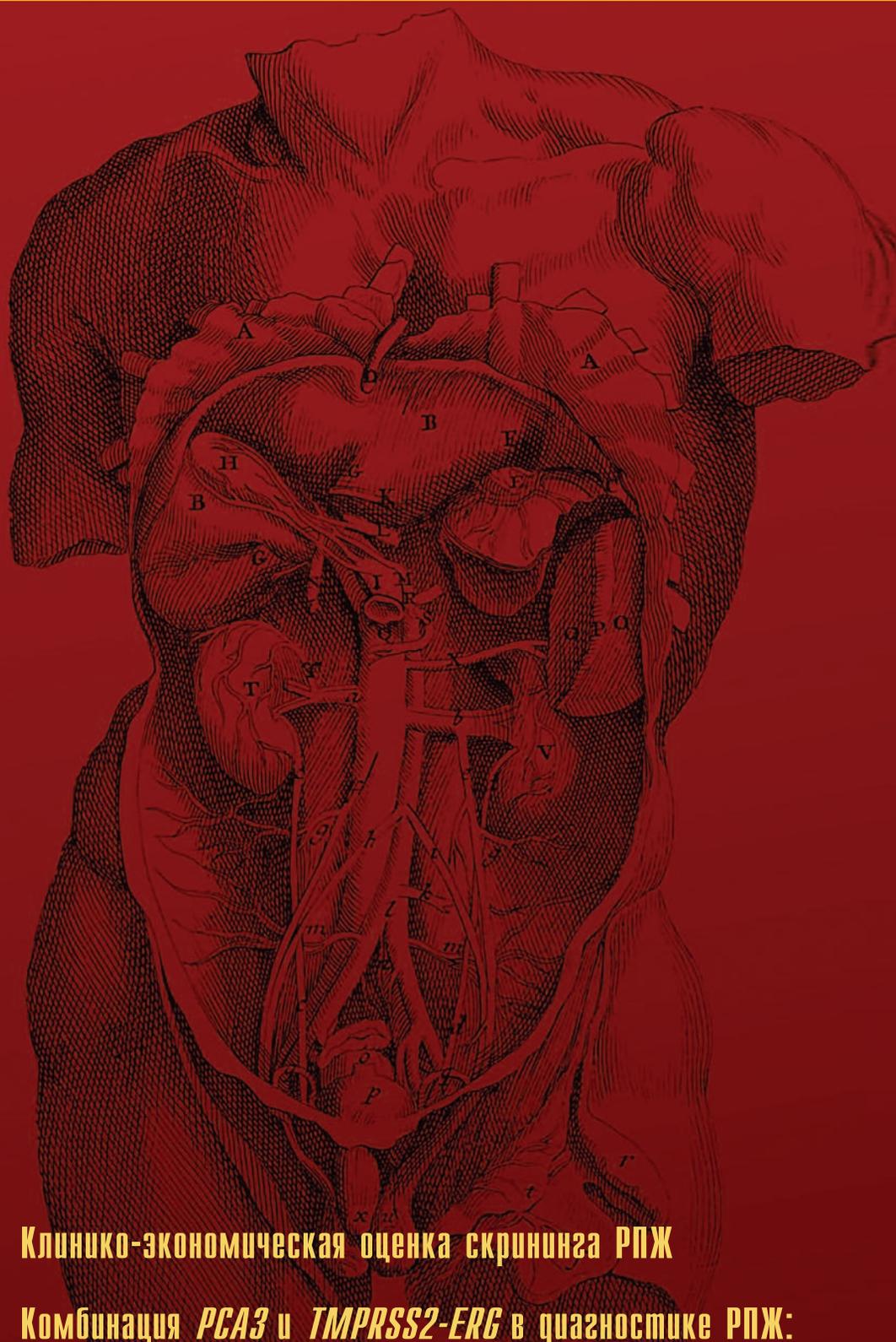


УРОЛОГИЯ

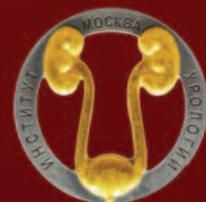


Клинико-экономическая оценка скрининга РПЖ

Комбинация *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в диагностике РПЖ: первый опыт

Рекомендации по лечению РПЖ методом низкодозной брахитерапии

И снова о мочекаменной болезни



Межрегиональная общественная организация

www.forumurology.ru



Интернет форум урологов



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№2 2015

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор	О.И. Аполихин , <i>д.м.н., профессор</i>	
Заместитель главного редактора	А.В. Сивков , <i>к.м.н.</i>	
Научный редактор	В.И. Кирпатовский , <i>д.м.н., профессор</i>	
Ответственный секретарь	Д.А. Бешлиев , <i>д.м.н.</i>	
Редакторы	В.А. Комарова , <i>к.м.н.,</i> Н.Г. Москалева , <i>к.м.н.</i> В.А. Шадёркина И.А. Шадеркин	
Б.Я. Алексеев , <i>д.м.н., профессор</i>	М.И. Катибов , <i>д.м.н.</i>	Ю.Э. Рудин , <i>д.м.н., профессор</i>
С.А. Голованов , <i>д.м.н.</i>	А.А. Костин , <i>д.м.н.</i>	Р.М. Сафаров , <i>д.м.н., профессор</i>
В.В. Евдокимов , <i>д.м.н.</i>	Д.С. Меринов , <i>к.м.н.</i>	В.Н. Синюхин , <i>д.м.н., профессор</i>
Е.А. Ефремов , <i>д.м.н.</i>	Е.О. Осмоловский , <i>д.м.н.</i>	И.В. Чернышев , <i>д.м.н.</i>
Г.Д. Ефремов , <i>к.м.н.</i>	В.В. Ощепков , <i>к.м.н.</i>	Л.А. Ходырева , <i>д.м.н.</i>
Н.С. Игнашин , <i>д.м.н.</i>	Т.С. Перепанова , <i>д.м.н., профессор</i>	Э.К. Яненко , <i>д.м.н., профессор</i>
А.В. Казаченко , <i>д.м.н.</i>	В.В. Ромих	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

Ф.А. Акилов , <i>д.м.н., профессор (республика Узбекистан)</i>	А.Д. Каприн , <i>д.м.н., профессор, чл.-корр. РАМН (Москва)</i>
М.К. Алчинбаев , <i>д.м.н., профессор (республика Казахстан)</i>	В.Л. Медведев , <i>д.м.н., профессор (Краснодар)</i>
С.Х. Аль-Шукри , <i>д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)</i>	А.И. Неймарк , <i>д.м.н., профессор (Барнаул)</i>
А.В. Амосов , <i>д.м.н., профессор (Москва)</i>	В.Н. Павлов , <i>д.м.н., профессор (Уфа)</i>
А.В. Гудков , <i>д.м.н., профессор (Томск)</i>	Н.И. Тарасов , <i>д.м.н., профессор (Челябинск)</i>
А.А. Ерквич , <i>д.м.н., профессор (Новосибирск)</i>	А.Ч. Усупбаев , <i>д.м.н., профессор (Кыргызская Республика)</i>
В.Н. Журавлев , <i>д.м.н., профессор (Екатеринбург)</i>	А.В. Шуляк , <i>д.м.н., профессор (Украина)</i>
Е.П. Какорина , <i>д.м.н., профессор (Москва)</i>	

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Издательский дом «УроМедиа»

Руководитель проекта
В.А. Шадёркина

Дизайнер
О.А. Белова

Корректор
Е.В. Болотова

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

www.ecuro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология» включен в Перечень ВАК
(№ 2135, заключение Президиума ВАК от 25.05.12 № 22/49)
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

*А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, А.В. Сивков,
Н.Г. Москалева, Т.В. Солнцева, В.А. Комарова*

Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 гг. 4

*Е.Е. Образцова, В.М. Иванов, О.В. Золотухин,
И.А. Шадеркин, Ю.А. Аносова, Ю.Ю. Мадькин,
М.В. Кочетов*

Формирование долгосрочной модели реструктуризации коечного фонда по профилю «Урология» на примере Воронежской области. 14

*О.И. Аполихин, А.В. Сивков, М.И. Катибов,
Д.А. Рошин, И.А. Шадеркин, А.В. Корякин*

