% [69,70].

С 2008 по 2010 гг. в США было выполнено 225 тыс. операций по имплантации влагалищных сеток, при этом официально зарегистрировано лишь 1503 случая осложнений, что составляет 0,67% [71]. В 2011 г. FDA опубликовало официальный документ о предостережениях применения вагинальных синтетических имплантатов для хирургического лечения ПГ в связи с развитием частых осложнений при их применении. В результате было принято решение о запрещении вы-

вода на рынок новых протезов без предварительных многоцентровых клинических исследований; обязательном специальном обучении врачей методикам имплантации сеток и возможным рискам; о подробном информировании пациентов о возможных осложнениях [72].

В 2012 г. FDA представило отчет, в котором отмечено, что в мире по-прежнему не происходит снижения использования сетчатых имплантатов при оперативном лечении ПГ; наоборот, происходит увеличение использования синтетических материалов с одновременным снижением числа операций без использования имплантатов [73].

Учитывая проблемы безопасности использования синтетических полипропиленовых сеток при ПГ и наличие положительных результатов коррекции ПГ с использованием собственных тканей, проведены работы по разработке показаний к операциям с использованием полипропиленовых сеток при ПГ.

При тяжелых формах ПГ развиваются выраженные дегенеративно-дистрофические изменения, поэтому оперативные вмешательства без укрепления сетчатым протезом будут заведомо обречены на неудачу [74]. Ряд авторов считают необходимым проведение экстраперитонеальной кольпопексии сетчатым имплантатом у женщин с ПГ в случае повышенного риска рецидива заболевания: при тяжелой степени дисплазии соединительной ткани; выявлении у пациенток аллеля A1A1 гена GP IIIa в сочетании с выраженным симптомокомплексом несостоятельности соеди-

нительной ткани; при наличии дефекта тазовой фасции; при тяжелых (III–IV степени) и рецидивных формах ПГ; в случае носительства аллеля P1-A2; наличии экстрагенитальных заболеваний; пожилым женщинам; больным с ожирением [6,75,76]. При отсутствии показаний к использованию сетчатых технологий возможно проведение операций по коррекции ПГ с использованием собственных тканей с эффективностью до 96,8% [75]. По мнению А.В. Тигиевой, выбор метода коррекции ПГ основывается на регистрации силы сокращения мышц тазового дна и оценке промежуточного индекса в строгом соответствии с показаниями шкалы оценки состояния тазового дна [76].

Существуют научные работы, выявившие группы причин, способствующих рецидиву ПГ: 1) выполнение паллиативных операций и операций, имеющих историческое значение (вентрофиксация матки по Кохеру и т.д.), применение нефизиологичных операций (вентрофиксация матки); 2) несопоставление фасциальных и мышечных структур при выполнении пластики влагалища; 3) нарушение технологии и осложнения стандартных операций; 4) неадекватный выбор оперативного вмешательства (выполнение операций с использованием собственных тканей при высоком риске рецидива); 5) недиагностированные анатомические нарушения; 6) несоблюдение хирургической техники [77,78].

Для повышения эффективности оперативного лечения с применением синтетических имплантов необходимо своевременно выделять

группы риска по возникновению инфекционных осложнений: 1) пациентки с декомпенсированными экстрагенитальными заболеваниями (ожирением 1-2 степени; сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопровождающимися недостаточностью кровообращения; сниженным иммунным статусом и возрастом старше 60 лет); 2) пациентки с заболеваниями генитальной сферы (с большим – более 3 – числом аборт в анамнезе; хроническими воспалительными заболеваниями; бесплодием; длительным (более 5 лет) использованием внутриматочных контрацептивов); 3) пациентки с интраоперационными факторами (большим объемом и длительностью оперативного вмешательства; выраженным спаечным процессом) [51,79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время применение полипропиленовых сеток 1-го типа в коррекции ПГ при наличии показаний обосновано и целесообразно, а порой просто необходимо. Однако существенными недостатками использования наборов для лечения ПГ являются осложнения при установке имплантатов, увеличение числа имплантат-ассоциированных осложнений. В связи с этим важными задачами становятся разработка четких показаний к экстраперитонеальной вагинопексии полипропиленовым имплантатом, совершенствование данного способа операции и поиск путей профилактики возможных осложнений. ■

Ключевые слова: генитальный пролапс, полипропиленовые сетки.

Key words: genital prolapse, polypropylene mesh.

Резюме:

Проблема оперативного лечения пролапса гениталий остается весьма актуальной. Многие исследования показывали значительную распространенность генитального пролапса, которым страдают 11,4–41% женщин, с тенденцией к

Summary:

Genital prolapse: contemporary aspects of surgical treatment (literature review)

R.V. Vasin, V.B. Filimonov, I.V. Vasina

The problem of surgical treatment of a genital prolapse

увеличению с возрастом и риском операции по поводу этого заболевания в 2,7–11% случаев. Единственным эффективным методом лечения пролапса тазовых органов и несостоятельности тазового дна является хирургический. Оперативное лечение пролапса гениталий с использованием собственных тканей связано с высоким риском рецидива (до 40% по данным различных авторов), при этом риск повторных операций достигает 17% в течение последующих 10 лет. Современная хирургическая концепция пластики тазового дна основывается на «замене» поврежденной и неполноценной тазовой фасции на новую (создание неофасции), что обеспечивает надежный каркас для органов малого таза и патогенетически обоснованно. Эффективность оперативного лечения пролапса гениталий с использованием полипропиленовых сеток достигает 81–95,8%. Однако использование сеток для лечения ПГ сопряжено с риском возникновения осложнений: эрозий слизистой оболочки влагалища (1–19%); синехий влагалища (0,3%); эрозий слизистой мочевого пузыря (0,2%); уретро-влагалищных свищей (0,15%); сморщивания протеза (1%); хронического болевого синдрома (2,9–18,3%); диспареунии de novo (2,2–27,7%); инфицирования (0,6%); экстррузии сеток (0–30%). Возможными причинами возникновения имплантат (mesh)–ассоциированных осложнений становятся: необоснованное применение сетчатых имплантатов при коррекции ПГ; особенности технического исполнения операции; гистерэктомия. В связи с этим важными задачами остаются разработка четких показаний к использованию полипропиленовых сеток при коррекции генитального пролапса и поиск путей профилактики возможных осложнений при использовании сеток.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

remains to be urgent. Many researches have shown that a genital prolapse is a widely spread disease among 11,4–41% of women with a tendency to growth with age and a risk of surgical treatment of the disease in 2,7–11% of cases. The only effective method of treatment of a pelvic organs prolapse and an inconsistency of a pelvic bottom appears as surgical. Operational treatment of a genital prolapse with a use of own tissues is tied up with a high risk of recurrence (up to 40% according to the data of various authors), hereat the risk of repeated operations reaches 17% within next 10 years. The modern surgical concept of pelvic floor plastic surgery is based on the "replacement" of the damaged and inferior pelvic fascia by a new one (creation of neofascia), which provides a reliable skeleton for pelvic organs and neofascia reasonably. Effectiveness of surgical treatment of a genital prolapse with the use of polypropylene mesh reaches 81–95,8%. However, the use of nets for the treatment of PG is accompanied with the risk of complications: erosions of the vaginal mucosa (1–19%); Synechia of the vagina (0.3%); Erosions of the mucous membrane of the bladder (0.2%); Urethro-vaginal fistula (0.15%); Contraction of the prosthesis (1%); Chronic pain syndrome (2.9–18.3%); Dyspareunia de novo (2.2–27.7%); Infection (0.6%); Extrusion of nets (0–30%). Possible causes of the implant (mesh) -associated complications are: unreasonable use of reticular implants in the correction of PG; Features of the technical execution of the operation; hysterectomy. In this respect working out of concrete indications for polypropylene mesh usage in case of genital prolapse correction and search for preventive measures from possible complications after polypropylene mesh application remain to be the most important tasks.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Куликовский В.Ф. Тазовый пролапс у женщин: руководство для врачей. М. ГЭОТАР-Медиа 2008. 256 с.
- Lermann J, Häberle L, Merk S, Henglein K, Beckmann M, Mueller A. et al. Comparison of prevalence of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in women after five different hysterectomy procedures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; Jan 9. 167(2):210–214 doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.005
- Каприн А.Д., Костин А.А., Филимонов В.Б., Васин Р.В., Васина И.В. Изменение качества жизни и сексуальной функции у женщин с тазовым пролапсом после экстраперитонеальной кольпопексии полипропиленовой сеткой. *Исследования и практика в медицине* 2015; 2(1): 21–26. doi:10.17709/2409-2231-2015-2-1-21-26
- Nygaard I, Brubaker L, Zyczynski HM. Long-term outcomes following abdominal sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse. *JAMA* 2013; 309 (19): 2016–2024. doi:10.1001/jama.2013.4919
- Радзинский В.Е. Перинеология: Болезни женской промежности в акушерско-гинекологических, сексологических, урологических, проктологических аспектах. М. ООО «Медицинское информационное агентство»; 2006. 311 с.
- Тотчиев Г.Ф. Гинекологическое здоровье и качество жизни женщин после хирургической коррекции пролапса гениталий : автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук М., 2006. 41 с.
- Zyczynski HM, Carey MP, Smith AR. One-year clinical outcomes after prolapse surgery with nonanchored mesh and vaginal support device. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 (6): 587–89. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.001
- Шарифулин М.А., Кравченко Н.А., Протопопова Н.В. Коррекция пролапса гениталий с помощью синтетических материалов. *Сибирский медицинский журнал*. 2012; 7: 121–122.
- Kohli N, Miklos JR. Dermal graft-augmented rectocele repair. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunc* 2003; 14 (2): 146–149. doi: 10.1007/s00192-002-1013-4
- Ящук А.Г., Тимершина И.Р., Масленников А.В. Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных пролапсом гениталий. *Казанский медицинский журнал* 2011; 92(1): 53–5.
- Amid PK. Classification of biomaterials and their related complication in abdominal wall surgery. *Hernia* 1997; 1: 15–21. doi:10.1007/bf02427664
- Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д. Протезирующая реконструкция тазового дна влагалищным доступом: современный взгляд на проблему. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015; 1: 88–93.
- Jonsson FM, Edenfield AL, Pate V, Anthony G, Visco, Alison C, Weidner, Jennifer MW. Trends in use of surgical mesh for pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(1): 79. doi: 10.1016/j.ajog.2012.11.008
- Miller D, Lucente V, Babin E, Beach P, Jones P, Robinson D. Prospective clinical assessment of the transvaginal mesh technique for treatment of pelvic organ prolapse 5-year results. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2011; 17(3) 139–143. doi: 10.1097/spv.0b013e3182175da6
- Pagotto V, Palma P, Riccetto C. Transcoccigeal colpopexy with polypropylene mesh with helper orifices for the treatment of posterior vaginal wall prolapse: anatomical and functional results. English Abstract, *Actas Urol Esp* 2009; 33(4): 402–9.
- Lukban JC, Beyer RG, Moore RD. Incidence of Extrusion Following