Скрининг рака предстательной железы: оценка с позиции клинико-экономической эффективности. 20

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*Б.А. Гарилевич, В.И. Кирпатовский,
Ю.В. Кудрявцев, В.Н. Синюхин*

Экспериментальное изучение влияния ударно-волновой терапии на проникновение антибиотиков в ткань предстательной железы. 26

ОНКОУРОЛОГИЯ

*О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Г.Д. Ефремов,
Д.С. Михайленко, И.А. Шадеркин, Д.А. Войтко,
М.Ю. Просьянников, М.В. Григорьева*

PCA3 и TMPRSS2-ERG в диагностике РПЖ: первый опыт применения комбинации маркеров в России 30

*А.В. Зырянов, В.Н. Ощепков, П.В. Свиридов, А.В. Баранов,
В.А. Бирюков, В.А. Коротков, А.А. Вишнинский,
В.П. Горелов, Р.И. Гуспанов, Э.О. Дадашев, К.Ю. Заболотнов,
А.А. Загидуллин, А.В. Зайцев, О.В. Зуев, В.Ю. Иванов,
П.А. Карнаух, А.В. Корякин, О.В. Моров, А.В. Петровский,
А.В. Пономарев, Д.Б. Санин, И.И. Трачук, А.В. Фаенсон,
А.С. Халатов, Р.А. Халиков, А.Д. Цыбульский*

Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью низкодозной перманентной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) Экспертное совещание Объединения Брахитерапевтов России (ОБР), 4.10.2014, Москва 37

*О.Б. Лоран, Л.А. Синякова, Л.В. Гундорова,
В.А. Косов, И.В. Косова, Д.Н. Колбасов,
В.О. Зернов, А.А. Гончаров, Ю.В. Кандинова*

Уровень противовирусных антител к вирусу Эпштейна-Барр у больных раком мочевого пузыря. 48

*А.А. Теплов, А.А. Грицкевич, С.С. Пьяникин,
А.Е. Зотиков, З.А. Адирхаев, А.В. Кожанова,
А.Н. Аскерова, Н.Н. Ветшева, И.Е. Тимина,
Ю.А. Степанова, Г.Г. Кармазановский,
А.В. Покровский, В.А. Кубышкин*

Метод экстракорпоральной резекции почки в условиях фармако-холодовой ишемии без пересечения мочеточника с ортотопической реплантацией сосудов при почечно-клеточном раке. 52

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

HEALTHCARE IN UROLOGY

*A.D. Kaprin, O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov,
N.G. Moskaleva, T.V. Solntseva, V.A. Komarova*

Analysis of uronephrological morbidity and mortality in Russian Federation for 2003-2013 4

*E.E. Obratsova, V.M. Ivanov, O.V. Zolotukhin,
I.A. Shaderkin, Yu.A. Anosova, Yu.Yu. Madikin,
M.V. Kochetov*

Developing of the long-term model for restructuring of the urological bed resources in the Voronezh region. 14

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, M.I. Katibov,
D.A. Roshchin, I.A. Shaderkin, A.V. Koryakin*

Prostate cancer screening: evaluation of clinical and economic effectiveness. 20

EXPERIMENTAL UROLOGY

*B.A. Garilevich, V.I. Kirpatovskiy,
Yu.V. Kudryavtsev, V.N. Sinyukhin*

Experimental study of the influence of the shock-wave therapy on the antibiotic delivery to the prostate. 26

ONCOUROLOGY

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, G.D. Efremov,
D.S. Mikhaylenko, I.A. Shaderkin, D.A. Voytko,
M.Yu. Prosyannikov, M.V. Grigoryeva*

The first Russian experience of using PCA3 and TMPRSS2-ERG for prostate cancer diagnosis. 30

*A.V. Zyryanov, V.N. Oschepkov, P.V. Sviridov, A.V. Baranov,
V.A. Biryukov, V.A. Korotkov, A.A. Vishninskiy, V.P. Gorelov,
R.I. Guspanov, E.O. Dadashev, K.Yu. Zabolotnov,
A.A. Zagidullin, A.V. Zaytsev, O.V. Zuev, V.Yu. Ivanov,
P.A. Karnaukh, A.V. Koryakin, O.V. Morov, A.V. Petrvoskiy,
A.V. Ponomarev, D.B. Sanin, I.I. Trachuk, A.V. Faenson,
A.S. Khalatov, R.A. Khalikov, A.D. Tsybulskiy*

Guidelines for prostate cancer treatment using the low-dosage permanent tissue radiation therapy (brachithery). Expert meeting of the Russian Brachitherapeutic Society (RBS), 4th October 2014, Moscow 37

*O.B. Loran, L.A. Sinyakova, L.V. Gundorova,
V.A. Kosov, I.V. Kosova, D.N. Kolbasov,
V.O. Zernov, A.A. Goncharov, Yu.V. Kandinova*

The level of Epstein-Barr virus antibodies in patients with bladder cancer 48

*A.A. Teplov, A.A. Gritskovich, S.S. Pyanikin,
A.E. Zotikov, Z.A. Adirkhaev, A.V. Kozhanova,
A.N. Askerova, N.N. Vetsheva, I.E. Timina,
Yu.A. Stepanova, G.G. Karmazanovskiy,
A.V. Pokrovskiy, V.A. Kubishkin*

Extracorporeal resection of the kidney in the setting of the pharmacological and cold temperature ischemia with orthotopic replantation of the vessels without ureter transaction in patients with renal cell carcinoma 52

ЭНДОУРОЛОГИЯ

Б.Г. Гулиев, А.В. Загазезhev

Отдаленные результаты эндопротезирования мочеточника . 64

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

*О.И.Аполихин, А.В.Сивков, О.В. Константинова,
П.А. Сломинский, Т.В. Тупицына, Д.Н. Калинин*

Связь одностороннего и двустороннего уролитиаза с генетическими факторами..... 68

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

Подходы к оценке литогенности мочи у пациентов с оксалатным уролитиазом..... 72

У.А. Раджабов, Т.С. Перепанова

Метафилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии..... 80

О.В. Константинова, В.А. Шадеркина

Кристаллурия при мочекаменной болезни и кальций оксалатном уролитиазе..... 84

АНДРОЛОГИЯ

А.Ю. Баблумян, А.А. Камалов

Методы первичной неинвазивной оценки нарушений функции нижних мочевыводящих путей у больных с ДГПЖ (Обзор литературы)..... 88

*А.В. Казаченко, И.А. Шадеркин, С.С. Красняк,
Е.В. Касатонova*

Дистанционное образование в андрологии: история, реальность, перспективы..... 93

*Ф.А. Акилов, А.Т. Махмудов, Ш.Ш. Шавахабов,
Д.Х. Мирхамидов*

Сравнительное исследование оригинальных опросников оценки индекса преждевременной эякуляции..... 102

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Е.В. Кульчавеня, И.А. Шадеркин, В.А. Краснов,
С.Ю. Шевченко, А.А.Баранчукова, В.А. Шадеркина*

К вопросу о причинах поздней выявляемости больных урогенитальным туберкулезом..... 108

А.В. Прохоров

Паховый гнойный фуникулит. Обзор клинических наблюдений..... 114

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

Н.Р. Акратов, Р.С. Байбиков

Однотроакарный ретроперитонеоскопический доступ в лечении дивертикула чашечки почки в детском возрасте.. 119

НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

О.Б. Лоран, А.В. Серегин, З.А. Довлатов

Результаты применения современных малоинвазивных технологий в лечении пролапса тазовых органов у женщин . 124

*Ю.А. Куприянов, Н.В. Тупикина, Г.Р. Касян,
М.Ю. Гвоздев, Б.Н. Годунов, Д.Ю. Пушкарь*

Минимально инвазивные петлевые операции у больных, страдающих недержанием мочи..... 131

ИННОВАЦИИ В УРОЛОГИИ

*И.А. Шадеркин, А.А. Цой, А.В. Сивков, В.А. Шадеркина,
М.Ю. Просянников, Д.А. Войтко, М.М. Зеленский*

mHealth – новые возможности развития телекоммуникационных технологий в здравоохранении..... 142