- Type I Polypropylene Mesh "Kit" Repairs in the Correction of Pelvic Organ Prolapse. *Obstet Gynecol Int* 2012. doi:10.1155/2012/35489.
17. Choe JM. Vaginal erosion caused by antibacterial mesh sling. *J Urol* 2002; 168(4, pt 1): 1504. doi: 10.1016/s0022-5347(05)64493-x
18. Шкарупа Д.Д. Хирургическая реконструкция тазового дна у женщин при недержании мочи и пролапсе тазовых органов (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дисс. ... докт. мед. наук СПб. 2014. 44 с.
19. Каприн А.Д., Филимонов В.Б., Васин Р.В., Васина И.В., Васин И.В., Костин А.А. Морфологическая характеристика реакции тканей мочевого пузыря и влагалища на фиксацию к ним сетчатых полипропиленовых имплантатов в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013; 1: 24-9.
20. Feiner B, Jelovsek JE, Maher C. Efficacy and safety of transvaginal mesh kits in the treatment of prolapse of the vaginal apex: a systematic review. *BJOG* 2008; 116 (1):15-24. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.02023.x
21. Lukban JC, Roover JP, VanDri DM, Erickson T, Zylstra S, Patel MP. et al. Single-incision apical and posterior mesh repair: 1-year prospective outcomes. *Int Urogynecol J* 2012; 23(10) 1413-19. doi: 10.1007/s00192-012-1692-4
22. Brennand EA, Bhayana D, Tang S, Birch C, Murphy M, Cenaiko D. et al. Anchor placement and subsequent movement in a mesh kit with self-fixating tips: 6-month follow-up of a prospective cohort. *BJOG*. 2014;121(5): 634-640. doi:10.1111/1471-0528.12536
23. Sayer T, Lim J, Gauld JM, Hinoul P, Jones P, Franco N. et al. Proxima Study Investigators «Medium-term clinical outcomes following surgical repair for vaginal prolapse with tension-free mesh and vaginal support device». *Int Urogynecol J* 2011; 23 (4): 487-93. doi:10.1007/s00192-011-1600-3
24. Chen J, Zhu L, Lang JH. Prospective study on total pelvic reconstruction surgery with Proxima in the treatment of pelvic organ prolapse stage III. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012; 47(9): 664-8.
25. Jia X, Glazener C, Mowatt G, MacLennan G, Bain C, Fraser C. et al. Efficacy and safety of using mesh or grafts in surgery for anterior and/or posterior vaginal wall prolapse: systematic re-view and meta-analysis. *BJOG*. 2008; 115(11): 1350-61. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01845.x
26. Cvach K, Dwyer P. Surgical management of pelvic organ prolapse: abdominal and vaginal approaches. *World J Urol* 2012; 30(4): 471-77. doi: 10.1007/s00345-011-0776-y.
27. Maher CM, Feiner B, Baessler K, Glazener CM. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: the updated summary version. *Int Urogynecol J*. 2011; 22 (11): 1445-57. doi:10.1007/s00192-011-1542-9
28. Withagen MI, Milani AL, Boon J, Vervest HA, Vierhout ME. Re: Trocar-Guided Mesh Compared With Conventional Vaginal Repair in Recurrent Prolapse. *Obstet Gynecol* 2011; 117(2): 242-250. doi:10.1097/aog.0b013e318203e6a5
29. Maher C, Feiner B, Baessler K, Glazener CMA. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: the updated summary version Cochrane review. *Int Urogynecol J* 2011; 22 (11): 1445-1457. doi:10.1007/s00192-011-1542-9
30. Grimes CL, Tan-Kim J, Whitcomb EL, Lukacz ES, Menefee SA. Long-term outcomes after native tissue vs. biological graft augmented repair in the posterior compartment. *Int Urogynecol J* 2011; 23 (5): 597-604. doi: 10.1007/s00192-011-1607-9
31. Marks BK, Goldman HB. What is the gold standard for posterior vaginal wall prolapse repair: mesh or native tissue? *Curr Urol Rep* 2012; 13(3): 216-21. doi: 10.1007/s11934-012-0248-y
32. Kudish BI, Iglesia CB. Posterior wall prolapse and repair. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53(1) 59-71. doi:10.1097/grf.0b013e3181cd41e3
33. Maher CF, Feiner B, De Cuyper EM, Nichlos CJ, Hickey KV, O'Rourke P. Laparoscopic sacral colpopexy versus total vaginal mesh for vaginal vault prolapse: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 20(4): 360 e1-360 e7. doi:10.1016/j.ajog.2010.11.016
34. Richard K, Alexandre M, Christopher K. A Review of the Current Status of Laparoscopic and Robot-assisted Sacrocolpopexy for Pelvic Organ Prolapse. *Eur Urol* 2014; 65(6): 1128-1137.
35. Barber MD, Brubaker L, Burgio KL, Richter HE, Nygaard I, Weidner AC. et al. Re: Comparison of 2 Transvaginal Surgical Approaches and Perioperative Behavioral Therapy for Apical Vaginal Prolapse: The OPTIMAL Randomized Trial. *JAMA* 2014; 311(10): 1023-34. doi:10.1001/jama.2014.1719
36. Serati M, Bogani G, Sorice P, Braga A, Torella M, Salvatore S. et al. Robot-assisted sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2014; 66(2): 303-18. doi:10.1016/j.eururo.2014.02.053
37. Freeman RM, Pantazis K, Thomson A, Frappell J, Bombieri L, Moran P. et al. A randomised controlled trial of abdominal versus laparoscopic sacrocolpopexy for the treatment of post-hysterectomy vaginal vault prolapse: LAS study. *Int Urogynecol J* 2013;24(3):377-84. doi:10.1007/s00192-012-1885-x
38. Maher CF, Qatawneh AM, Dwyer PL, Carey MP, Cornish A, Schluter PJ. Abdominal sacral colpopexy or vaginal sacrospinous colpopexy for vaginal vault prolapse: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(1): 20-6. doi:10.1016/j.ajog.2003.08.031
39. Diwadkar GB, Barber MD, Feiner B, Maher C, Jelovsek JE. Complication and reoperation rates after apical vaginal prolapse surgical repair: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2pt1): 367-73. doi:10.1097/aog.0b013e318195888d
40. Belsante M, Murray S, Dillon B, Zimmern P. Mid term outcome of robotic mesh sacrocolpopexy. *Can J Urol* 2013; 20(1):6656-61. doi:10.1016/j.juro.2012.02.1510
41. Louis-Sylvestre C, Herry M. Robotic-assisted laparoscopic sacrocolpopexy for stage III pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2013; 24(5):731-33. doi:10.1007/s00192-012-2016-4
42. Coolen AL, van Oudheusden AM, van Eijndhoven HW, van der Heijden TPFM, Stokmans RA, Mol BWJ. et al. A comparison of complications between open abdominal sacrocolpopexy and laparoscopic sacrocolpopexy for the treatment of vault prolapse. *Obstet Gynecol Int* 2013;528636;1-7. doi:10.1155/2013/528636
43. Bedaiwy MA, Abdelrahman M, Deter S, Farghaly T, Shalaby MM, Frasure H et al. The impact of training residents on the outcome of robotic-assisted sacrocolpopexy. *Minim Invasive Surg* 2012;289342 289-342. doi:10.1155/2012/289342
44. Awad N, Mustafa S, Amit A, Deutsch M, Eldor-Itskovitz J, Lowenstein L. Implementation of a new procedure: laparoscopic versus robotic sacrocolpopexy. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287(6):1181-86. doi:10.1007/s00404-012-2691-x
45. Serati M, Bogani G, Sorice P, Braga A, Torella M, Salvatore S. et al. Robot-assisted Sacrocolpopexy for Pelvic Organ Prolapse: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Eur Urol* 2014; 66(2): 303-18. doi:10.1016/j.eururo.2014.02.053
46. Borahay MA, Oge T, Walsh TM, Patel PR, Rodriguez AM, Kilic GS. Outcomes of robotic sacrocolpopexy using barbed delayed absorbable sutures. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21(3): 412-416. doi: 10.1016/j.jmig.2013.11.002
47. Ploumidis A, Spinoit AF, Naeyer G, Schatteman P, Gan M, Ficarra V et al. Robot-assisted sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse: surgical technique and outcomes at a single high-volume institution. *Eur Urol* 2014;65(1):138-45. doi:10.1016/j.eururo.2013.05.054

48. Абрамян К.Н. Профилактика и лечение осложнений экстраперитонеальной вагинопексии (операции Prolift): автореф. дисс. ... канд. мед. наук: М. 2011. 25 с.
49. Iglesia CB, Sokol A, Gutman RE, Sokol ER, Kudish BI, Shott S. Vaginal mesh for prolapse: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 116(2pt1): 293–303. doi:10.1097/aog.0b013e3181ff78e1
50. Солюянов М.Ю., Любарский М.С., Королева Е.Г., Ракитин Ф.А. Ошибки и осложнения хирургического лечения пролапса тазовых органов с использованием синтетических материалов. *Успехи современного естествознания*. 2012;(10): 48–52.
51. Афанасова Е.П. Реконструктивно-пластические операции на тазовом дне при пролапсе гениталий: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: М. 2011. 19 с.
52. Svabik K, Martan A, Masata J. Changes in the length of implanted mesh after reconstructive surgery of the anterior vaginal wall [in Czech]. *Ceska Gynekol* 2010; 75(2): 132–35.
53. Velemir L, Amblard J, Fatton B, Savary D, Jacquetin B. Transvaginal mesh repair of anterior and posterior vaginal wall prolapse: a clinical and ultrasonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35(4):474–80. doi:10.1002/uog.7485
54. Gauruder-Burmester A, Koutouzidou P, Rohne J, Gronewold M, Tunn R. Follow-up after polypropylene mesh repair of anterior and posterior compartments with recurrent prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18(9):1059–64. doi:10.1007/s00192-006-0291-7
55. Mamy L, Letouzey V, Lavigne JB, Garric X, Gondry J, Mares P. et al. Correlation between shrinkage and infection of implanted synthetic meshes using an animal model of mesh infection. *Int Urogyn J* 2010;22(1):47–2. doi:10.1007/s00192-010-1245-7
56. Osmundsen BC, Clark A, Goldsmith C, Adams K, Denman MA, Edwards R. et al. Mesh erosion in robotic sacrocolpopexy. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2012; 18(2): 86–8. doi:10.1097/spv.0b013e318246806d
57. Culligan PJ, Gurshumov E, Lewis C, Priestley JL, Komar J, Shah N. Subjective and objective results 1 year after robotic sacrocolpopexy using a lightweight Y-mesh. *Int Urogynecol J* 2013; 25(6): 731–35. doi:10.1007/s00192-013-2265-x
58. Nguyen JN, Burchette RJ. Outcome after anterior vaginal prolapse repair: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111(4): 891–98. doi:10.1097/aog.0b013e31816a2489
59. Butrick CW. Do guns kill people or...? The mesh dilemma. *Int Urogynecol J* 2010; 21(2): 133–34. doi:10.1007/s00192-009-1082-8
60. Perez T, Crochet P, Descargues G, Tribondeau P, Soffray F, Gadonneix P. et al. Laparoscopic sacrocolpopexy for management of pelvic organ prolapse enhances quality of life at one year: a prospective observational study. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18(6): 747–54. doi: 10.1016/j.jmig.2011.08.002
61. Sergent F, Resch B, Loisel C, Bisson V, Schaal JP, Marpeau L. Midterm outcome of laparoscopic sacrocolpopexy with anterior and posterior polyester mesh for treatment of genito-urinary prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156(2):217–22. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.01.022
62. Danford JM, Osborn DJ, Reynolds WS, Biller DH, Dmochowski RR. Postoperative pain outcomes after transvaginal mesh revision. *Int Urogynecol J* 2014; 26(1): 65–9. doi:10.1007/s00192-014-2455-1
63. Crosby EC, Abernethy M, Berger MB, DeLancey JO, Fenner DE, Morgan DM. Symptom resolution after operative management of complications from transvaginal mesh. *Obstet Gynecol* 2014;123:134–139. doi:10.1097/aog.0000000000000042
64. Hou JC, Alhalabi F, Lemack GE, Zimmer PE. Re: Outcome of transvaginal Mesh and Tape Removed for Pain Only *J Urol* 2014; 192(3): 856–60. doi:10.1016/j.juro.2014.04.006
65. Leruth J, Fillet M, Waltregny D. Incidence and risk factors of postoperative stress urinary incontinence following laparoscopic sacrocolpopexy in patients with negative preoperative prolapsed reduction stress testing. *Int Urogynecol J* 2012; 24:485–91. doi:10.1007/s00192-012-1888-7
66. Lensen EJM, Withagen MIJ, Kluivers KB, Milani AL, Vierhout ME. Urinary incontinence after surgery for pelvic organ prolapse. *Neurourol Urodyn* 2012;32(5): 455. doi:10.1002/nau.22327
67. Касян Г.Р., Н.В. Тупикина, М.Ю. Гвоздев., Пушкарь Д.Ю. Пролапс тазовых органов и скрытое недержание мочи при напряжении. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014; 1: 98–102.
68. Kuribayashi M, Kitagawa Y, Narimoto K, Urata S, Kawaguchi S, Namiki M. Predictor of de novo stress urinary incontinence following TVM procedure: a further analysis of preoperative voiding function. *Int Urogynecol J*. 2012; 24(3): 407–11. doi:10.1007/s00192-012-1882-0
69. Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A, De Souza A, Murray C, Thomas E. et al. Pelvic organ prolapse surgery with and without tension-free vaginal tape in women with occult or asymptomatic urodynamic stress incontinence: a randomised controlled trial. *Int. Urogynecol J* 2013;25(1): 33–40. doi:10.1007/s00192-013-2150-7
70. Paganotto MC, Amadori L, Di Donato N. Use of a preventive sling surgery for the simultaneous correction of latent stress urinary incontinence during the cystocele repair: two year follow-up. *Minerva Ginecol* 2013; 65(3): 319–26.
71. Surgical mesh for treatment of women with pelvic organ prolapsed and stress urinary incontinence. *FDA executive summary*. URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/ObstetricsandGynecologyDevices/UCM270402.pdf>
72. The US Food and Drug Administration. FDA Public Health Notification: Serious Complications Associated with Transvaginal Placement of Surgical Mesh in Repair of Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence. URL: www.fda.gov/cdrh/safety/102008-surgicalmesh.html. – Accessed February 23, 2011. Trowbridge.
73. Stuart Reynolds W, Karen Gold P, Ni Shenghua. Immediate effects of the initial FDA notification on the use of surgical mesh for pelvic organ prolapse surgery in medicare beneficiaries Wiley Periodicals. Inc.2012. <http://onlinelibrary.wiley.com>.
74. Хитарьян А.Г., Дульеров К.А., Погосян А.А., Полонская Е.И., Провоторов М.Е. Анатомо-функциональное состояние мышц тазового дна и ректовагинальной перегородки у женщин с задним тазовым пролапсом и ректоцеле. *Практическая медицина*. 2013; 2(67): 90–4.
75. Богатырева Е.В. Особенности диагностики и результаты хирургического лечения ректоцеле при пролапсе тазовых органов у женщин: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: СПб. 2010. 23 с.
76. Тигиева А.В. Несостоятельность тазового дна у женщин репродуктивного возраста: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: М. 2014. 20 с.
77. Чечнева М.А. Рациональная концепция комплексного обследования женщин с синдромом тазовой десценции и мочевого инконтиненцией: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: М. 2011. 49 с.
78. Журавлева А.С. Принципы выбора хирургических технологий для коррекции осложненных форм пролапса гениталий и оценка их эффективности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: М. 2009. 22 с.
79. Гаспарян С.А., Афанасова Е.П., Стариченко Л.В. Применение сетчатых эндопротезов в лечении пролапса гениталий. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2011; 1: 43–46.