ENDOUROLOGY

B.G. Guliev, A.V. Zagazezhev

Long-term outcomes of ureter endoprosthesis..... 64

UROLITHIASIS

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, O.V. Konstantinova,
P.A.Slominskiy, T.V. Tupitsina, D.N. Kalinichenko*

Correlation of unilateral and bilateral urolithiasis and genetic factors..... 68

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

Approaches to the urine lithogenicity assessment in patients with oxalate urolithiasis 72

U.A. Radzhabov, T.S. Perepanova

Metaphilactics of the infectious kidney stones after percutaneous nephrolithotripsy 80

O.V. Konstantinova, V.A. Shaderkina

Crystalluria urate and calcium during oxalate urolithiasis..... 84

ANDROLOGY

A.Yu. Bablumyan, A.A. Kamalov

The primary methods of noninvasive evaluation of the lower urinary tract disorders in BPH patients (literature review) 88

*A.V. Kazachenko, I.A. Shaderkin, S.S. Krasnyak,
E.V. Kasatonova*

Distant education in andrology: history, reality, perspectives..... 93

*F.A. Akilov, A.T. Mahmudov, S.S. Shavahabov,
D.H. Mirhamidov*

Comparative study of original questionnaires in assessment of Premature Ejaculation index 102

URINARY TRACT INFECTION

*E.V. Kulchavenya, I.A. Shaderkin, V.A. Krasnov,
S.Yu. Shevchenko, A.A. Baranchukova, V.A. Shaderkina*

Remarks to the reasons of urogenital tuberculosis late detection..... 108

A.V. Prokhorov

The inguinal suppurative funiculitis. Clinical observation review..... 114

PEDIATRIC UROLOGY

N.R. Akratov, R.S. Baibikov

Single troakar retroperitoneoscopic access in kidney's calyceal diverticulum treatment in childhood 119

URINATION DISORDERS

O.B. Loran, A.V. Seregin, Z.A. Dovlatov

The clinical outcomes of the modern minimally invasive technologies in the treatment of the female pelvic organ prolaps. . 124

*Yu.A. Kupriyanov, N.V. Tupikina, G.R. Kasyan,
M.Yu. Gvozdev, B.N. Godunov, D.Yu. Pushkar*

Minimally invasive sling surgery in patients with stress urinary incontinence..... 131

INNOVATION IN UROLOGY

*I.A. Shaderkin, A.A. Tsoy, A.V. Sivkov, V.A. Shaderkina,
M.Yu. Prosyannikov, D.A. Voitko, M.M. Zelenskii*

m-Health –the new opportunities of telecommunication technologies in health care 142

Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 гг

Analysis of uronephrological morbidity and mortality in Russian Federation for 2003-2013

A.D. Kaprin, O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, N.G. Moskaleva, T.V. Solntseva, V.A. Komarova

We have performed a comparative retrospective analysis of the urological (including the oncurological) morbidity in a period of 10 years (2003-2013) according to official medical statistics. The aim was the objective investigation of the urological service in Russia and its regions. Structure of the urological diseases, oncurological diseases of the bladder, prostate and kidney, and although the associated mortality were evaluated for this period.

Substantial increase in number of patients with urological diseases (+31.6%), urolithiasis (+26.6%), kidney insufficiency (+116.9%), male infertility (+86.9%) and prostate pathology (+72.4%) was registered to the end of the evaluated period. Primary morbidity with prostate cancer has grown more than 2 times (+127.4%). Less prominent was the growth of the number of primary cases for bladder and renal cancer (+14.8% and +39.6%, correspondingly).

Prostate cancer mortality demonstrated substantial growth with +31.8% in 2013 in comparison to 2003. The positive tendency is demonstrated with regard to the early diagnosis of urological tumors at the regular prophylactic evaluations.

А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Н.Г. Москалева, Т.В. Солнцева, В.А. Комарова

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

Заболеваемость населения является потенциальной основой для планирования ресурсов здравоохранения, необходимых для удовлетворения существующей потребности населения в различных видах медицинской помощи. В 2013 году в целом по Российской Федерации зарегистрировано 161 241,5 случаев заболеваний на 100 тыс. населения. Темп прироста заболеваемости с 2003 по 2013 гг. составил 15,0% [1].

В последние годы в нашей стране особую актуальность приобрел вопрос профилактики заболеваний. Так, начиная с 2012 года, впервые за постсоветский период были включены нормативы и финансирование диспансеризации в трехлетнюю программу государственных гарантий и бесплатного оказания медицинской помощи. Изменилась технологическая база здравоохранения, позволяющая использовать при диспансеризации исследования, выявляющие на ранних стадиях серьезные заболевания, в первую очередь, нарушения системы кровообращения и онкологические, на которые приходится основная доля смертности и, особенно, преждевременной смертности в нашей стране [2]. На Минздрав, Минфин, ФОМС и глав регионов с 2015 года возложено проведение бесплатной диспансеризации детей (ежегодно) и взрослых (раз в три года). Одновременно поставлена задача обеспечить доступность высокотехнологичной медицинской по-

мощи для жителей всех регионов России.

Демографическая ситуация в нашей стране вселяет определенный оптимизм: в 2013-2014 годах отмечен естественный прирост населения. На 1 января 2014 года население России составило почти 144 миллиона человек, что на 8 миллионов больше прогноза ООН. Средняя продолжительность жизни превысила 71 год. Президент В.В. Путин считает, что в России «есть все основания уже в ближайшей перспективе увеличить среднюю продолжительность жизни до 74 лет, добиться новой качественной динамики в снижении смертности» [3]. В течение 2015 года предполагается завершить переход к страховым принципам организации здравоохранения, сформировать централизованную систему государственного контроля качества работы медицинских организаций.

Настоящее исследование продолжает публикации регулярных аналитических обзоров, посвященных сравнительному, ретроспективному анализу урологической, в том числе онкоурологической заболеваемости и охватывает десятилетний период, начиная с 2003 года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Собрана и обобщена информация по основным показателям, характеризующим урологические и онкоурологические заболевания в РФ с 2003 по 2013 годы на основании данных официальной статистики

Министерства здравоохранения РФ, отчетов региональных специализированных учреждений и федерального государственного статистического наблюдения.

Сравнительному анализу подвергнуты данные по заболеваниям мочеполовой системы, в том числе гломерулярным, тубулоинтерстициальным болезням почек, другим болезням почек и мочеточника, почечной недостаточности, мочекаменной болезни, болезням предстательной железы, мужскому бесплодию, злокачественным новообразованиям мочевого пузыря, предстательной железы и почки. Также изучены показатели смертности населения от болезней мочеполовой системы и онкоурологических заболеваний. Определены максимальные и минимальные показатели частоты встречаемости урологических заболеваний на 100 тыс. населения по федеральным округам и регионам РФ [4, 5, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Заболевания мочеполовой системы (N00-N99).

Всего в 2013 г. в РФ зарегистрировано 16 821 274 человека с заболеваниями мочеполовой системы, тогда как в 2003 г. таких больных было 12 778 551, то есть прирост их числа за 10 лет составил +31,6%. В среднем по РФ в 2013 г. показатель числа пациентов с заболеваниями мочеполовой системы на 100 тыс. всего населения составил 11 734,6, тогда как в 2003 г. он был равен 8907,9. Самого высокого значения данный показатель достиг в 2013 г. в Северо-Западном федеральном округе (13 598,6), а самого низкого – в Центральном федеральном округе (10 159,1). По регионам наибольшее число пациентов с заболеваниями мочеполовой системы на 100 тыс. всего населения зафиксировано в Ненецком автономном округе (27 308,4) и Алтайском крае (24 107,5), а наименьшее – в Ленинградской области (6 332,5) и Республике Северная Осетия – Алания (6 334,2).

Абсолютное число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом заболевания мочеполовой системы в 2013 г. составило 7 147 116, тогда как в 2003 г. таких пациентов было зарегистрировано 6 034 861. Прирост их числа составил за 10 лет +18,4%. В среднем по РФ в 2013 г. показатель числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом заболевания мочеполовой системы на 100 тыс. всего населения был равен 4 985,9, а в 2003 г. – 4 206,9 (рис. 1). Самого высокого значения данный показатель достиг в 2013 г. в Сибирском федеральном округе (5 756,2), а самого низкого – в Центральном федеральном округе (4 071,8). По регионам: наибольшие показатели числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом заболевания мочеполовой системы на 100 тыс. всего населения зафиксированы в Ненецком автономном округе (12 722,9) и Алтайском крае (12 231,4), а наименьшие – в Кабардино-Балкарской Республике (2 184,8) и Курской области (2 544,2).