REFERENCES (1, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 19, 48, 50, 51, 67, 74-79)

1. Kulikovskij V.F. Tazovyy prolaps u zhenshchin: rukovodstvo dlya vrachej. [Pelvic prolapse in women: a guide for doctors]. M.: GEHO-TAR-Media; 2008. 256 p. (In Russian)
3. Kaprin A.D., Kostin A.A., Filimonov V.B., Vasin R.V., Vasina I.V. Izmenenie kachestva zhizni i seksualnoy funktsii u zhenshchin s tazovym prolapsom posle ekstraperitonealnoy kolpopexii polipropilenovoy setkoy. [Change in quality of life and sexual function in women with pelvic prolapse after extraperitoneal colpopexy with polypropylene mesh]. *Issledovaniya i praktika v meditsine* 2015; 2(1): 21-6. doi:10.17709/2409-2231-2015-2-1-21-26 (In Russian)
5. Radzinskiy V.E. Perineologiya: Bolezni zhenskoy promezhnosti v akushersko-ginekologicheskikh, seksologicheskikh, urologicheskikh, proktologicheskikh aspektah. [Perineology: Diseases of the female perineum in obstetric-gynecological, sexological, urological, proctological aspects]. Moscow: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2006. 311 p. (In Russian).
6. Totchiev G.F. Ginekologicheskoe zdorove i kachestvo zhizni zhenshchin posle hirurgicheskoy korrleksii prolapsa genitaliy. [Gynecological health and quality of life of women after surgical correction of genital prolapse]: Dr. med. Sci [thesis]: M, 2006. 41 s. (In Russian).
8. Sharifulin M.A., Protopopova N.V., Kravchenko N.A. Korrleksiya prolapsa genitaliy s pomoschyu sinteticheskikh materialov. [Correction of prolapse of genitals with the help of synthetic materials]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2012; 7: 121-22. (In Russian)
10. Yaschuk A.G., Timerschina I.R., Maslennikov A.V. Sostoyanie sosudisto-trombotsitarnogo zvena gemostaza u bolnykh prolapsom genitaliy. [The state of the vascular-platelet hemostasis in patients with genital prolapse]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2011; 92(1): 53-55. (In Russian)
12. Shkarupa D.D. N.D. Kubin. Proteziruyuschaya rekonstruktsiya tazovogo dna vlagalischnyim dostupom: sovremenniy vzglyad na problem. [Prosthetic reconstruction of the pelvic floor by vaginal access: a modern view of the problem]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015; 1: 88-93. (In Russian)
18. Shkarupa D.D. Hirurgicheskaya rekonstruktsiya tazovogo dna u zhenshchin pri nederzhanii mochi i prolapse tazovyykh organov (kliniko-eksperimentalnoe issledovanie)/ [Surgical reconstruction of the pelvic floor in women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse (clinical and experimental research)] Dr. med. Sci [thesis]: St.Petersburg; 2014. 44 p. (In Russian)
19. Kaprin A.D., Filimonov V.B., Vasin R.V., Vasina I.V., Vasin I.V., Kostin A.A. Morfologicheskaya harakteristika reaksii tkaney mochevogo puzyrira i vlagalisha na fiksatsiyu k nim setchatykh polipropilenovykh implantatov v eksperimente [Morphological characteristics of the reaction of the tissues of the bladder and vagina to the fixation of mesh polypropylene implants to them in the experiment]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013; 1: 24-29. (In Russian)
48. Abramyan, K.N. Profilaktika i lechenie oslozhneniy ekstraperitonealnoy vaginopeksii (operatsii Prolift) [Prophylaxis and treatment of complications of extraperitoneal vaginopexy (Prolift operations)]: Dr. med. Sci [thesis]: Moscow; 2011. 25 p. (In Russian)
50. Soluyanov M.Yu., Lyubarskiy M.S., Koroleva E.G., Rakitin F.A. Oslozhneniya i oslozhneniya hirurgicheskogo lecheniya prolapsa tazovyykh organov s ispolzovaniem sinteticheskikh materialov. [Errors and complications of surgical treatment of prolapse of pelvic organs with the use of synthetic materials] *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*, 2012;10: 48-52. (In Russian)
51. Afanasova E.P. Rekonstruktivno-plasticheskie operatsii na tazovom dne pri prolapse genitaliy. [Reconstructive plastic surgery on the pelvic floor with genital prolapse] Dr. med. Sci [thesis]: Moscow, 2011. 19 p. (In Russian)
67. Kasyan G.R., N.V. Tupikina, M.Yu. Gvozdev., Pushkar D.Yu. Prolaps tazovyykh organov i skryitoe nederzhanie mochi pri napryazhenii. [Pelvic organ prolapse and occult stress incontinence] *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya*, 2014; 1: 98-102. (In Russian)
74. Hitaryan A.G., Dulerov K.A., Pogosyan A.A., Polonskaya E.I., Provotorov M.E. Anatomico-funktsionalnoe sostoyanie myishts tazovogo dna i rektovaginalnoy peregorodki u zhenshchin s zadnim tazovym prolapsom i rektotsele. [Anatomical and functional state of the muscles of the pelvic floor and rectovaginal septum in women with pelvic posterior prolapse and rectocele] *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 2(67): 90-94. (In Russian)
75. Bogatyireva E.V. Osobennosti diagnostiki i rezultaty hirurgicheskogo lecheniya rektotsele pri prolapse tazovyykh organov u zhenshchin. [Features of the diagnosis and the results of surgical treatment of rectocele with pelvic prolapse in women] Dr. med. Sci [thesis]: St.Petersburg; 2010. 23 p. (In Russian)
76. Chechneva M.A. Ratsionalnaya kontseptsiya kompleksnogo obsledovaniya zhenshchin s sindromom tazovoy destsentsii i mochevoy inkontinentsiy. [Rational concept of complex examination of women with pelvic descent and urinary incontinence syndrome] Dr. med. Sci [thesis]: Moscow; 2011. 49 p. (In Russian)
77. Tigieva A.V. Nesostoyatelnost tazovogo dna u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. [Pelvic insufficiency in women of reproductive age] Dr. med. Sci [thesis]: Moscow; 2014. 20 p. (In Russian)
78. Zhuravleva, A.S. Printsipy vyibora hirurgicheskikh tehnologiy dlya korrleksii oslozhnennykh form prolapsa genitaliy i otsenka ih effektivnosti. [Principles of choosing surgical technologies for correction of complicated forms of genital prolapse and evaluation of their effectiveness] Dr. med. Sci [thesis]: Moscow, 2009. 22 p. (In Russian)
79. Gasparyan S.A., Afanasova E.P., Starichenko L.V. Primenenie setchatykh endoprotezov v lechenii prolapsa genitaliy. [The use of reticular endoprotheses in the treatment of genital prolapse] *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2011;1: 43-46. (In Russian)

Лапароскопический уретеро-уретероанастомоз мочеточника трансплантированной почки с собственным мочеточником реципиента по поводу протяженной стриктуры

Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, Н.О. Колесников

ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, отделение урологии

Сведения об авторах:

Трушкин Р.Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы. uro52@mail.ru

Trushkin R.N. – PhD, head of department of urology. State hospital № 52, Moscow Department of Health. uro52@mail.ru

Лубенников А.Е. – к.м.н., врач-уролог урологического отделения ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы. lualev@yandex.ru

Lubennikov A.E. – PhD, urologist of department of urology. State hospital № 52, Moscow Department of Health. lualev@yandex.ru

Колесников Н.О. – врач-уролог урологического отделения ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы. knikolai@list.ru

Kolesnikov N.O. – urologist of department of urology. State hospital № 52, Moscow Department of Health. knikolai@list.ru

Частота развития стриктуры мочеточника трансплантированной почки по данным различных авторов достигает 12,6% [1]. Основными причинами развития стриктуры являются ишемия стенки мочеточника и развитие забрюшинного фиброза, а главными факторами риска – возраст донора более 65 лет, длительное время холодовой ишемии, наличие нескольких основных почечных артерий, отсроченная функция трансплантата, выполнение мочеточниково-пузырного анастомоза без стенки [2]. Наиболее часто стеноз локализуется в области мочеточниково-пузырного анастомоза или в его дистальной части.

Выбор тактики лечения во многом зависит от протяженности сужения. При непротяженной стриктуре, до 1 см, выполняется эндоурологическое пособие. Арсенал эндоскопических вмешательств можно условно разделить на две группы: 1 группа – операции по расширению просвета мочеточника (бужирование мочеточника, баллонная дилатация); 2 группа – операции с рассечением стенки мочеточника (эндоуретеротомия с использованием холодного ножа, лазера, пуговчатого электрода, деструктора Acucise, уретероэлектростимуляция). При протяжен-

ных стриктурах, более 1 см, облитерациях мочеточника, показана реконструктивная операция на мочевых путях. Лучшие результаты наблюдаются при пиело-уретероанастомозе с нативным ипсилатеральным мочеточником по сравнению с реуретероцистоанастомозом [3]. Наличие забрюшинного фиброза, вариабельность топографических соотношений между основными структурами трансплантата и окружающими органами в какой-то степени ограничивали применение лапароскопических технологий. Тем не менее, в последние годы в литературе стали появляться публикации, посвященные этому вопросу. В 2006 году М.А. Orvieto и соавт. впервые сообщили о роботассистированной реконструкции мочевого тракта [4]. В 2012 году Д.В. Перлин и соавт. выполнили лапароскопический пиелоуретероанастомоз «конец в бок» у двух пациентов, продолжительность операции составила 215 и 275 мин [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представляем клинический случай лапароскопической реконструкции мочевого тракта по поводу стриктуры нижней трети мочеточника трансплантированной почки.

Больная Б., 61 года, 11.02.2016 г. выполнена аллотрансплантация почки в правую подвздошную область. При амбулаторном обследовании в конце мая 2016 г. уровень креатинина составил 773 мкмоль/л, в связи с чем больная госпитализирована в ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗ г. Москвы.

Из анамнеза известно, что у пациентки с 2013 года диагностирована терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ТХПН) в исходе поликистоза почек. В 2013 году в связи с осложненными кистами почек (воспаление, кровоизлияния) выполнена лапаротомия, билатеральная нефрэктомия.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на слабость, уменьшение суточного объема мочи до 200 мл. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек размер трансплантата 115х60 мм, толщина паренхимы 15 мм, эхоструктура однородная, дифференцировка слоев сглажена, отмечается расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС): лоханка – 28 мм, чашечки – до 12 мм, верхняя треть мочеточника – 8 мм.

В экстренном порядке выполнена чрескожная пункционная нефростомия трансплантата под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. Диурез по нефростомическому дренажу в первые сутки

3500 мл, в дальнейшем от 1500 до 2000 мл, отмечено снижение сывороточного креатинина до 200 мкмоль/л. По данным антеградной пиелографии выявлена стриктура мочеточника трансплантированной почки протяженностью 2 см в юкставезикальном отделе (рис. 1).



Рис. 1. Антеградная пиелoureтерография больной Б. В юкставезикальном отделе мочеточника трансплантированной почки - стриктура протяженностью 2 см

Учитывая протяженность стриктуры мочеточника более 1 см, решено воздержаться от эндоскопического вмешательства и выполнить реконструкцию мочевого тракта лапароскопическим доступом. Для лучшей визуализации мочеточника трансплантированной почки во время операции в него предварительно, антеградно под рентгенологическим контролем установлен стент 7 Fr.

Операция проведена под тотальной внутривенной анестезией с ИВЛ 15.09.16 г. Больная уложена в положение Тренделенбурга с наклоном операционного стола влево. Для лучшей визуализации мочевого пузыря, последний дренирован уретральным катетером Фолея 18 Ch, баллончик наполнен 40 мл стерильного физиологического раствора. Вход в брюшное пространство произведен путем рассечения париетальной брюшины в паравезикальной области справа. Достаточно легко был идентифицирован собственный мочеточник, который был мобилизован краниально до культы, где визуализировались остатки лигатуры. Мобилизация мочеточника трансплантированной почки представляла определенные сложности в виду вы-

раженного рубцового процесса и интимного прилегания к верхней ветви лобковой кости и внутренним запирающим мышцам. В ходе мобилизации использовали ультразвуковую скальпель Harmonic (рис. 2).

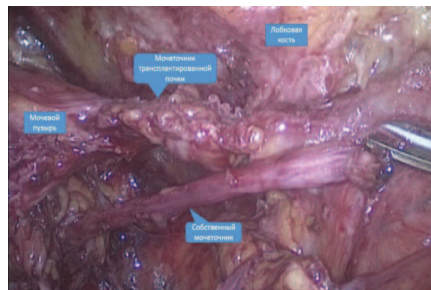


Рис. 2. Этап мобилизации мочеточника трансплантированной почки у больной Б. Собственный мочеточник выделен максимально краниально, до культы

Мочеточник трансплантированной почки отделен от мочевого пузыря, стент удален. Парциально, по 0,5 см, мочеточник пересаженной почки резецирован в проксимальном направлении до появления широкого просвета с розовой, блестящей слизистой оболочкой, спатулирован на протяжении 0,5 см. Проксимальный конец собственного мочеточника резецирован отступя 1 см от края и спатулирован на протяжении 0,5 см. Используя пункционную канюлю и струну-проводник установили мочеточниковый стент в собственный мочеточник, затем в мочеточник трансплантированной почки (рис. 3).

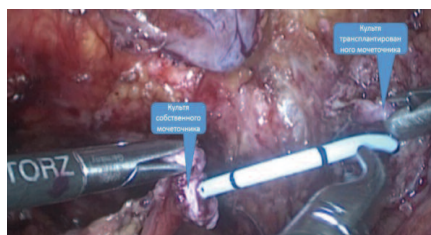


Рис. 3. Мочеточниковый стент установлен в собственный мочеточник и мочеточник трансплантированной почки у больной Б.

На стенте сформирован уретеро-уретероанастомоз путем наложения отдельных узловых швов через все слои викрилом 000 на атравматичной игле. Наложено 5 швов (рис. 4). Дефект мочевого пузыря ушит отдельными узловыми швами через все слои викрилом 00.

После наложения анастомоза отмечено натяжение последнего,

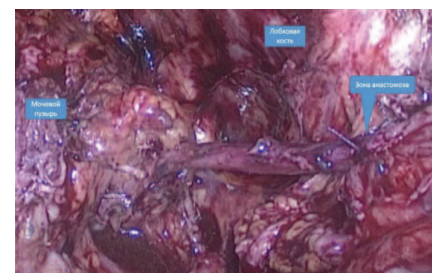


Рис. 4. Сформированный уретеро-уретероанастомоз между мочеточником трансплантированной почки и собственным мочеточником у больной Б.

что произошло по причине малой длиной оставшегося собственного мочеточника после нефрэктомии. В связи с этим была выполнена цистопексия к связке Купера (рис. 5). Правая стенка мочевого пузыря подтянута к верхней ветви левой лобковой кости, на верхней части которой расположена связка, и фиксирована викрилом. После этого, натяжение мочеточника нивелировано. Брюшная полость дренирована одним дренажом, установленным к области анастомоза.

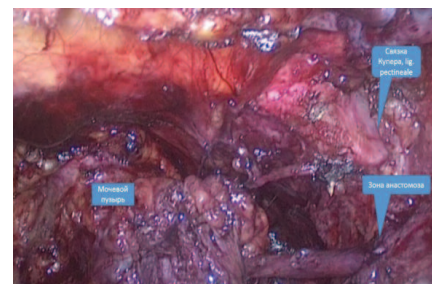


Рис. 5. Отмечается натяжение мочеточника. Мобилизована связка Купера для цистопексии у больной Б.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Время операции составило 240 минут, интраоперационная кровопотеря – 100 мл, больная активизирована через 12 часов после вмешательства. Дренаж из брюшной полости удален на 3-и сутки. Уретральный катетер удален на 6-е сутки. Выписана на 7-е сутки. При выписке повышения уровня азотистых шлаков крови не отмечено. Заживление послеоперационных ран первичным натяжением. Стент мочеточника удален через 6 недель. Выполнена антеградная пиелoureтерография, по результатам которой пассаж контрастного препарата по

мочевым путям не нарушен (рис. 6), в связи с чем нефростомический дренаж удален. За 3-х месячный период наблюдения дисфункции трансплантата не наблюдалось, при контрольных УЗИ трансплантированной почки расширения ЧЛС не отмечалось.

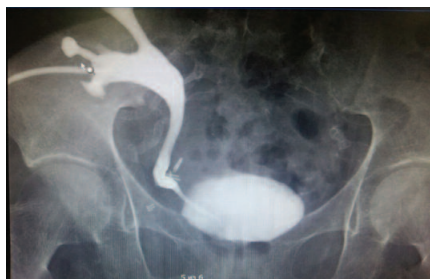


Рис. 6. Антеградная пиелoureтерогрaфия больной Б. после удаления мочеточникового стента через 6 недель после операции

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая, что в большинстве случаев стриктура мочеточника трансплантированной почки обусловлена прогрессирующей ишемией мочеточника, наиболее патогенетически обоснованным методом является формирование нового мочевого тракта с использованием собственного мочеточника реципиента [2]. Целым рядом исследований, проводимых в различное время, были убедительно показаны преимущества пиелoureтеростомии по сравнению с рецистоуретероанастомозом [3,6,7]. Основные трудности подобных вмешательств заключаются в вариативности топографических соот-

ношений между основными структурами трансплантата и окружающими органами и в выраженном ретроперитонеальном фиброзе. Это приводит к значительному риску повреждения магистральных сосудов. Поэтому важным моментом являлся трансперитонеальный доступ к трансплантату, позволяющий существенно снизить травматичность диссекции [7,8]. Эти преимущества в полной мере сохраняются в лапароскопической методике. Кроме того, риск повреждения значимых структур существенно снижается за счет гораздо большего увеличения видеокамеры по сравнению с оптикой, применяемой в открытой хирургии.

В качестве альтернативы пиелoureтероанастомозу мы продемонстрировали возможность уретероуретероанастомоза. Отсутствие необходимости в мобилизации лоханки трансплантированной почки снижает риск повреждения магистральных сосудов.

Несмотря на все преимущества тех или иных описанных методов открытых реконструктивных вмешательств на мочевом тракте пересаженной почки, основной угрозой в отношении трансплантата и реципиента продолжают оставаться септические, прежде всего раневые осложнения. Риск их развития достаточно высок в условиях постоянной иммуносупрессии при нали-

чи резистентной рецидивирующей мочевой инфекции на фоне урологических осложнений. В этой связи лапароскопический метод обладает главным несомненным преимуществом – отсутствием большой операционной раны и, соответственно, значительно меньшим риском развития серьезных осложнений. Кроме того, раннее восстановление двигательной активности является основным компонентом профилактики легочных осложнений, тромбоэмболии. Более быстрое восстановление функции желудочно-кишечного тракта и возвращение к обычной диете играют существенную роль в поддержании постоянной концентрации иммуносупрессивных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При протяженных стриктурах мочеточника трансплантированной почки возможно проведение лапароскопической реконструкции с использованием собственного мочеточника. Выполнение уретеро-уретероанастомоза при стриктурах в юкставезикальном отделе или в области уретероцистоанастомоза с иссечением только фиброзно измененного мочеточника исключает необходимость мобилизации лоханки трансплантата, что снижает риск повреждения магистральных сосудов. ■

Ключевые слова: стриктура мочеточника трансплантированной почки, уретеро-уретероанастомоз, лапароскопия.

Key words: ureteric strictures after kidney transplantation, uretero-uretero anastomosis, laparoscopy.

Резюме:

Представлен клинический случай лапароскопической реконструкции мочевого тракта по поводу стриктуры нижней трети мочеточника трансплантированной почки, протяженностью 2 см. Сформирован уретеро-уретероанастомоз между мочеточником пересаженной почки и ипсилатеральным собственным мочеточником. Предварительно пациентке была выполнена чрескожная пункционная нефростомия транс-

Summary:

Laparoscopic uretero-ureteroanastomosis with its own ureter of the recipient

R.N. Trushkin, A.E. Lubennikov, N.O. Kolesnikov

The paper presents a clinical case of laparoscopic reconstruction of the urinary tract due to the stricture of the lower third of the ureter (2 cm in length) of the transplanted kidney. The uretero-ureteroanastomosis between the ureter of the transplanted kidney

плантированной почки и антеградно установлен мочеточниковый стент. Реконструктивную операцию провели через 3 месяца, после снижения и стабилизации уровня креатинина и мочевины сыворотки крови. Время операции составило 240 мин. с минимальной кровопотерей. Стент из мочеточника удален через 6 недель, через двое суток выполнена антеградная пиелоуретерография, по результатам которой нарушения пассажа контрастного препарата по верхним мочевым путям не отмечено, в связи с чем нефростомический дренаж удален. Роста азотемии не зафиксировано за период наблюдения 3 мес.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

and patient's ipsilateral ureter was formed. Prior to the surgery, percutaneous puncture nephrostomy of the transplanted kidney was performed. Antegrade ureteral stent placement was also conducted. Reconstructive surgery was performed three months later, when the levels of creatinine and urea in the blood serum lowered and stabilized. The surgery lasted 240 minutes, with the minimal blood loss. The ureteral stent was removed after 6 weeks. After the results of antegrade pyeloureterography, which was performed two days later, no impairment of passage of a contrast agent was found, which therefore lead to the removal of the nephrostomic drainage. No development of azotemia was recorded during the monitoring period of three months.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bach C, Kabir M, Zaman F, Kachrilas S, Masood J, Junaid I, et al. Endourological management of ureteric strictures after kidney transplantation: Stenting the stent. *Arab J Urol* 2011; 9(3):165–169. doi: 10.1016/j.aju.2011.08.001.
2. Karam G, Hézet J, Maillot F, Rigaud J, Hourmant M, Soullillou J, et al. Late ureteral stenosis following renal transplantation: risk factors and impact on patient and graft survival. *Am J Transplant* 2006; 6(2):352–356
3. Saidi R, Elias N, Hertl M, Kawai T, Cosimi A, Ko D. Urinary reconstruction after kidney transplantation: pyeloureterostomy or ureteroneocystostomy. *J Surg Res* 2013; 181(1):156–159. doi: 10.1016/j.jss.2012.05.043.
4. Orvieto M, Chien G, Shalhav A, Tolhurst S, Rapp D, Galocy R, et al. Case report: robot-assisted laparoscopic pyeloureterostomy in a transplanted kidney with ureteral stricture. *J. Endourol* 2006; 20(1):31–32
5. Перлин Д.В., Александров И.В., Золотарев Г.М., Шевченко О.Н. Лапароскопическая реконструкция мочевого тракта трансплантата у пациентов со стриктурой мочеточника после пересадки почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2013; 15(3); 32–37
6. Solomon L, Saporta F, Amsellem D, Hozneck A, Colombel M, Patard J, et al. Results of pyeloureterostomy after ureterovesical anastomosis complications in renal transplantation. *Urology* 1999; 53(5): 908–912.
7. Лопаткин Н.А., Трапезникова М.Ф., Перлин Д.В., Уренков С.Б. *Урологические осложнения при трансплантации почки*. Москва. Геотар-Мед. 2004. С. 130–137.
8. Лопаткин Н.А., Перлин Д.В., Даренков С.П. Применение пиелоуретеростомии с собственным мочеточником реципиента в лечении урологических осложнений после пересадки почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2001;(2): 32–37

REFERENCES (5, 7, 8)

5. Perlin D.V., Aleksandrov I.V., Zolotarev G.M., Shevchenko O.N. Laparoskopicheskaya rekonstruktsiya mochevogo trakta transplantata u pacientov so strikturoy mochetochnika posle peresadki pochki. [Laparoscopic reconstruction of the urinary tract in patients with ureteral stricture after kidney transplantation]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyih organov* 2013;15(3):32–37 (In Russian)
7. Lopatkin N.A., Trapeznikova M.F., Perlin D.V., Urenkov S.B. *Urologicheskie oslozhneniya pri transplantacii pochki*. [Urological complications in renal transplantation]. Moscow. Geotar-Med. 2004. P. 130–173 (In Russian)
8. Lopatkin N.A., Perlin D.V., Darenkov S.P. Primenenie pieloureterostomii s sobstvennym mochetochnikom recipienta v lechenii urologicheskikh oslozhnenij posle peresadki pochki. [Application pieloureterostomii with its own ureter recipient in the treatment of urological complications after renal transplantation]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyih organov* 2001;(2):35–38 (In Russian)

Влагалищный доступ в хирургии мочеточниково-влагалищных свищей: обзор литературы и клинический случай

Д.Э. Елисеев

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

Сведения об авторах:

Елисеев Д.Э. – научный сотрудник отдела реконструктивной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail – edionis@mail.ru

Eliseev D.E. – researcher of the department of reconstructive urology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail – edionis@mail.ru

Мочеточниково-влагалищные свищи представляют собой патологическое сообщение между мочеточником и влагалищем, являющееся следствием травмы мочеточника преимущественно при гинекологических операциях [1]. Травма мочеточника встречается в 0,5 – 1% случаев всех операций на органах таза, при этом 75% травм мочеточников случаются во время гинекологических операций [2,3]. Наиболее часто мочеточниково-влагалищные свищи образуются после радикальной гистерэктомии, выполняемой по поводу рака шейки матки [1,4-7]. Частота мочеточниково-влагалищных свищей после радикальной гистерэктомии составляет 1,3–2,43% [7-9]. По данным Т.Н. Brummer и соавт., проанализировавших 5279 гистерэктомий, выполненных по поводу доброкачественной патологии, частота травмы мочеточников составила 0,2% (10 случаев) [10]. Кроме гистерэктомии образование мочеточниково-влагалищных свищей возможно после передней кольпоррафии, операциях на придатках матки [1,11]. Акушерские мочеточниково-влагалищные свищи встречаются редко, причинами формирования свищей могут быть кесарево сечение, гистерэктомия в послеродовом периоде, патологические роды [1,12,13]. Лучевая терапия сама по себе или в сочетании с хирургическим вмешательством может быть потенциально опасна в плане по-

вреждения мочеточника и последующего формирования мочеточниково-влагалищного свища [11, 14].

По данным А. Kiran и соавт., анализировавших травмы мочеточника у 377073 женщин, которым была выполнена гистерэктомия в клиниках Великобритании в период с 2001 по 2010 год, наиболее типичные виды травмы мочеточника в порядке уменьшения частоты следующие: лигирование, перегиб швом, пересечение/отрыв, частичное пересечение, сдавление и деваскуляризация [5].

В последнее время растет количество вмешательств в гинекологии и онкогинекологии, как простых, так и сложных, выполняющихся лапароскопическим доступом или комбинированным с использованием лапароскопии [15]. Эффективный гемостаз является одной из центральных проблем лапароскопической хирургии. Например, такие методы гемостаза, как прошивание и лигирование, которые традиционно используются в открытой хирургии, являются технически сложными и трудоемкими в лапароскопической хирургии. Кроме того, кровотечение может быть трудно контролировать лапароскопически [15]. Поэтому столь распространен в лапароскопической хирургии превентивный гемостаз с использованием различных хирургических энергий. Также внедрение в последние два десятилетия электрохирургии, по мнению ряда авто-

ров, привнесло большой вклад в технику радикальной гистерэктомии и улучшило ее исходы [15,16]. Частота травмы мочеточников при лапароскопических операциях сходна с таковой при традиционных чревосечениях. Тревожная особенность лапароскопических операций состоит в том, что ранения мочеточника распознают интраоперационно менее чем в 7% случаев [17]. Согласно данным проспективного исследования FINHYST, в ходе которого были проанализированы осложнения 5279 гистерэктомий, выполненных в 2006 году в клиниках Финляндии, 9 из 10 поврежденных мочеточника были диагностированы в послеоперационном периоде, что указывает на коагуляционный некроз мочеточника [10]. Внедрение различных хирургических энергий, в том числе в гинекологии и онкогинекологии, сделало коагуляционный некроз типичной разновидностью травмы мочеточника. Вследствие этого изменилась и клиническая картина заболевания. Если при неполном или полном пересечении мочеточника у больных с первых суток после операции отмечались боли в поясничной области и уретеропиелокаликоэктазия на стороне повреждения, лихорадка, обусловленные формированием мочевого затека, а в последующем – выделением мочи из влагалища, то в последние десятилетия изменение характера травмы способствовало и изменению кли-

нической картины заболевания. По данным А.А. Попова и соавт. клинические проявления данного осложнения весьма разнообразны и отличаются от таковых при выполнении гистерэктомии открытым доступом [18]. Учитывая, что большинство хирургов не производят перитонизацию при лапароскопической гистерэктомии, это способствует свободному поступлению мочи через перфорационное отверстие в стенке мочеточника в брюшную полость без формирования мочевого затека, развитию мочеточниково-влагалищного свища или мочевого перитонита [19]. При этом не наблюдается нарушения пассажа мочи из почки [18].