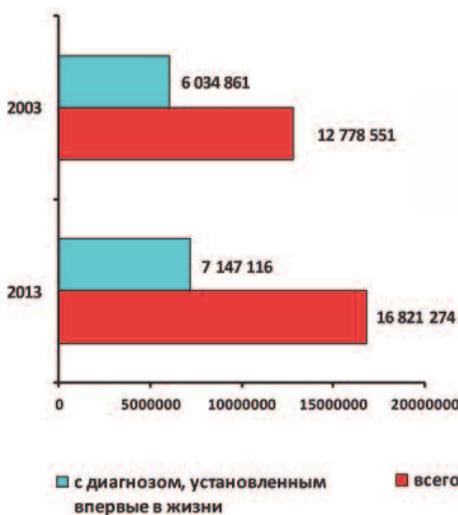


Рис. 1. Заболеваемость населения РФ болезнями мочеполовой системы в 2003 г. и в 2013 г. в абсолютных числах

Гломерулярные (N00-N08), тубулоинтерстициальные болезни почек (N10-N16) и другие болезни почки и мочеточника (N25-N29). Всего в 2013 г. в РФ зарегистрировано 2 244 609 человек с гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек и другими болез-

нями почки и мочеточника, тогда как в 2003 г. таких больных было 2 181 768, то есть прирост за 10 лет составил +2,9%. В среднем по РФ в 2013 г. показатель числа пациентов этой категории на 100 тыс. всего населения составил 1 565,9, а в 2003 г. – 1 520,9. Самого высокого значения данный показатель достиг в 2013 г. в Северо-Кавказском федеральном округе (1 999,1), а самого низкого – в Центральном федеральном округе (1 270,6). По регионам: наибольшие показатели на 100 тыс. всего населения зафиксированы в Республике Дагестан (3 061,0) и Забайкальском крае (3 028,0) а самые низкие – в Калининградской (694,9) и Ленинградской (745,3) областях.

Абсолютное число пациентов с впервые в жизни установленными диагнозами гломерулярных, тубулоинтерстициальных болезней почек и других болезней почки и мочеточника в 2013 г. составило 417 389, тогда как в 2003 г. – 404 116. Прирост за 10 лет составил +3,3%. В среднем по РФ в 2013 г. показатель числа пациентов с впервые в жизни установленными диагнозами

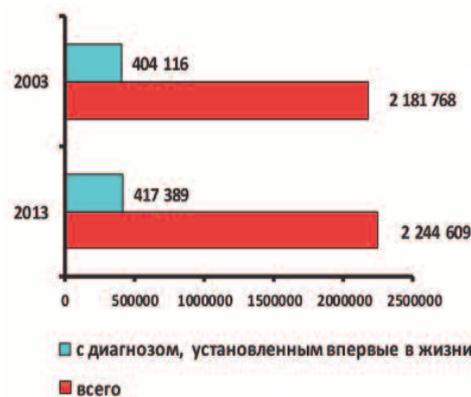


Рис. 2. Заболеваемость населения РФ гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек и другими болезнями почки и мочеточника в 2003 г. и в 2013 г. в абсолютных числах

гломерулярных, тубулоинтерстициальных болезней почек и других болезней почки и мочеточника на 100 тыс. всего населения зафиксировано в Республике Дагестан (1 110,6) и Чеченской Республике (1 078,4) а самые низкие – в Кировской (116,7) и Курской (118,8) областях.

Почечная недостаточность (N17-N19). Всего в 2013 г. в РФ зарегистрировано 63 900 человек с почечной недостаточностью, тогда как в 2003 г. таких пациентов было лишь 29 454 (рис. 3). За 10 лет прирост составил +116,9%! В среднем по РФ в 2013 г. показатель числа пациентов с почечной недостаточностью на 100 тыс. всего населения составил 44,6, тогда как в 2003 г. он равнялся 20,5. Самого высокого значения данный показатель достиг в 2013 г. в Северо-Кавказском федеральном округе (73,3), а самого низкого – в Северо-Западном федеральном округе (20,5). По регионам наибольшее число пациентов с почечной недостаточностью на 100 тыс. всего населения зафиксировано в Республике Саха – Якутия (125,6) и Чеченской Республике (105,9) а наименьшее – в Ярославской области (1,3) и Чукотском автономном округе (7,9)¹.

Абсолютное число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом почечной недостаточности в 2013 г. было равно 10 079, тогда как в 2003 г. – лишь 5 500 (рис. 3). Прирост за 10 лет составил +83,3%. В среднем по РФ в 2013 г. показатель числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом почечной недостаточности на 100 тыс. всего населения достиг 7,0, тогда как в 2003 г. он был равен 3,8. Наивысшее значение данного показателя в 2013 г. отмечено в Северо-Кавказском федеральном округе (13,3), а самое низкое – в Северо-Западном федеральном округе (2,9). По регионам наибольшее число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом почечной недостаточности на 100 тыс. всего населения зафиксировано в

Чеченской Республике (49,9) и Республике Саха – Якутия (35,5), а наименьшее – в Ярославской (0,3) и Калужской (1,0) областях¹.

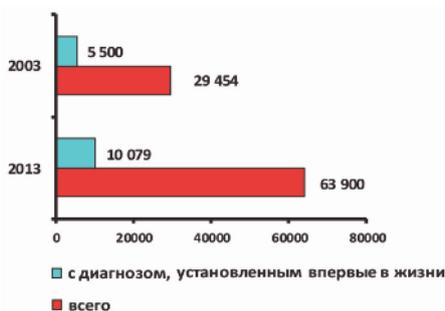


Рис. 3. Число пациентов с почечной недостаточностью в 2003 г. и в 2013 г. в абсолютных числах

Мочекаменная болезнь (N20-N23). Всего в 2013 г. в РФ зарегистрировано 805 212 человек с мочекаменной болезнью, тогда как в 2003 г. таких пациентов было 635 812, а прирост их числа за 10 лет составил +26,6% (рис. 4). В среднем по РФ в 2013 г. показатель числа пациентов с мочекаменной болезнью на 100 тыс. всего населения составил 561,7, тогда как в 2003 г. он равнялся 443,2. Самого высокого значения данный показатель достиг в 2013 г. в Дальневосточном федеральном округе (646,4), а самого низкого – в Северо-Кавказском федеральном округе (470,1). По регионам наибольшее число пациентов с мочекаменной болезнью на 100 тыс. всего населения зафиксировано в Алтайском крае (1 216,8) и Амурской области (930,6) а наименьшее – в Ленинградской области (287,9) и Республике Калмыкия (295,6).

Абсолютное число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом мочекаменной болезни в 2013 г. составило 210 119, тогда как в 2003 г. таких пациентов было зарегистрировано 178 417, а прирост их числа за 10 лет составил +17,8% (рис. 4). В среднем по РФ в 2013 г. число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом мочекаменной болезни на 100 тыс. всего населения достигло 146,6, тогда как в 2003 г. их было 124,4. Наивысшее значение в 2013 г. наблюдали в Сибирском фе-

деральном округе (178,7), а самое низкое – в Северо-Западном федеральном округе (124,2). В Алтайском крае (399,0) и Ямало-Ненецком автономном округе (285,4) отмечено наибольшее число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом мочекаменной болезни на 100 тыс. всего населения, в Кабардино-Балкарской Республике (52,9) и Республике Бурятия (72,1) – наи-

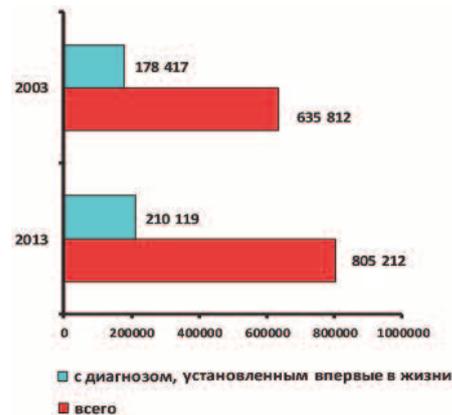


Рис. 4. Заболеваемость населения РФ мочекаменной болезнью в 2003 г. и в 2013 г. в абсолютных числах

Заболевания предстательной железы (N41). Всего в 2013 г. в РФ зарегистрировано 1 335 188 человек с заболеваниями предстательной железы, тогда как в 2003 г. таких пациентов было 774 687, прирост их числа за 10 лет составил +72,4% (рис. 5). В среднем по РФ в 2013 г. показатель числа пациентов с заболеваниями предстательной железы на 100 тыс. взрослого мужского населения составил 2 540,1, тогда как в 2003 г. он равнялся 1 510,9. Наибольшего значения данный показатель достиг в 2013 г. в Центральном федеральном округе (2 951,8), а наименьшего – в Дальневосточном федеральном округе (1 444,7). По регионам самые высокие показатели числа пациентов с заболеваниями предстательной железы на 100 тыс. взрослого мужского населения зафиксированы в г. Москве (4 823,5) и Воронежской области (4 408,9) а самые низкие – в Республике Тыва (370,5) и Еврейской автономной области (478,4).

Абсолютное число пациентов

¹ Сравнение проведено без учета отсутствующих данных по Архангельской области, Ненецкому автономному округу и Вологодской области.

с впервые в жизни установленным диагнозом заболевания предстательной железы в 2013 г. составило 276 039, тогда как в 2003 г. таких пациентов было зарегистрировано 214 815 (рис. 5). Прирост за 10 лет составил +28,5%. В среднем по РФ в 2013 г. показатель числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом заболевания предстательной железы на 100 тыс. взрослого мужского населения составил 525,1, тогда как в 2003 г. он был равен 419,0. Самого высокого значения данный показатель достиг в 2013 г. в Уральском федеральном округе (737,9), а самого низкого – в Дальневосточном федеральном округе (334,8). По регионам: самые высокие показатели на 100 тыс. взрослого мужского населения зафиксированы в Курганской области (1 182,6) и Алтайском крае (1 181,8), а самые низкие – в Еврейской автономной области (93,2) и Республике Тыва (125,3).

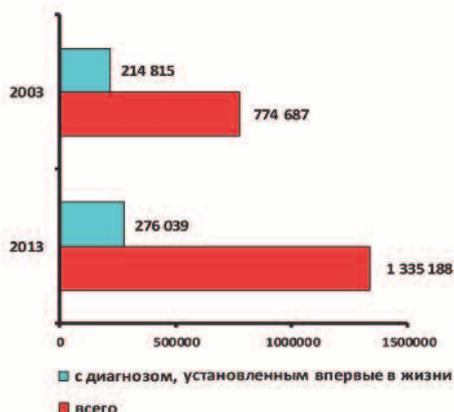


Рис. 5. Заболеваемость населения РФ болезнями предстательной железы в 2003 г. и в 2013 г. в абсолютных числах

Мужское бесплодие (N46).

Всего в 2013 г. в РФ зарегистрировано 42 326 пациентов с мужским бесплодием, тогда как в 2003 г. их было 22 647 (рис. 6). За 10 лет прирост составил +86,9%. В среднем по РФ в 2013 г. показатель числа пациентов с мужским бесплодием на 100 тыс. взрослого мужского населения составил 80,5, тогда как в 2003 г. этот показатель равнялся 44,4. Самого высокого значения данный показатель достиг в 2013 г. в Северо-Кавказском федеральном округе (350,7),

а самого низкого – в Южном федеральном округе (33,4). По регионам наибольшее число пациентов с мужским бесплодием на 100 тыс. взрослого мужского населения зафиксировано в Республике Дагестан (1 029,7) и Магаданской области (718,1) а наименьшее – в Новгородской (0,4) и Амурской (0,7) областях².

Абсолютное число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом мужского бесплодия в 2013 г. составило 15 625, тогда как в 2003 г. таких пациентов было зарегистрировано 11 151 (рис. 6). Прирост их числа за 10 лет составил +40,1%. В среднем по РФ в 2013 г. показатель числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом мужского бесплодия на 100 тыс. взрослого мужского населения достиг 29,7, тогда как в 2003 г. он был равен 21,9.



Рис. 6. Число пациентов с мужским бесплодием в РФ в 2003 г. и в 2013 г. в абсолютных числах

Наибольший показатель отмечен в 2013 г. в Северо-Кавказском феде-

ральном округе (74,0), а наименьший – в Дальневосточном федеральном округе (14,9). По регионам: самые высокие показатели числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом мужского бесплодия на 100 тыс. взрослого мужского населения зафиксированы в Магаданской (298,5) и Тюменской (280,2) областях, а самые низкие – в Смоленской (0,3), Тверской (0,4) и Новгородской (0,4) областях³.

Онкоурологическая заболеваемость.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевого пузыря в РФ в 2013 г. по сравнению с 2003 г. выросла на 15,9% – с 8,7 до 10,0 на 100 тыс. населения («грубый» показатель), а среднегодовой темп прироста составил в этот период 1,5%. Заболеваемость злокачественными новообразованиями почки в этот период выросла на 41,0% – с 10,4 до 14,6 на 100 тыс. населения, со среднегодовым темпом прироста 3,4%. Заболеваемость злокачественными новообразованиями предстательной железы за 10 лет выросла на 145,8% – с 20,8 до 47,5 на 100 тыс. населения, со среднегодовым темпом прироста 8,1%. Динамика абсолютного числа впервые в жизни установленных диагнозов злокачественного новообразования предстательной железы, мочевого пузыря и почки в РФ в 2003-2013 гг. приведена на рис. 7.

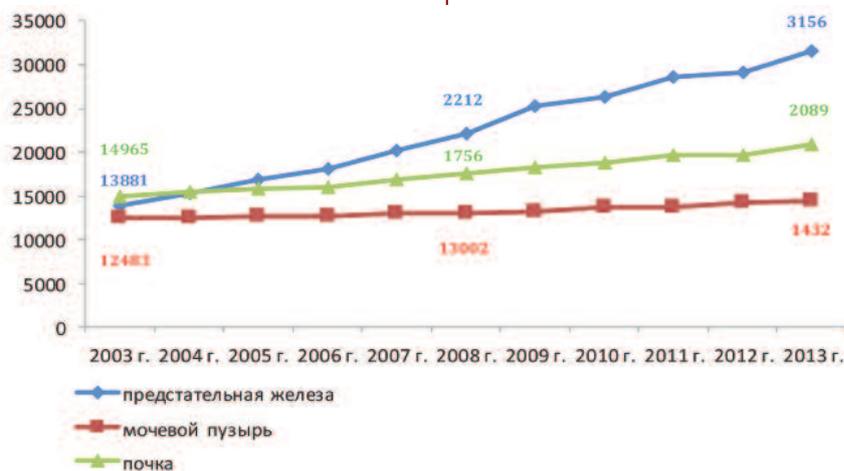


Рис. 7. Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов злокачественного новообразования предстательной железы, мочевого пузыря и почки в РФ в 2003-2013 гг

² Сравнение проведено без учёта отсутствующих данных по Ярославской области, Республике Ингушетия, Республике Алтай и Сахалинской области.

³ Сравнение проведено без учёта отсутствующих данных по Ярославской области, Республике Ингушетия, Республике Алтай, Амурской области, Сахалинской области и Чукотскому автономному округу.

В структуре онкологической заболеваемости обоих полов в 2013 г. доля злокачественных новообразований мочевого пузыря составила 2,7%, почки – 3,9%, предстательной железы – 5,9%. Среди мужского населения их доля была существенно больше: злокачественных новообразований мочевого пузыря – 4,5%, почки – 4,7%, предстательной железы – 12,9%, а среди женского населения доля онкоурологических заболеваний была отчетливо меньше и не занимала самых значимых позиций в структуре онкологической заболеваемости.

Злокачественные новообразования полового члена (С60) и яичка (С62) занимали очень незначительную долю в структуре онкологической заболеваемости: абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов злокачественного новообразования полового члена в 2013 г. равнялось 501 (в 2003 г. таких было 423), а впервые в жизни установленных диагнозов злокачественного новообразования яичка – 1409 (в 2003 г. – 1249).