Вопрос классификации мочеточниково-влагалищных свищей остается открытым. Д.В. Кан разделял мочеточниково-влагалищные свищи на полные и неполные [1]. N. Rajamaheswari и соавт. опубликовали данные ретроспективного анализа 17 пациенток с мочеточниково-влагалищными свищами, в котором обосновали целесообразность разделения мочеточниково-влагалищных свищей на высокие и низкие, ранние и поздние. Стентирование мочеточника было более эффективно у пациенток с низкими мочеточниково-влагалищными свищами, которые образовались в ранние сроки после перенесенного оперативного вмешательства [20].

Лечение мочеточниково-влагалищных свищей рекомендуется начинать с дренирования почки внутренним мочеточниковым стентом минимум в течение 6 недель (возможно ретроградное и антеградное перкутанное стентирование мочеточника). После удаления внутреннего мочеточникового стента необходимо контрольное обследование. При персистенции мочеточниково-влагалищного свища или формировании стриктуры мочеточника рекомендуется выполнение уретероцистоанастомоза. Также уретероцистоанастомоз показан при невозможности стентирования мочеточника

[21,22]. В настоящее время в доступной отечественной и зарубежной литературе нет рекомендаций дифференцированного подхода к лечению неполных и полных мочеточниково-влагалищных свищей и указаний на отличительные особенности выполнения уретероцистоанастомоза при разных типах свищей.

В настоящее время традиционно реконструктивные операции на мочеточнике (уретероцистоанастомоз, операция *psaos-hitch*, операция Боари, кишечная реконструкция мочеточника) выполняют абдоминальным доступом. Хирургическое вмешательство может быть выполнено в лапаротомном, лапароскопическом или робот-ассистированном варианте [11,22]. Влагалищный метод лечения мочеточниково-влагалищных свищей известен давно [23]. Из многочисленных способов зашивания мочеточниково-влагалищных свищей, связанных с именами Simon, Parrin, Nicoladoni, Hadra, Shauta, Landau, Bandl, Winkel, Shede, Schatz, Gusserow, Freund, Bumm, Hofmeier, Treub, Mayo, Dührssen, Mackenrodt, Leopold, Pfannenstiel и Sellheim, наибольшую популярность приобрели методы Mackenrodt и Shede [24]. Mackenrodt в 1894 г. при наличии одного мочеточниково-влагалищного свища предложил вшивать в стенку мочевого пузыря не изолированный конец мочеточника, а свищевой ход, окруженный манжеткой соседней ткани [24,25]. В последующем Shede упростил эту операцию, предложив не высепаровывать мочеточник в виде манжетки, а сразу сшивать с мочевым пузырем [24,25]. А.Э. Мандельштам предложил сходную методику при двусторонних мочеточниково-влагалищных свищах. Операция заключается в выполнении овального разреза стенки влагалища окаймляющего свища, вскрытии мочевого пузыря и перемещении всего пространства, где расположены свищевые ходы, внутрь мочевого пузыря [23,26]. Существенным недостатком этих операций по мнению Д.В. Кана

является возможность образования еще и пузырно-влагалищного свища в случае несостоятельности анастомоза [1]. Но основной недостаток этих операций заключается в том, что мочеточниковый свищ не закрывают, а перемещают его из влагалища в мочевой пузырь. По мнению W. Stoekel, результат после влагалищной операции при мочеточниково-влагалищных свищах никогда не создает уверенности в том, произошло действительно закрытие свищевого отверстия, или моча перестала выделяться вследствие наступившей атрофии почки [27].

Более физиологичной операцией при мочеточниково-влагалищных свищах является уретероцистоанастомоз [1]. Но мобилизация мочеточника из влагалищного доступа представляет значительные трудности [28]. А.В. Шатский об этом писал еще в 1906 г.: «Свищ может оказаться совершенно недоступным для операции через влагалище, потому что лежит слишком высоко и этим путем выделить мочеточник из рубцовой ткани совершенно невозможно. Это бывает при свищах, развившихся после обширных омертвений и окруженных плотным, неподвижным рубцом» [28,29]. В настоящее время показания к трансвагинальной реимплантации мочеточника в мочевой пузырь ограничены случаями травмы мочеточника во время влагалищной гистерэктомии, когда имеются благоприятные условия для идентификации мочеточника [28]. Для лечения мочеточниково-влагалищных свищей влагалищный доступ в настоящее время применяется крайне редко. С 50-х годов XX века по настоящее время в базе данных Pub Med было найдено 2 публикации посвященных использованию влагалищного доступа в лечении мочеточниково-влагалищных.

S.S. Chen и соавт. в 2007 г. опубликовали случай успешной трансвагинальной фистулопластики (высокий кольпоклеизис по Latzko) ■

у 38-летней пациентки с мочеточниково-влагалищным свищом, возникшем после гистерэктомии, выполненной по поводу симптомной лейомиомы матки. Авторы вынужденно прибегли к влагалищному доступу в связи с неэффективностью стентирования мочеточника и наличием у пациентки в анамнезе нескольких оперативных вмешательств, выполненных абдоминальным доступом [29].

А.А. Boateng и соавт. в 2013 г. описали два случая успешного лечения мочеточниково-влагалищных свищей с использованием влагалищного доступа. Методика операции заключалась в следующем. После адекватной экспозиции влагалища свищ визуализировался во влагалищном своде. Выполняли U-образный разрез стенки влагалища, чтобы сформировать лоскут из стенки влагалища, включающий отверстие свища, как это описано для пузырно-влагалищных свищей. Чтобы избежать дальнейшего повреждения мочеточника, не предпринималось никаких попыток иссечь свищевой ход. Со стороны влагалища ушивали свищ и внутритазовую фасцию. В конце укрывали ранее выкроенным лоскутом из стенки влагалища швы на внутритазовой фасции, завершая трехслойную реконструкцию. А.А. Boateng и соавт. считают возможным использование влагалищного доступа в хирургии мочеточниково-влагалищных свищей в отдельных случаях при малом размере свища, доступности со стороны влагалища, наличии у пациентки сопутствующих заболеваний, увеличивающих риск абдоминального доступа [31]. Использование влагалищного доступа в реконструктивной тазовой хирургии хорошо зарекомендовало себя в связи с сокращением длительности пребывания пациентки в стационаре и снижением смертности по сравнению с абдоминальным доступом. Однако место влагалищного доступа в лечении мочеточниково-влагалищных свищей не опреде-

лено. Отдаленные результаты использования влагалищного доступа в лечении мочеточниково-влагалищных свищей не известны.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Л., 42 лет обратилась в НИИ урологии с жалобами на непроизвольное выделение мочи из влагалища. Из анамнеза известно, что 26.11.2014 г. пациентке была выполнена радикальная нервосберегающая гистерэктомия с транспозицией яичников (тип III по River). Гистологическое заключение: инвазивный плоскоклеточный рак шейки матки с изъязвлением и ороговением; рост по цервикальному каналу на протяжении 3 см; инвазия в стенку на 1,3 см при толщине стенки 1,5 см; кардинальные связки без особенностей; культя влагалища без опухолевого роста; в 5 из 10 лимфатических узлов клетчатки справа метастазы; в парааортальных лимфоузлах метастазов не обнаружено. В январе и феврале 2015 г. больной выполнено стентирование обоих мочеточников в связи с развитием острого обструктивного пиелонефрита. С 2.03.2015 г. по 20.03.2015 г. больной проведена сочетанная лучевая терапия (ДЛТ – СОД 26 Гр, внутрисполостная ЛТ – СОД 12 Гр). С июля 2015 г. больная стала отмечать непроизвольное выделение мочи из влагалища. В октябре 2015 г. пациентка обратилась в нашу клинику, при обследовании был обнаружен неполный мочеточниково-влагалищный свищ слева на высоте 3 см от устья мочеточника (рис. 1, 2). 16.03.2016 г. больной была выполнена нижнесрединная лапаротомия, уретероцистоанастомоз слева, трансвезикальное ушивание устья левого мочеточника. С апреля 2016 г. пациентка повторно стала отмечать непроизвольное выделение мочи из влагалища. Пациентке было выполнено комплексное обследование (цистоскопия, ретроградная уретеропиелография, фистулография), при котором обнаружена реканали-

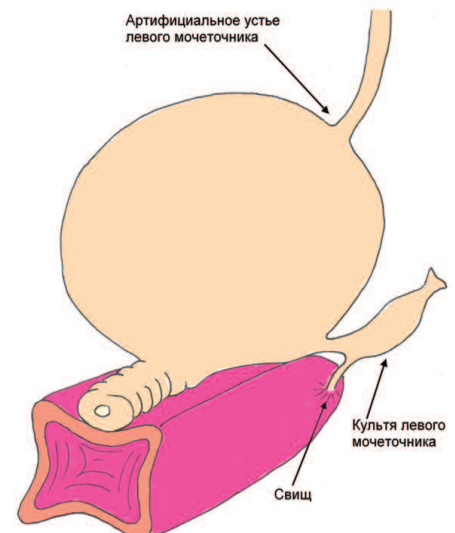


Рис. 1. Неполный мочеточниково-влагалищный свищ слева на высоте 3 см от устья мочеточника

зация устья левого мочеточника и персистенция мочеточниково-влагалищного свища слева вследствие рефлюкса мочи из мочевого пузыря через устье в культю левого мочеточника. Учитывая доступность свищевых ходов со стороны влагалища, нормальное состояние искусственного устья левого мочеточника, в качестве хирургического доступа был выбран влагалищный. 27.07.2016 г. больной была выполнена трансвагинальная фистулопластика, резекция культи левого мочеточника со свищом. Приводим описание хода операции. После выполнения разреза, окаймляющего свищ, произведена мобилизация свищевых ходов, культи левого мочеточника, стенки мочевого пузыря и влагалища. При этом

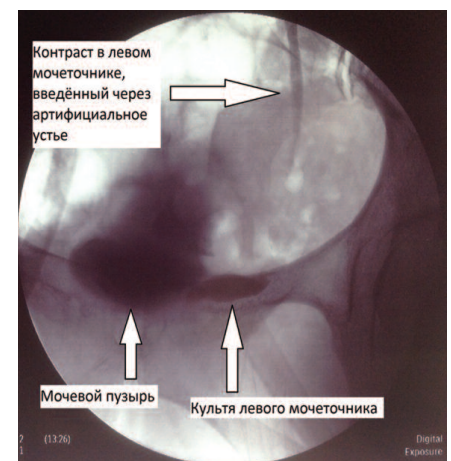


Рис. 2. Фистулография ретроградная уретеропиелография слева через артериальное устье

обнаружено, что культя левого мочеточника длиной до 6 см, рубцово изменена. Проксимальный конец культи левого мочеточника фиксирован плотными рубцами к левой боковой стенке таза в проекции запирающей ямки. Произведена резекция ½ культи левого мочеточника со свищом. Проксимальный конец культи прошит и перевязан. Культя левого мочеточника отсечена от мочевого пузыря на уровне стенки мочевого пузыря. Дефект стенки мочевого пузыря размером 5 мм ушит в поперечном направлении отдельными швами в 2 ряда. Паравагинальные ткани ушиты в продольном направлении. Стенка влагалища ушита отдельными швами. Послеоперационный период протекал без особенностей. Уретральный катетер Foley удален на 14-е сутки послеоперационного периода. В течение 3 месяцев наблюдения за пациенткой рецидива свища не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приводя описание данного клинического наблюдения, мы хотели вынести на обсуждение два вопроса: необходимости разработки классификации мочеточниково-влагалищных свищей и дифференцированных лечебных подходов и определения места влагалищного доступа в хирургии мочеточниково-влагалищных свищей. Во-первых, персистенция неполного мочеточниково-влагалищного свища за счет рефлюкса мочи из мочевого пузыря заставляет задуматься о разработке классификации мочеточниково-влагалищных свищей и дифференцированном подходе к лечению полных и неполных мочеточниково-влагалищных свищей. Главная причина этой дискуссии – неконкретность изначального понятия, допускающая произвольное изменение границ обсуждаемой клинической проблемы. Вот почему начинать обсуждение проблем лечения мочеточниково-влагалищных сви-

щей приходится с уточнения классификации и ее стандартизации. И.А. Ерюхин и С.А. Шляпников считают, что клиническая классификация должна быть краткой, удобной в использовании и ориентированной на решение вполне конкретной клинической задачи: обеспечение дифференцированного подхода к лечебно-диагностической тактике. Пусть не идеальная, но согласованная и общепринятая классификация всегда имеет преимущество перед прочими, не получившими широкого признания классификационными вариантами [32]. Выполняя уретероцистоанастомоз или операцию Боари, необходимо помнить, что выделение травмированного мочеточника по словам Д.В. Кана имеет свои естественные пределы, поскольку ближайший к свищу отрезок настолько изменен, что анастомозирование его с мочевым пузырем не обеспечит нормальной функции соустья, а нарушенная васкуляризация может привести к образованию стриктуры анастомоза [1]. Учитывая это положение, мочеточник отсекают над инфильтратом и выполняют реимплантацию в мочевой пузырь. При этом разобщение мочеточниково-влагалищного свища как такового не происходит. Если мочеточниково-влагалищный свищ полный, то это не имеет практического значения, а если неполный, то возможна персистенция свища за счет рефлюкса в культю мочеточника и тогда уретероцистоанастомоз перестает быть «операцией выбора» и «золотым стандартом». В качестве профилактики возникновения такой ситуации, в качестве обязательного этапа при выполнении интравезикального уретероцистоанастомоза при неполных мочеточниково-влагалищных свищах, возможно следует выполнять трансвезикальную резекцию мочеточникового устья и интрамурального отдела пораженного мочеточника.