Злокачественные новообразования мочевого пузыря (С67). Всего в РФ на конец 2013 г. находился на учете в онкологических учреждениях 90 491 человек с диагнозом злокачественного новообразования мочевого пузыря, что соответствует показателю 63,2 на 100 тыс. населения, тогда как в 2003 г. этот показатель равнялся 42,2. Под наблюдением 5 и более лет в 2013 г. состояло 44 722 пациента или 49,4% всех находившихся под наблюдением. В 2003 г. этот показатель составлял 44,2%. Индекс накопления контингентов в среднем по РФ в 2013 г. равнялся 7,0 (в 2003 г. 5,1), летальность – 5,9%.

Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов злокачественного новообразования мочевого пузыря в 2013 г. равнялось 14 327 (11 113 у мужчин и 3 214 у женщин), тогда как в 2003 г. таких больных было на 12,9% меньше – 12 483 (9 937 мужчин и 2 546 женщин).

В 2013 г. в РФ было взято на учет в онкологических учреждениях 12 992 пациента с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования мочевого пузыря, причем 8,6% из них были выявлены активно, тогда как в 2003 г. активно выявлено было лишь 2,8% больных. Максимальный показатель активно выявленных больных в 2013 г. отмечен в Центральном федеральном округе (13,4%), а минимальный (2,6%) – в Южном федеральном округе. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования мочевого пузыря в 2013 г. составил 67,0 лет, тогда как в 2003 г. – 66,9.

В 2013 г. зарегистрировано 13 933 случая злокачественных новообразований мочевого пузыря (без учтенных посмертно), из них морфологически подтверждено 89,5% диагнозов, тогда как в 2003 г. этот пока-

затель был существенно ниже – 79,3%. Максимальная доля морфологически подтвержденных диагнозов в 2013 г. отмечена в Центральном федеральном округе (91,1%), а минимальная (85,9%) – в Южном федеральном округе. При этом в среднем по РФ 39,3% больных имели I стадию заболевания, 30,3% – II стадию, 17,0% – III стадию, 10,3% – IV стадию, а в 3,0% случаев стадия заболевания установлена не была.

Летальность на первом году с момента установления диагноза злокачественного новообразования мочевого пузыря в среднем по РФ составила 17,9%, тогда как в 2003 г. она равнялась 26,7%. Самой высокой в 2013 г. она была в Северо-Кавказском федеральном округе (21,2%), а самой низкой (15,8%) – в Южном федеральном округе. Регионы РФ с самыми высокими и самыми низкими значениями вышеупомянутых показателей, касающихся контингентов

Таблица 1. Регионы РФ с самыми высокими и самыми низкими значениями показателей, касающихся контингентов больных со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря, состоявших в 2013 г. на учёте в онкологических учреждениях

Показатель	Регионы с самыми высокими показателями	Регионы с самыми низкими показателями
Число наблюдавшихся пациентов на 100 тыс. населения	Курская обл. – 93,2 Ростовская обл. – 91,4 Липецкая обл. – 88,0	Республика Тыва – 11,9 Республика Дагестан – 19,2 Астраханская обл. – 21,1
Доля активно выявленных больных	Пермский край – 26,4% гор. Москва – 25,3% Чукотский авт. округ – 25,0%	Орловская обл. – 0,0% Псковская обл. – 0,0% Республика Карелия – 0,0% Ростовская обл. – 0,0% Республика Адыгея – 0,0% Республика Калмыкия – 0,0% Республика Ингушетия – 0,0% Республика Чувашия – 0,0% Свердловская обл. – 0,0% Республика Тыва – 0,0% Камчатский край – 0,0% Магаданская обл. – 0,0% Еврейская авт. область – 0,0%
Индекс накопления контингентов	Республика Чечня – 13,9 Тверская обл. – 10,0 Ростовская обл. – 9,5	Астраханская обл. – 3,6 Магаданская обл. – 3,6 Мурманская обл. – 3,7 Республика Тыва – 3,7
Доля диагнозов, подтвержденных морфологически	Мурманская обл. – 100% Астраханская обл. – 100% Республика Чечня – 100% Республика Марий Эл – 100% Камчатский край – 100% Магаданская обл. – 100%	Чукотский авт. округ – 50,0% Еврейская авт. область – 54,5% Республика Кабардино-Балкария – 63,5%
Летальность на первом году с момента установления диагноза	Республика Тыва – 75,0% Республика Калмыкия – 55,6% Астраханская обл. – 34,1%	Чукотский авт. округ – 0,0% Тюменская обл. – 7,3% Ленинградская обл. – 9,3%

больных со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря, состоявших в 2013 г. на учете в онкологических учреждениях, приведены в таблице 1.

Злокачественные новообразования почки (С64). Всего на конец 2013 г. на учете в онкологических учреждениях РФ находилось 130 223 человека со злокачественными новообразованиями почки, что соответствует 90,9 на 100 тыс. населения. Под наблюдением 5 и более лет было 66 985 человек или 51,4% всех больных. Индекс накопления контингентов в среднем по РФ составил 6,9, а летальность – 5,2%.

Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов злокачественного новообразования почки в 2013 г. равнялось 20 892 (11 442 у мужчин и 9 450 у женщин), тогда как в 2003 г. таких диагнозов было на 28,4% меньше – 14 965 (8 509

мужчин и 6 456 у женщин). Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования почки в 2013 г. составил 61,7 года, а в 2003 г. – 61,0.

В 2013 г. в РФ на учет в онкологических учреждениях был поставлен 18 901 пациент с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования почки, причем 12,5% из них заболевание выявлено активно. Максимальный показатель активно выявленных случаев отмечен в Центральном федеральном округе (20,2%), а минимальный (3,9%) – в Южном федеральном округе.

В 2013 г. зарегистрировано 20 195 случаев злокачественных новообразований почки (без учтенных посмертно), из них, в среднем по РФ, морфологически подтверждено 77,0% диагнозов. Максимальная доля морфологически подтвержденных диаг-

нозов отмечена в Центральном федеральном округе (79,7%), а минимальная (69,0%) – в Южном федеральном округе. При этом, в среднем по РФ, 36,3% больных имели I стадию заболевания, 20,3% – II стадию, 19,5% – III стадию, 21,5% – IV стадию, а в 2,4% случаев стадия заболевания установлена не была.

Летальность на первом году с момента установления диагноза злокачественного новообразования почки, в среднем по РФ, составила 18,0%. Самой высокой в 2013 г. она была в Южном федеральном округе (19,9%), а самой низкой (16,0%) – в Северо-Кавказском федеральном округе⁴. Регионы РФ с самыми высокими и самыми низкими показателями, касающимися контингентов больных со злокачественными новообразованиями почки, состоявших в 2013 г. на учете в онкологических учреждениях РФ, приведены в таблице 2.

Таблица 2. Регионы РФ с самыми высокими и самыми низкими значениями показателей, касающихся контингентов больных со злокачественными новообразованиями почки, состоявших в 2013 г. на учёте в онкологических учреждениях

Показатель	Регионы с самыми высокими показателями	Регионы с самыми низкими показателями
Число наблюдавшихся пациентов на 100 тыс. населения	Камчатский край – 136,1 Республика Карелия – 132,2 Мурманская обл. – 125,1	Республика Чечня – 11,3 Республика Ингушетия – 20,4 Республика Дагестан – 24,7
Доля активно выявленных больных	Чукотский авт. округ – 61,5% гор. Москва – 41,2% Мурманская обл. – 27,8%	Воронежская обл. – 0,0% Вологодская обл. – 0,0% Псковская обл. – 0,0% Ростовская обл. – 0,0% Республика Адыгея – 0,0% Республика Калмыкия – 0,0% Республика Ингушетия – 0,0% Республика Чечня – 0,0% Республика Чувашия – 0,0% Республика Тыва – 0,0% Камчатский край – 0,0% Магаданская обл. – 0,0% Еврейская авт. область – 0,0%
Индекс накопления контингентов	Калининградская обл. – 9,4 Ямало-Ненецкий авт. округ – 8,8 Владимирская обл. – 8,6 Архангельская обл. – 8,6	Республика Чечня – 2,7 Чукотский авт. округ – 3,6 Республика Калмыкия – 4,1
Доля диагнозов, подтвержденных морфологически	Республика Чечня – 100,0% Астраханская обл. – 99,2% Республика Мордовия – 98,8%	Республика Кабардино-Балкария – 49,4% Республика Удмуртия – 52,5% Чукотский авт. округ – 53,8%
Летальность на первом году с момента установления диагноза	Курганская обл. – 32,1% Тульская обл. – 29,5% Ульяновская обл. – 28,7%	Республика Чечня – 0,0% Республика Алтай – 0,0% Чукотский авт. округ – 0,0%

Злокачественные новообразования предстательной железы (С61). Всего на конец 2013 г. в онкологических учреждениях РФ на учете находилось 148 987 мужчин со злокачественными новообразованиями предстательной железы, что соответствует показателю 104,0 на 100 тыс. населения, тогда как в 2003 г. этот показатель равнялся 34,8. Под наблюдением 5 и более лет в 2013 г. находились 51 354 пациента, что составило 34,5% всех больных, при том, что в 2003 г. их было 30,1%. Индекс накопления контингентов в среднем по РФ в 2013 г. равнялся 5,1 (в 2003 г. – 3,8), а летальность – 6,4%.

Абсолютное число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования предстательной железы в 2013 г. было равно 31 569, тогда как в 2003 г. – лишь 13 881. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования предстательной железы в 2013 г. составил 69,9 года, а в 2003 г. – 70,4 года. ■

⁴ Ряд статистических показателей, касающихся злокачественных новообразований почки, на 2003 г. отсутствуют, так как они введены в статистическую отчетную форму 35 только начиная с 2011 г.

В 2013 г. на учет в онкологических учреждениях РФ было взято 29 158 пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования предстательной железы, причем 25,0% из них были выявлены активно, тогда как в 2003 г. – лишь 6,6%. В 2013 г. максимальный показатель активно выявленных случаев рака предстательной железы отмечен в Уральском

федеральном округе (42,3%), а минимальный (10,7%) – в Дальневосточном федеральном округе.

В 2013 году зарегистрировано 31 012 случаев злокачественных новообразований предстательной железы (без учтенных посмертно), из которых морфологически подтверждено 93,9% диагнозов, тогда как в 2003 г. этот показатель равнялся 79,6%. Наибольшая доля морфологи-

чески подтвержденных диагнозов в 2013 г. отмечена в Центральном федеральном округе (95,7%), а минимальная (86,8%) – в Дальневосточном федеральном округе. В среднем по РФ 9,3% больных имели I стадию заболевания, 40,3 % – II стадию, 31,0 % – III стадию, 17,2 % – IV стадию, а в 2,3% случаев стадия заболевания установлена не была.

Летальность на первом году с момента установления диагноза злокачественного новообразования предстательной железы в среднем по РФ составила 10,3%, при том, что в 2003 г. она достигала 21,2%. Самой высокий показатель в 2013 г. отмечен в Северо-Кавказском федеральном округе (15,8%), а самый низкий (7,9%) – в Центральном федеральном округе (табл. 3).

Смертность от урологических заболеваний. Смертность от болезней органов мочеполовой системы в РФ за прошедшее десятилетие уменьшилась на 2,3% (с 8,8 умерших на 100 тыс. населения в 2003 г., до 8,6 – в 2013 г.). Число умерших в РФ от болезней мочеполовой системы в 2013 году составило 12 378 человек – 0,7% от общего количества умерших в стране [7, 8]. Детализация данных о смертности населения от болезней мочеполовой системы по причинам смерти приведена в таблице 4.

Злокачественные новообразования предстательной железы в 2013 г. обусловили 7,2% всех случаев смерти мужчин от злокачественных новообразований, заняв 4 ранговое место в структуре смертности мужчин от онкологических заболеваний. В 2013 г. по сравнению с 2003 г. у мужчин на фоне значительного снижения стандартизованного показателя смертности (минус 11,3%) от всех злокачественных новообразований зафиксирован существенный рост показателя смертности от злокачественных опухолей предстательной железы (+31,8%). Абсолютное число умерших в РФ от злокачественных новообразований предста-

Таблица 3. Регионы РФ с самыми высокими и самыми низкими значениями показателей, касающихся контингентов больных со злокачественными новообразованиями предстательной железы, состоявших в 2013 г. на учете в онкологических учреждениях

Показатель	Регионы с самыми высокими показателями	Регионы с самыми низкими показателями
Число наблюдавших пациентов на 100 тыс. населения	гор. Москва – 222,1 Пензенская обл. – 160,9 Томская обл. – 145,2	Республика Тыва – 12,9 Республика Саха (Якутия) – 15,4 Республика Ингушетия – 15,8
Доля активно выявленных больных	Омская обл. – 76,4% Тюменская обл. – 54,6% Чукотский авт. округ – 54,5%	Орловская обл. – 0,0% Республика Адыгея – 0,0% Республика Калмыкия – 0,0% Республика Ингушетия – 0,0% Республика Тыва – 0,0% Камчатский край – 0,0% Магаданская обл. – 0,0%
Индекс накопления контингентов	Республика Калмыкия – 8,6 Республика Чечня – 8,3 Вологодская обл. – 7,2 Новгородская обл. – 7,2	Еврейская авт. область – 2,4 Чукотский авт. округ – 2,6 Республика Бурятия – 2,7
Доля диагнозов, подтвержденных морфологически	Воронежская обл. – 100% Республика Северная Осетия – 100% Республика Чечня – 100,0% Республика Мордовия – 100,0% Камчатский край – 100,0%	Чукотский авт. округ – 45,5% Приморский край – 70,8% Орловская обл. – 73,1%
Летальность на первом году с момента установления диагноза	Республика Калмыкия – 32,0% Республика Кабардино-Балкария – 29,4% Республика Бурятия – 27,9%	Ямало-Ненецкий авт. округ – 0,0% Чукотский авт. округ – 0,0% гор. Москва – 4,6%

Таблица 4. Смертность населения от болезней мочеполовой системы в 2013 году

Причина смерти	Число умерших
Острый и быстро прогрессирующий нефритический синдром (острые: нефрит, гломерулонефрит, гломерулярная болезнь)	146
Хронический нефритический синдром (хронические: гломерулярная болезнь, гломерулонефрит, нефрит)	1130
Другие гломерулярные болезни (нефритический синдром, наследственная нефропатия, нефритический синдром неуточненный)	213
Острый тубулоинтерстициальный нефрит (острые: инфекционный интерстициальный нефрит, пиелит, пиелонефрит)	774
Другие тубулоинтерстициальные болезни почек	4912
Мочекаменная болезнь	1222
Другие болезни мочевыделительной системы	2932
Гиперплазия предстательной железы	728
Другие болезни половых органов	321
Болезни мочеполовой системы (всего)	12378

тельной железы в период 2003-2013 гг. ежегодно прогрессивно росло и в 2013 г. составило 11 111 человек. Динамика этого показателя на протяжении изучаемого десятилетия представлена на рисунке 8. Средний возраст умерших от злокачественных новообразований предстательной железы в 2013 г. составил 72,9 года, а в 2003 г. – 71,2 года.

Абсолютное число умерших в РФ от злокачественных новообразований мочевого пузыря в 2013 г. составило 6 561 человек (5 144 мужчины и 1 417 женщин), уменьшившись на 10,9% по сравнению с 2003 г., когда от той же причины умерло 7 365 человек. Динамика данного показателя в течение анализируемого десятилетия характеризовалась неопределенностью, с чередованием периодов роста и спадов, в целом имея тенденцию к снижению (рис. 8). Средний возраст умерших от злокачественных новообразований мочевого пузыря в 2013 г. составил 71,7 года, а в 2003 г. – 69,9 года.

Абсолютное число умерших в РФ от злокачественных новообразований почки в 2013 г. составило 8 459 человек (5 192 мужчины и 3 267 женщин), увеличившись на 7,5% по сравнению с 2003 г., когда от той же причины умерло 7 869 человек. Динамика данного показателя в течение десятилетия характеризовалась неопределенностью, с чередованием периодов роста и снижения, в целом имея тенденцию к незначительному

росту (рис. 8). Средний возраст умерших от злокачественных новообразований почки в 2013 г. составил 66,9 года, тогда как в 2003 г. он равнялся 64,4 года.