Таким образом, практическая деятельность говорит о необходи-

мости стандартизации классификации мочеточниково-влагалищных свищей и разработки на этой основе рекомендаций по тактике лечения. Дополнительным доводом являются публикации, в которых на основании серии наблюдений обосновывается необходимость выделения новых классификационных категорий («высокие» и «низкие», «ранние» и «поздние») мочеточниково-влагалищных свищей [20].

В настоящее время мочеточниково-влагалищные свищи, формирующиеся после радикальной гистерэктомии, лучевой терапии, операций по поводу инфильтративного эндометриоза, сопровождаются выраженным перифокальным рубцово-спаечным процессом. Протяженный уретеролизис, электрохирургическая травма мочеточника, использование лучевой терапии приводит к значительным нарушениям кровообращения в стенке мочеточника. Использование абдоминального доступа позволяет отсечь мочеточник над инфильтратом, выделить неизмененный мочеточник и часто интраоперационно заставить определять вид реконструкции тазового отдела мочеточника (уретероцистоанастомоз, операция psoashitch или операция Боари). С учетом изменившегося характера травмы мочеточников в XXI веке, выполнить данные этапы операции влагалищным доступом на глубине узкого операционного поля с достоверной эффективностью крайне затруднительно. В связи с этим, рассуждая о месте влагалищного доступа в хирургии мочеточниково-влагалищных свищей, мы полностью поддерживаем слова К.К. Гейна, который еще в 1906 г. писал: «Нам кажется сомнительным, можно ли вообще говорить о влагалищных методах оперирования свищей мочеточника, так как мы имеем дело с оперативными попытками, лишенными типичного характера».

Публикуя данный клинический случай, мы хотели призвать

не к тиражированию данной методики, а продемонстрировать методику операции и тактику ведения пациентки, которые помогли выйти из сложной клинической ситуации.

Все пациентки с генитальными свищами, включая и мочеточниково-влагалищными, являются уникальными с клинической точки зрения. Эта область тазовой хирургии требует разумного сочетания

стандартизации и персонализации в вопросах хирургического лечения, не должно быть как стандартного «клише», так и увеличения «уникальных» методик операций. Сложившаяся ситуация диктует необходимость разработки и внедрения клинических рекомендаций по лечению больных с мочеточниково-влагалищными свищами на основе доказательной медицины. Клиниче-

ские рекомендации должны помогать делать выбор в пользу наиболее эффективных и безопасных методов лечения, должны являться для врачей поддержкой в принятии решений в различных клинических ситуациях. Следование клиническим рекомендациям позволяет оказывать пациентам идентичный объем медицинской помощи, вне зависимости от того, где и кем они лечатся [33].

Ключевые слова: мочеточниково-влагалищный свищ, влагалищный доступ, классификация.

Key words: ureterovaginal fistula, transvaginal access, classification.

Резюме:

В статье приведены данные систематического анализа данных, имеющихся в литературе, касающихся использования влагалищного доступа в хирургическом лечении мочеточниково-влагалищных свищей. В обзор включены данные зарубежных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет. Описаны преимущества и недостатки влагалищного доступа, его ограничения. Опираясь на данные литературы, а также собственный опыт (клинический пример), проанализировано место влагалищного доступа в хирургическом лечении мочеточниково-влагалищных свищей, а также необходимость создания клинической классификации мочеточниково-влагалищных свищей для разработки дифференцированной лечебной тактики.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Surgical treatment of ureterovaginal fistulae using vaginal access: literature review and a clinical case

D.E. Eliseev

The article provides the results of a systematic analysis of the literature data related to the use of vaginal access in surgical treatment of ureterovaginal fistulae. The review includes data from articles found in PubMed, which were published in international journals over the last 10 years. Benefits and disadvantages of vaginal access are described, including limitations of the method. According to the literature data and our own experience (a clinical case), vaginal access in surgical treatment of ureterovaginal fistulae was analyzed. The necessity of implementation of a clinical classification of ureterovaginal fistulae for the development of differentiated medical tactics was also evaluated.

Author declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М.: Медицина, 1986. 488 с.
2. Mattingly RE, Borkowf HI. Acute operative injury to the lower urinary tract. *Clin Obstet Gynaecol* 1978; 5(1):123-49.
3. Gorchev G, Kornovski IA. Anatomical and surgical meaning of the ureters during the performance of radical hysterectomy. *Akush Ginekolog* 2006;45:28-32
4. Symmonds RE. Ureteral injuries associated with gynecologic surgery: prevention and management. *Clin Obstet Gynecol* 1976; 19(3): 623-44.
5. Kiran A, Hilton P, Cromwel DA. The risk of ureteric injury associated with hysterectomy: a 10-year retrospective cohort study. *BJOG* 2016; 123(7):1184-91. doi: 10.1111/147-0528.13576
6. Hwang JH, Lim MC, Joung JY, Seo SS, Kang S, Seo HK, Chung J, Park SY. Urologic complications of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy. *Int Urogynecol J* 2012; 23(11):1605-11. doi: 10.1007/s00192-012-1767-2
7. Likic IS, Kadija S, Ladjevic NG, Stefanovic A, Jeremic K, Petkovic S, Dzamic Z. Analysis of urologic complications after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(6):644.e1-3. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.034
8. Torres-Lobaton A, Rueda-Mesias M, Román-Bassaure E, Guadaluperojo-Herrera, Barra-Martinez R. Complications of radical hysterectomy during management of stage Ib and IIa cervix uteri cancer. Experience with 145 patients. *Ginecol Obstet Mex* 1996; 64:265-71.
9. Hatch KD, Parham G, Shingleton HM, Orr JW Jr, Austin JM Jr. Ureteral strictures and fistulae following radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1984 ; 19(1):17-23.
10. Brummer TH, Jalkanen J, Fraser J, Heikkinen AM, Kauko M, Mäkinen J, Seppälä T, Sjöberg J, Tomás E, Härkki P. FINHYST, a prospective study of 5279 hysterectomies: complications and their risk factors. *Hum Reprod* 2011; 26(7):1741-51. doi: 10.1093/humrep/der116
11. Ginsberg D. (2008) Ureterovaginal fistula. In: Raz S, Rodriguez LV (ed) *Female Urology*, 3rd ed. W. B.Saunders, Philadelphia, Pa., p.821-24.
12. Meirou D, Moriel EZ, Zilberman M, Farkas A. Evaluation and treatment of iatrogenic ureteral injuries during obstetric and gynecologic operations for non-malignant conditions. *J Am Coll Surg* 1994; 178(2):144-8.
13. Hosseini SY, Roshan YM, Safarinejad MR. Ureterovaginal fistula after vaginal

- delivery. *J Urol* 1998; 160 (3 Pt 1):829.
14. Goodwin WE, Scardino PT. Vesicovaginal and ureterovaginal fistulas: a summary of 25 years of experience. *J Urol* 1980; 123(3):370-4.
15. Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Rossitto C, Costantini B, Gueli-Alletti S, Avenia N, Iodice R, Scambia G. Randomized study comparing use of THUNDERBEAT technology vs standard electrosurgery during laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21(3):447-53. doi: 10.1016/j.jmig.2013.12.001
16. Kimio Ushijima, Shuji Takemoto, Kouichiro Kawano, Shin Nishio, Atsumu Terada, Naotake Tsuda, Gonosuke Sonoda, Syun-ichiro Ota, Toshiharu Kamura. Controversies surrounding type III radical abdominal hysterectomy and its procedure using new instruments. *Korean J Obstet Gynecol* 2012; 55 (4):225-229.
17. Федоров И.В., Дубровин В.Н. Урологические осложнения лапароскопической хирургии: учебное пособие. Казанский гос. мед. академия. Казань, 2010. 24 с.
18. Попов А.А., Шагинян Г.Г., Мананникова Т.Н., Мачанские О.В., Рамазанов М.Р. Урогенитальные осложнения при лапароскопической гистерэктомии. Материалы сборника «Актуальные проблемы акушерства и гинекологии и перспективы их решения в Московской области». – М.: МЕДпресс-информ, 2003. С. 203–207
19. Selli CI, Turri FM, Gabellieri C, Manassero F, De Maria M, Mogorovich A. Delayed-onset ureteral lesions due to thermal energy: An emerging condition. *Arch Ital Urol Androl* 2014; 86(2):152-3. doi: 10.4081/aiua.2014.2.152. doi: 10.4081/aiua.2014.2.152
20. Rajamaheswari N, Chhikara AB, Seethalakshmi K. Management of ureterovaginal fistulae: an audit. *Int Urogynecol J* 2013; 24(6):959-62. doi: 10.1007/s00192-012-1959-9
21. Ridder D, Abrams P, Vries C, et al. Fistula. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds: *Incontinence*, 5th ed. 2013. *Committee 4*, 1527-1580.
22. Lucas MG, Bedretinova D., Bosch JLHR, Burkhard F, Cruz F, Nambiar AK, Nilsson CG, de Ridder DJMK, Tubaro A, Pickard RS. Guidelines on Urinary Incontinence. European Association of Urology 2014. 126 p. Available from: https://uroweb.org/wp-content/uploads/20-Urinary-Incontinence_LR.pdf
23. Атабеков Д.Н. Очерки по урогинекологии. М.: Медгиз, 1963. 144 с.
24. Липман В. Курс гинекологических операций. Л.: Практическая медицина, 1929. 495 с.
25. Мажбиц А.М. Оперативная урогинекология. Л.: Медицина, 1964. с. 416
26. Мандельштам А.Э. О влагалищном методе зашивания мочеоточниково-влагалищных свищей. *Акушерство и гинекология*, 1956;(4):58 – 60.
27. Stoëkel W. *Gynakologische Urologie*. München, 1938.
28. Кан Д.В. Восстановительная хирургия мочеоточника. М.: Медицина, 1973. 199 с.
29. Шатский А.В. К казуистике мочеоточниковых свищей и их лечение. *Акушерство и женские болезни*, 1906; 20(7):670 – 687.
30. Chen SS, Yang SH, Yang JM, Huang WC. Transvaginal repair of ureterovaginal fistula by Latzko technique. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18(11):1381-3.
31. Boateng AA, Eltahawy EA, Mahdy A. Vaginal repair of ureterovaginal fistula may be suitable for selected cases. *Int Urogynecol J* 2013; 24(6):921-4.
32. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости [под ред. Савельева В.С.]. М.; «Триада-Х». 2004. 640 с. doi: 10.1007/500192-013-2070-4
33. Найговзина Н.Б., Филатов В.Б., Бороздина О.А., Николаева Н.А. Стандартизация в здравоохранении. Преодоление противоречий законодательства, практики, идей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 208 с.

REFERENCES (1, 17, 18, 23-26, 28, 29, 32, 33)

- 1 Kan D.V. Rukovodstvo po akusherskoy i ginekologicheskoy urologii. [Guidelines for obstetric and gynecologic urology]. М. Meditsina, 1986. 488 p. (In Russian)
17. Fedorov I.V., Dubrovin V.N. Urologicheskie oslozhneniya laparoskopicheskoy hirurgii: ucheb. posobie. [Urological complications of laparoscopic surgery: a textbook]. Kazan. gos. med. akad. - Kazan : [KGMA], 2010. 24s.
18. Popov A.A., Shaginyan G.G., Manannikova T.N., Machanskite O.V., Ramazanov M.R. Urogenitalnyie oslozhneniya pri laparoskopicheskoy gisterektomii. [Urogenital complications of laparoscopic hysterectomy]. Materialy sbornika «Aktualnyie problemy akusherstva i ginekologii i perspektivy ih resheniya v Moskovskoy oblasti». М.: MEDpress-inform, 2003. – S. 203–207
23. Atabekov D.N. Ocherki po uroginekologii. [Essays on uroginekologii]. М.: Medgiz, 1963. 144 p. (In Russian)
24. Lipman V. Kurs ginekologicheskikh operatsiy. [Course gynecological operations].L.: Prakticheskaya meditsina, 1929. 495 p. (In Russian)
25. Mazhbits A.M. Operativnaya uroginekologiya. [Surgical urogynecology.] L.: Meditsina, 1964. 416 p. (In Russian)
26. Mandelshtam A.E. O vlagalishnom metode zashvaniya mochetochnikovo-vlagalishnyih svischey. [About vaginal suturing method for ureterovaginal fistula]. *Akusherstvo i ginekologiya* 1956;(4):58 – 60. (In Russian)
28. Kan D.V. Vosstanovitel'naya hirurgiya mochetochnika. [Reconstructive surgery of the ureter]. М.: Meditsina, 1973. 199 p (In Russian)
29. Shatskiy A.V. K kazuistike mochetochnikovyyh svischey i ih lechenie. [By casuistry of the ureteral fistulas and their treatme]. *Akusherstvo i zhenskie bolezni*, 1906;20(7): 670 – 687. (In Russian)
32. Rukovodstvo po neotlozhnoy hirurgii organov bryushnoy polosti. [editor Savelev V.S.]. [Guidelines for emergency surgery abdominal cavity organs]. М.; «Триада-Х». 2004. 640 p. (In Russian)
33. Naygovzina N.B., Filatov V.B., Borozdina O.A., Nikolaeva N.A. Standartizatsiya v zdavoohranenii. Preodolenie protivorechiy zakonodatelstva, praktiki, idey. [Standardization in healthcare. Overcoming contradictions legislation, practices and ideas]. М.: GEOTAR-Media, 2015. – 208 p. (In Russian)

Предикторы прогрессирования хронической болезни почек у детей с пороками развития мочевыводящей системы

Р.З.Ахметшин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа, Российская Федерация

Сведения об авторах:

Ахметшин Р.З. – к. м.н., зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: rz47@rambler.ru

Akhmetshin R.Z. – PhD, chief of the Department of Pediatrics of the BSMU, Ministry of health of Russia, Ufa, Lenina street 3, e-mail: rz47@rambler.ru

Распространенность хронической почечной болезни (ХБП) у детей составляет в среднем 1:100 000. При этом ведущее место среди ее причин в детском возрасте приходится на врожденные пороки развития (ВПР) и наследственные поражения почек (24%), а также пиелонефрит (17%), которые можно рассматривать как заболевания, ассоциированные с нарушениями уродинамики [1-3].

Важной задачей современной детской урологии является предупреждение и отдаление сроков наступления терминальной стадии ХБП, при этом крайне важным является успешное лечение нефропатии при еще сохранной функции почек [4-6]. В настоящее время актуальны работы по оценке персонализации характера прогрессирования нарушения функции почек на фоне ВПР мочевыделительной системы [3,5].

Целью нашего исследования явилась идентификация факторов, обуславливающих прогрессирование хронической болезни почек у детей с врожденными пороками развития мочевыделительной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – ретроспективное, обсервационное, когортное. Проведено ретроспективное исследование историй болезни стационарных пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет, включенных в

базу данных отделения урологии в период обращения за медицинской помощью с 1 мая 1993 г. по 1 декабря 2015 г. Все пациенты были жителями Республики Башкортостан и находились под наблюдением и лечением в отделении урологии Республиканской детской клинической больницы или других больниц региона.

Критерии включения в исследование:

- врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <90 мл/мин/1,73 м²;
- возраст моложе 18 лет.

В исследование включено 297 пациентов.

Информация о больном была унифицирована и состояла из четырех основных разделов.

Первый раздел включал в себя демографические данные: идентификационный код пациента, дату включения, дату последнего сбора данных, дату рождения, место жительства, определенный список почечных синдромов для обеспечения данных унификации о каждом пациенте, наличие сопутствующих заболеваний и наследственной патологии.

Второй раздел включал в себя стандартные антропометрические и лабораторные параметры: пол, вес, рост, площадь поверхности тела, индекс массы тела, окружность головы (у детей до 3 лет), остаточный азот мочевины, уровень мочевины, креатинина и кальция сыворотки крови, клиренс креатинина,

СКФ, систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление, гематокрит и гемоглобин.

В третьем разделе регистрировались лечебные мероприятия, проводимые каждому пациенту.

В четвертом разделе фиксировали причину прекращения наблюдения и дальнейшую судьбу пациентов: потеря связи с пациентом, переезд в другой регион, перевод во взрослую медицинскую сеть, смерть, восстановление функции почек. В течение первых 5 лет регистрации 53 пациента были утеряны из-под наблюдения.

Стадии ХБН были классифицированы с использованием Clinical Practice Guidelines of the National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI guidelines) [6].

Врожденные аномалии почек включали гипоплазию/дисплазию почек и кистозные болезни почек, подтвержденные при биопсии почек. Диагноз обструктивной нефропатии был обоснован при наличии гидронефроза и ассоциированной обструкции мочевыводящих путей. Диагноз гипо- и дисплазии почек, хронической инфекции мочевыводящих путей устанавливался при наличии симптомов инфекции мочевыводящих путей, значительной бактериурии (>10⁵ КОЕ/мл), гипертермии больше 38,5°C и уровне С-реактивного белка больше 20 мг/л. Наличие почечной нефропатии было подтверждено с помощью ультразвукового исследования у 55 детей, экскреторной урографии – у

Таблица 1. Распределение пациентов по возрастным группам и стадиям ХБП при включении в исследование

Возраст, лет	Нет ХПН или стадия 1		Стадия 2		Стадия 3		Стадия 4		Стадия 5		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1-4	18	29,0%	17	27,4%	20	32,3%	3	4,8%	4	6,5%	62	100,0%
5-9	37	41,6%	28	31,5%	9	10,1%	3	3,4%	12	13,5%	89	100,0%
10-14	74	59,7%	23	18,5%	10	8,1%	5	4,0%	12	9,7%	124	100,0%
15-18	15	68,2%	01	4,5%	0	0,0%	0	0,0%	6	27,3%	22	100,0%
Итого	144	48,5%	69	23,2%	39	13,1%	11	3,7%	34	11,4%	297	100,0%

8 детей, цистоуретрографии – у 9 детей, биопсии почек – у 25 детей.

За исследуемый период умерли 10 (3,3%) пациентов. Возраст умерших пациентов был от 1 до 13 лет.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась при помощи пакета программ "Statistica 6.0". Оценка распределения количественных признаков осуществлялась на основании критерия Колмогорова-Смирнова, достоверность различий количественных показателей определялась по критерию Манна-Уитни, достоверность качественных показателей по χ^2 -критерию Пирсона, определялось отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе – отношение шансов (ОШ) – значение ОШ от 0 до 1 соответствует снижению риска, более 1 – его увеличению, равно 1 означает отсутствие эффекта:

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью изучения различий в характеристиках пациентов, выбранной лечебной тактике и исходах лечения, анализ имеющихся данных проведен по двум временным промежуткам: 1993-2000 гг. и 2001-2015 гг. Все 297 детей хотя бы однажды обращались к врачу в период исследования. Из них 153 пациента были классифицированы как имевшие ХБП стадии 2 или выше. Среди пациентов было 163 мальчика (54,9%) и 134 девочки (45,1%); соотношение составило 1,21. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование равнялся 4,4±5,0 лет. При этом, на момент включения в исследование девочки были старше мальчиков (5,1±4,3 года против 3,8±4,7 лет; $p=0,014$), возрастные отличия были статистически значимыми в момент

последней госпитализации/окончания наблюдения (9,5±4,2 лет ср. возраст девочек, против 8,3±4,7 лет ср. возраст мальчиков; $p=0,022$). Среднее время наблюдения за пациентами составило 4 года с межквартильным интервалом от 1 месяца до 10,6 лет; 94 (31,6%) ребенка наблюдались 10 и более лет.

В таблице 1 представлены стадии ХБП у детей различных возрастных групп, при включении в исследование.

При включении в исследование у 69 (23,2%) пациентов была 2 стадия ХБП, у 39 (13,1%) – 3 стадия, у 17 (3,7%) – 4 стадия и 34 (11,4%) пациентов имели 5 стадию ХБП. Таким образом, общее число пациентов 2-4 стадий ХБП на момент включения в исследование было в 6,7 раз больше, чем пациентов 5 стадии ХБП. Хотя доля пациентов с ХБП была примерно одинакова для всех возрастных групп, число пациентов с ХБП 2-4 стадии было заметно выше в группе старше 10 лет.

В таблице 2 представлены причины и стадии ХБП у наблюдаемых пациентов. При этом в 28,3% случаев ХБП диагностированы аномалии положения почек (I-, S-, галетобразная, подковообразная почка, удвоение почки, нефроптоз), гипоплазия почки отмечена в 11,1% всех случаев ХБП, в 16,5% случаев выявлен поликистоз почек и в 44,1% случаев – обструктивная уропатия.

В таблице 3 представлены причины ХБП в стадии 2 или выше и распределенные по полу. Мальчики преобладали среди пациентов с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей (64,4%), в то время как девочки были в большинстве среди пациентов

Таблица 2. Причины ХБП у больных, находящихся под наблюдением

Варианты	Все пациенты		Пациенты с ХБП 2-5 стадии	
	п	%	п	%
Всего	297	100,0	153	100,0
Аномалии положения почек	84	28,3	23	15,0
Аплазия, гипоплазия, дисплазия почек	33	11,1	23	15,0
Поликистоз почек	49	16,5	26	17,0
Обструктивные уропатии	131	44,1	81	53,0

Таблица 3. Причины ХБП 2-5 стадий у больных, находящихся под наблюдением, в зависимости от пола

Диагноз	Мальчики		Девочки		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Аномалии положения почек	7	8,0	16	24,2	23	15,0
Аплазия, гипоплазия, дисплазия почек	9	10,3	14	21,2	23	15,0
Поликистоз почек	15	17,2	11	16,7	26	17,0
Обструктивные уропатии	56	64,4	25	37,9	81	53,0
Итого	87	100,0	66	100,0	153	100,0

с аномалиями положений почек (24,2%) и гипоплазией почки (21,2%).

В таблице 4 представлено распределение больных по возрасту в зависимости от причины ХПБ на момент включения в исследование. Отмечено, что у детей всех возрастов наиболее часто диагностированы различные виды обструктивных уropатий.

Почти у каждого четвертого пациента, включенного в исследование (23,6%) выявлены нарушения общего физического здоровья, ассоциированные с почечной недостаточностью.

Измерение артериального давления на этапе включения в исследование было проведено 161 (54,2%) пациенту. Средние значения систо-

лического, диастолического и среднего артериального давления у пациентов при включении их в исследование составили $125,2 \pm 17,3$ мм рт. ст., $77,2 \pm 14,7$ мм рт. ст. и $92,9 \pm 15,1$ мм рт. ст. При включении в исследование 16 (5,4%) пациентов различного возраста и стадии заболевания страдали артериальной гипертензией, и нуждались в приеме антигипертензивных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, ингибиторы кальциевых каналов, бета-блокаторы) в течение всего периода наблюдения.

Уровень гемоглобина на этапе включения в исследование был определен у 232 (83,1%) пациентов. Анемия, требующая коррекции препаратами железа и/или эритро-

поэтином на этом этапе исследования, была выявлена у 53 (22,8%) пациентов. По мере прогрессирования заболевания, доля пациентов с диагностированной анемией увеличивалась, достигая 15,9%, 17,9%, 18,2% и 52,9% при 2, 3, 4 и 5 стадиях, соответственно. Число пациентов с анемией в разных возрастных группах было неравномерным: последняя была выявлена у 18,5%, 21,4%, 21,5% и 45% детей в возрасте до 5, 5-9, 10-14 и 15-18 лет, соответственно. Медиана уровня гемоглобина у всех пациентов составила 125 (межквартильный интервал 113-136) г/л. 14 пациентов, с уровнем гемоглобина ниже 110 г/л, не получали какое-либо лечение, 19 больных получали недостаточное лечение препаратами железа и/или эритропоэтином.

Уровень мочевины в сыворотке крови на этапе включения в исследование был определен у 253 (85,2%) пациентов; средние значения составили $15,1 \pm 15,9$ ммоль/л ($251,5 \pm 330$ мкмоль/л).

Бактериурия, протеинурия и гематурия были выявлены у 24,8%, 51,2% и 25,6% пациентов, соответственно. Бактериологический анализ мочи выполнен 204 пациентам. У 84 пациентов выявлена инфекция мочевыводящих путей. В таблице 5 представлены выделенные патогенные микроорганизмы. Ведущими патогенами явились грамотрицательные бактерии семейства Enterobacteriaceae – *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, составившие 58,4% всех микробных изолятов.

За время наблюдения оперативному лечению было подвергнуто 60 (20,2%) детей: 24 (8,1%) пациентам проведены органосохраняющие операции (уретерокутанеостомия, нефростомия, пластика лоханочно-мочеточникового сегмента, геминефруретерэктомия) и 36 (12,1%) пациентам проведена моно- и билатеральная нефрэктомия. Среди пациентов, перенесших оперативное лечение, 10 (%) нуждались в проведении заместительной

Таблица 4. Распределение пациентов по возрасту в зависимости от причины ХПБ

Диагноз	1-4 лет	5-9 лет	10-14 лет	15-18 лет	Всего
Аномалии положения почек, n (%)	18(21,4)	20(23,8)	43(51,2)	3(3,6)	84(100)
Аплазия, гипоплазия, дисплазия почек, n (%)	2(6,1)	12(36,4)	16(48,5)	3(9,1)	33(100)
Поликистоз почек, n (%)	4(8,2)	10(20,4)	27(55,1)	8(16,3)	49(100)
Обструктивные уropатии, n (%)	38(29,0)	47(35,9)	38(29,0)	8(6,1)	131(100)
Итого	62(20,9)	89(30,0)	124(41,8)	22(7,4)	297(100)

Таблица 5. Патогенные микроорганизмы, выделенные из мочи исследуемых пациентов

Микроорганизмы	Количество	Частота встречаемости, %
<i>Ps. aeruginosas</i>	22	26,2
<i>Escherichia coli</i>	15	17,9
<i>Klebsiella pneumonia</i>	12	14,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	13,1
<i>Proteus vulgaris</i>	10	11,9
<i>Streptococcus epidermalis&haemolyticus</i>	10	11,9
Прочие (<i>Acinetobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Chlamydia</i>)	4	4,8

Таблица 6. Распределение пациентов в зависимости от вида оперативного вмешательства

Показатель	Органосохраняющие операции	Органоуносящие операции
n	24	36
Возраст на момент оперативного лечения, лет	$5,3 \pm 3,3$	$9,1 \pm 4,5$
Пол мужской	19 (79,2%)	23 (63,9%)
Соотношение полов м/ж	1:3,8	1:1,77
СКФ при включении в исследование, мл/мин/1,73 м ²	$74,9 \pm 30,3$	$93,2 \pm 53,4$
СКФ на момент оперативного лечения, мл/мин/1,73 м ²	$63,9 \pm 26,3$	$84,0 \pm 56,1$
Окончательные диагнозы		
Аномалии положения почек	2	2
Аплазия, гипоплазия, дисплазия почек	1	2
Поликистоз почек	0	2
Обструктивные уropатии	21	30

Таблица 7. Анализ прогрессирования ХБП 1-4 стадий до терминальной ХБП

Показатель	n1/n	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал	p
Пол				
Мужской	20/154	1,00	–	1,000
Женский	14/125	0,86	0,45-1,64	0,651
Возраст включения в исследование (лет)				
1-4	5/59	1,00	–	1,000
5-9	13/85	1,80	0,68-4,79	0,236
10-14	16/119	1,59	0,61-4,12	0,343
15-18	0/16	0,32	0,02-5,52	0,443
Стадия и ХБП				
1	6/158	1,00	–	1,000
2	11/72	4,02	1,55-10,4	0,004
3	15/42	9,40	3,89-22,7	<0,001
4	2/7	7,52	1,84-30,8	0,005
Диагноз				
Аномалии положения почек	1/84	1,00	–	1,000
Аплазия, гипоплазия, почка	7/25	23,5	3,04-182	0,002
Поликистоз почек	5/45	9,33	1,12-77,5	0,038
Обструктивные уropатии	21/125	14,1	1,93-103	0,009
Оперативное лечение				
Нет	21/223	1,00	–	1,000
Да	13/56	2,00	1,06-3,78	0,033
Вид операции				
Органосохраняющая	7/23	1,00	–	1,000
Органоуносящая	6/33	0,60	0,23-1,54	0,289
Пиелонефрит				
Нет	15/204	1,00	–	1,000
Да	19/75	3,44	1,85-6,42	<0,001
Обострения пиелонефрита				
Нет	9/191	1,00	–	1,000
Да	25/88	6,03	2,94-12,4	<0,001
Протеинурия				
Нет	33/247	1,00	–	1,000
Да	1/32	0,23	0,03-1,65	0,145
Бактериурия				
Нет	26/246	1,00	–	1,000
Да	8/33	2,29	1,13-4,63	0,021
Гематурия				
Нет	30/258	1,00	–	1,000
Да	4/21	1,64	0,64-4,21	0,305
Лейкоцитурия				
Нет	19/179	1,00	–	1,000
Да	15/100	1,41	0,75-2,65	0,283
Артериальная гипертензия				
Нет	26/263	1,00	–	1,000
Да	8/16	4,40	2,39-8,09	<0,001
Сопутствующие заболевания/состояния: гипертензия + анемия				
Нет	19/229	1,00	–	1,000
Да	15/50	3,61	1,98-6,61	<0,001
Дата включения в исследование				
1993-2000 гг.	30/183	1,00	–	1,000
2001-2015 гг.	4/96	0,25	0,09-0,68	0,007

n1 - количество больных с прогрессированием ХБП, n - общее количество больных с данным признаком

почечной терапии, летальных исходов в данной группе больных отмечено не было (таблица 6).

После 3, 4 и 5 лет наблюдения у

34 (12,1%) из 279 детей, получавших консервативную терапию на этапе включения в исследование, развилась терминальная ХБП. Из 158 пациентов

с 1 стадией ХПН только у 6 (3,8%) в дальнейшем развилась терминальная ХБП, в то время как при 3 стадии ХПН терминальная ХБП развилась у 15 (35,7%) из 42, при 4 стадии – у 2 (28,6%) из 7 пациентов. Время прогрессирования ХБП от стадий 1, 2, 3 и 4 к терминальной ХПН составило в среднем 17,5 месяцев, со стандартным отклонением 12,7 месяцев, и разбросом от 2,1 до 57,8 месяцев.

В таблице 7 представлены результаты статистического анализа прогрессирования ХБП.

Как видно из таблицы, повышенный риск прогрессирования ХБП у пациентов отмечен при наличии гипоплазии почек, сопровождающейся обострениями пиелонефрита, бактериурией, снижением клиренса креатинина и уровня гемоглобина, более высоким артериальным давлением, чем у пациентов со стабильным течением заболевания.

Риск прогрессирования ХБП среди пациентов, госпитализированных в 1993-2000 гг., был статистически значимо выше в сравнении с пациентами 2001-2015 гг. (отношение шансов [ОШ]=0,25; p=0,007).

Основным показателем, наиболее ассоциированным с прогрессированием ХПН вплоть до терминальной, была низкая скорость клубочковой фильтрации, выявленная еще на этапе включения в исследование/первичной госпитализации (ОШ=9,40; p<0,001). При многофакторном логистическом регрессионном анализе только скорость клубочковой фильтрации, определяемая на этапе включения в исследование/первичной госпитализации, была независимым предиктором прогрессирования ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, все пороки развития почек являлись высокозначимыми и достоверными предикторами прогрессирования хронической болезни почек. Фактором, значительно сокращающим развитие ХПН (практически в два раза), являлось своевременное проведение

оперативного вмешательства независимо от его вида.

Лечение, начатое в I стадии ХБП, в дальнейшем уменьшало вероятность прогрессирования ХБП и стабилизацию состояния.

Важное значение имело и адекватное консервативное лечение, направленное на профилактику рецидивов пиелонефрита, устранение бактериурии, коррекцию артериального давления и анемии.

Внедрение в клиническую практику вышеописанных принципов лечения ХБП при обструктивных уропатиях позволило достоверно ($p=0,007$) в четыре раза (ОШ – 0,25) уменьшить вероятность прогрессирования ХБП у детей, находящихся на лечении по поводу пороков развития почек после 2000 года. ■

Внедрение в клиническую практику вышеописанных принципов

пов лечения ХБП при обструктивных уропатиях позволило достоверно ($p=0,007$) в четыре раза (ОШ – 0,25) уменьшить вероятность прогрессирования ХБП у детей, находящихся на лечении по поводу пороков развития почек после 2000 года. ■

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; предикторы прогрессирования; дети, врожденные пороки мочевыделительной системы.

Key words: chronic kidney disease; predictors of progression; children, congenital malformations of the urinary system.

Резюме:

Цель исследования. – идентификация факторов, обуславливающих прогрессирование хронической болезни почек (ХПБ) у детей с врожденными пороками развития мочевыделительной системы.

Методы. Дизайн исследования – ретроспективное, обсервационное, когортное. В исследовании включено 297 пациентов.

Результаты. Все пороки развития почек являлись высокозначимыми и достоверными предикторами прогрессирования ХПБ. Фактором практически в два раза сокращающим развитие ХПБ являлось выполнение оперативного вмешательства, причем вид операции практически не влиял на это, только ее своевременность. Немаловажное значение имела и адекватное консервативное лечение, направленное на профилактику рецидивов пиелонефрита, устранение бактериурии, коррекцию артериального давления и анемии.

Выводы. Внедрение в клиническую практику вышеописанных принципов лечения ХБП при обструктивных уропатиях позволило достоверно ($p=0,007$) в четыре раза (отношение шансов – 0,25) сократить вероятность прогрессирования ХПБ у детей, лечившихся от пороков развития почек после 2000 года.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Predictors of progression of chronic kidney disease in children with malformations of urinary system

R.Z. Akhmetshin

The purpose of the study is to identify factors contributing to the progression of chronic kidney disease (CKD) in children with congenital malformations of the urinary system.

Methods. Study design – retrospective, observational, cohort. The study included 297 patients.

Results. All malformations of the kidneys were highly significant and reliable predictors of progression of CKD. Factor almost twice reduces the development of CKD was performing surgery, and the type of operation almost does not affect it, only its timeliness. Equally important was and adequate conservative treatment aimed at prevention of recurrence of pyelonephritis, the elimination of bacteriuria, adjust blood pressure and anemia.

Conclusion. The introduction into clinical practice of the above principles of treatment of CKD with obstructive uropathies allowed significantly ($p=0,007$) four times (Odds ratio – 0.25) to reduce the likelihood of progression of CKD in children treated malformations of the kidneys after 2000.

Author declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская нефрология: Руководство для врачей. [Под ред. М.С. Игнатовой]. – 3-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 696 с.
2. Игнатова М.С., Лебеденкова М.В., Длин В.В., Турпинко О.Ю. Хронические болезни почек в детском возрасте. *Нефрология и диализ* 2009; 11(4): 315-320.
3. Маковецкая Г.А., Терехин С.С., Данилова З.Б. Г.А. Базранова Ю.Ю., Баринов И.В. Междисциплинарный подход к ведению детей с обструктивными уропатиями как основа профилактики прогрессирования хронической болезни почек. *Клиническая нефрология* 2011; (4):55-59
4. Молчанова Е.А., Валов А.Л. Результаты формирования регистра хронической почечной недостаточности у детей в 2000 – 2002 гг. *Нефрология и диализ*. 2004; 6(3):221-226.
5. Hogg R.J., Furth S., Lemeley K.V., Portman R., Schwartz G. J., Coresh J. et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification. *Pediatrics*. 2003; 111(6):1416-1421. DOI: 10.1542/peds.111.6.1416
6. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International suppl*. 2013;(1):163p. DOI:10.1038/kisup.2012.

REFERENCES (1-4)

1. Detskaya nefrologiya: Rukovodstvo dlya vrachej. [Pod red. M.S. Ignatovoy], 3-e izd., pererab. i dop. [Pediatric Nephrology: a Guide for physicians.] M.: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2011. 696 p. (In Russian)
2. Ignatova M.S., Lebedenkova M.V., Dlin V.V., Turpinko O.Yu. Hronicheskie bolezni pochek v detskom vozraste. [Chronic kidney disease in children]. *Nefrologiya i dializ* 2009; 11(4): 315-320
3. Makovetskaya G.A., Terehin S.S., Danilova Z.B. et al. Mezhdistsiplinarnyy podhod k vedeniyu detey s obstruktivnyimi uropatiyami kak osnova profilaktiki progressirovaniya hronicheskoy bolezni pochek. [Interdisciplinary approach to the management of children with obstructive uropathies as the basis of prevention of the progression of chronic kidney disease]. *Klinicheskaya nefrologiya* 2011; 4: 55-59. (In Russian)
4. Molchanova E.A., Valov A.L. Rezultatyi formirovaniya registra hronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti u detey v 2000 – 2002 gg. [The results of formation of the register of chronic renal failure in children in 2000 – 2002] *Nefrologiya i dializ*. 2004; 6(3): 221 – 226. (In Russian)

Межрегиональная общественная организация

www.forumurology.ru



Интернет форум урологов



Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология»

Журнал публикует статьи по вопросам экспериментальной и клинической урологии, смежным и пограничным медицинским дисциплинам (андрология, онкоурология, урогинекология, детская урология, туберкулез мочеполовых органов и др.).

В журнале публикуются оригинальные и дискуссионные статьи, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, методические рекомендации, новые медицинские технологии, другие методические материалы.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанная стандартным шрифтом Times Roman 12 через 1,5 интервала на одной стороне бумаги А4 с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Рукопись статьи должна иметь:

1. Титульный лист;
2. Резюме на русском языке (объемом 1700 знаков, включая пробелы);
3. Ключевые слова;
4. Введение;
5. Материалы и методы;
6. Результаты;
7. Обсуждение;
8. Заключение/Выводы;
9. Таблицы;
10. Подписи к рисункам;
11. Иллюстрации;
12. Библиография (не более 20 наименований для оригинальной статьи и 50 – для литобзора).

Страницы должны быть пронумерованы.

Все материалы представляются также на электронном носителе в редакторе Microsoft Word (не ниже 93-97 версии) на адрес 105425, Москва, 3 Парковая ул. 51, орг-метод. отдел или направляться по электронному адресу: esuro@yandex.ru.

К рукописи должно прилагаться официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись руководителя учреждения, заверенная печатью учреждения. На последней странице – подписи всех авторов. Все представленные статьи рецензируются и обсуждаются на редакционной коллегии.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи;
2. Фамилии, инициалы, место работы всех авторов;
3. Полное наименование учреждения, в котором выполнялась работа;
4. Фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес, номера телефона и e-mail автора, ответственного за контакты с редакцией;

Резюме печатается на отдельной странице, должно содержать 1700 знаков. Там же должны помещаться «ключевые слова».

Текст. Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, объем клинических наблюдений – 3-4 страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц.

СТРУКТУРА ОРИГИНАЛЬНЫХ СТАТЕЙ

ВВЕДЕНИЕ

В нем формулируется цель и задачи исследования, кратко сообщается о состоянии вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводятся характеристики материалов и методов исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Рисунки и фотографии рекомендуется представлять в цветном изображении. Фотографии представлять в формате .jpg с разрешением 600 dpi. Материал должен быть подвергнут статистической обработке. Подписи к иллюстрациям печатаются на той же странице через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из названия и объяснений. В подписях к микрофотографиям необходимо указать степень увеличения. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

ТАБЛИЦЫ

Каждая таблица печатается на отдельной странице через 1,5 интервала и должна иметь название и порядковый номер, соответствующий упоминанию в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Надо выделять новые и важные аспекты исследования и по возможности сопоставлять их с данными других авторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Должно отражать основное содержание и выводы работы.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК

Библиографические ссылки в статье обозначаются номерами в порядке цитирования в квадратных скобках. Список литературы составляется в соответствии с ГОСТом Р 7.0.5-2008 и печатается на отдельном листе через 1,5 интервала. Предпочтительны ссылки на литературу не более 5-7-летней давности.

Порядок составления списка следующий:

- Для книг – фамилия и инициалы автора (авторов), полное название, место и год издания, издательство, общее количество страниц;
- Для глав в книгах и статей в сборниках – фамилию и инициалы автора (авторов), полное название статьи, «В кн.: или «In:», полное название книги, фамилию и инициалы редактора (редакторов), место и год издания, издательство, номера первой и последней страниц;
- Для журнальных статей – фамилию и инициалы всех авторов, полное название статьи, название журнала, том издания, номер, номера первой и последней страниц;
- Для диссертаций – фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год и место издания.

Редколлегия оставляет за собой право редактировать материалы, представлять комментарии к публикуемым материалам, отказывать в публикации.

Если статья не принимается к печати, то рукопись не возвращается и автору отсылается аргументированный отказ.



SH PHARMA

source of healing



«Не только сам врач должен употреблять в дело все, что необходимо, но и больной, и окружающие, и все внешние обстоятельства должны способствовать врачу в его деятельности».

(ГИППОКРАТ 460— 377 гг. до н. э.)



Москва 2017
WWW.ECUGO.RU

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»
включен в обновленный Перечень ВАК от 2015 года.