Выводы

В последние десятилетия заболеваемость населения РФ постоянно растет, что связано, с одной стороны, с ростом доли пожилого населения и более эффективным выявлением заболеваний путем внедрения новых методов диагностики и, с другой стороны – с недостаточной эффективностью системы профилактики и предотвращения заболеваний. Эта тенденция сохранилась и в 2013 году, причем анализ статистической информации позволяет констатировать следующие закономерности:

1. Общее число пациентов с заболеваниями мочеполовой системы в РФ в 2013 г. составило 16 821 274 человека или 11 734,6 больных на 100 тыс. всего населения. За десятилетие 2003-2013 гг. прирост абсолютного числа пациентов с заболеваниями мочеполовой системы составил +31,6%. Сравнимый с этим прирост (+26,6%) отмечен среди пациентов с мочекаменной болезнью, а наиболее существенный – у пациентов с заболеваниями предстательной железы (+72,4%). В сегменте гломерулярных, тубулоинтерстициальных болезней почек и других болезней почки и

мочеточника прирост был незначительным (+2,9%).

2. Число случаев мужского бесплодия в 2013 г. составило 42 326 человек, а показатель на 100 тыс. взрослого мужского населения был равен 80,5. По сравнению с 2003 г. прирост абсолютного числа пациентов с мужским бесплодием составил +86,9%.

3. Абсолютное число зарегистрированных пациентов с почечной недостаточностью в 2013 г. составило 63 900 человек, показатель числа зарегистрированных больных на 100 тыс. всего населения равнялся 44,6. По сравнению с 2003 г. число пациентов с почечной недостаточностью выросло более чем вдвое, прирост за 10 лет составил +116,9%.

4. Первичная заболеваемость злокачественными новообразованиями предстательной железы в РФ в течение 2003-2013 гг. ежегодно стабильно росла, достигнув к концу десятилетия уровня 31 569 заболевших. За 10 лет этот показатель увеличился более чем вдвое, прирост его составил +127,4%. Менее значительно росла первичная заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевого пузыря и почки, прирост ее за этот период составил соответственно +14,8% и +39,6%.

5. В 2013 г. отмечено существенное увеличение доли активно выявленных онкоурологических больных по сравнению с 2003 г. В случае злокачественных новообразований мочевого пузыря она увеличилась с 2,8% до 8,6%, при этом обращает на себя внимание, что в трех регионах РФ данный показатель в 2013 г. достиг значения 25% и выше, в то же время в 13 регионах равнялся 0,0%. При злокачественных новообразованиях предстательной железы доля активно выявленных больных выросла за указанный период с 6,6% до 25,0%, в трех регионах РФ она превысила в 2013 г. уровень 50%, а в 7 регионах равнялась 0,0%. Доля морфологически подтвержденных диагнозов злокачественных новообразований также выросла: при



Рис. 8. Абсолютное число умерших от злокачественных новообразований предстательной железы, мочевого пузыря и почки в РФ в 2003-2013 гг

злокачественных образованиях мочевого пузыря с 79,3% в 2003 г. до 89,5% в 2013 г., причем в 6 регионах РФ она достигла уровня 100%, а при злокачественных образованиях предстательной железы – соответственно с 79,6% до 93,9%, достигнув уровня 100% в 5-ти регионах РФ.

6. В 2013 г. по сравнению с 2003 г. у мужчин на фоне значительного снижения стандартизованного показателя смертности (минус 11,3%) от всех злокачественных новообразо-

ваний зафиксирован существенный рост показателя смертности от злокачественных опухолей предстательной железы (+31,8%). Абсолютное число умерших в РФ от злокачественных новообразований предстательной железы ежегодно прогрессивно росло и в 2013 г. составило 11 111 человек. Абсолютное число умерших от злокачественных новообразований почки в 2013 г. составило 8 459 человек, увеличившись по сравнению с 2003 г. на 7,5%. Абсолютное число умерших от

злокачественных новообразований мочевого пузыря в 2013 г. составило 6 561 человек, уменьшившись на 10,9% по сравнению с 2003 г.

7. В период 2003-2013 гг. несколько повысился средний возраст умерших от злокачественных новообразований предстательной железы (с 71,2 до 72,9 года), злокачественных новообразований мочевого пузыря (с 69,9 до 71,7 года) и злокачественных новообразований почки (с 64,4 до 66,9 года). ■

Резюме:

Проведен сравнительный ретроспективный анализ урологической, в том числе онкоурологической заболеваемости за период времени с 2003 по 2013 год по данным официальной медицинской статистики с целью получения объективной информации о состоянии урологической заболеваемости в РФ и ее регионах. Изучалась распространенность заболеваний мочеполовой системы, злокачественных новообразований мочевого пузыря, предстательной железы и почек в России в динамике с 2003 по 2013 годы, а также показатели смертности населения от болезней мочеполовой системы и онкоурологических заболеваний.

Результаты исследования показали, что за десятилетний период времени имел место существенный прирост абсолютного числа пациентов с заболеваниями мочеполовой системы (+31,6%), мочекаменной болезнью (+26,6%), с почечной недостаточностью (+116,9%), с мужским бесплодием (+86,9%), с заболеваниями предстательной железы (+72,4%), Первичная заболеваемость злокачественными новообразованиями предстательной железы в РФ в течение десятилетия увеличилась более чем вдвое, и прирост ее составил +127,4%. Менее значительно выросла первичная заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевого пузыря и почки, прирост ее за этот период составил соответственно +14,8% и +39,6%.

В 2013 г. по сравнению с 2003 г. у мужчин фиксируется существенный рост показателя смертности от злокачественных опухолей предстательной железы (+31,8%). Отмечается позитивная тенденция к повышению выявляемости онкоуропатологии при профосмотрах.

Ключевые слова: урологическая заболеваемость, онкоурологическая заболеваемость, смертность, Россия, эпидемиология.

Key words: urological morbidity, oncurological mortality, Russia, epidemiology.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2013 год (электронная версия. // URL: <http://psychiatr.ru/download/1802?view=1&name=Доклад+на+22+мая+о+состоянии++здравоохранения+в+субъектах+РФ.pdf>)
2. Сообщение Ольги Голодец об итогах диспансеризации населения в 2014 году на совещании с вице-премьерами от 16 февраля 2015 года (электронная версия). // URL: <http://government.ru>
3. Послание Президента Федеральному Собранию на 2015 год от 4 декабря 2014 года, Москва, Кремль (электронная версия). // URL: www.kremlin.ru
4. Статистическая информация. Заболеваемость всего населения России в 2013 (2).rar – RAR архив (электронная версия МЗ РФ, Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения, ФГБУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. // URL: <http://www.rosminzdrav.ru>.
5. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена фи-лиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015. 250 с.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. [Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 235 с.
7. Аполихин О.И., Какорина Е.П., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Комарова В.А. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. // Урология. 2008. N 3. С. 3 – 9.
8. Бюллетень «Естественное движение населения Российской Федерации – 2013 г.» Федеральной службы государственной статистики (электронная версия). // URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics.

*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

Формирование долгосрочной модели реструктуризации коечного фонда по профилю «Урология» на примере Воронежской области

Developing of the long-term model for restructuring of the urological bed resources in the Voronezh region

E.E. Obraztsova, V.M. Ivanov, O.V. Zolotukhin, I.A. Shaderkin, Yu.A. Anosova, Yu.Yu. Madikin, M.V. Kochetov

The analysis of the new format of the urological service in Voronezh region is presented in this article. The problems in the realization of the regional target program "Urology" (part of the program "Healthcare development in the Voronezh district 2011-2015") are referred. The possible ways of further optimization of urological service are listed, given the revealed shortages.

The analysis of the factual hospital bed and physician resources in the urological profile was analyzed according to the region districts and hospitals. The estimated corrected bed and physician resources led to correction of the factual parameters, the improved model is presented.

The proposed organization model of the urological departments in the three-levels concept of the healthcare organization, corrected for the Voronezh region peculiarities (given network of the hospital of different capacity, transport infrastructure, historically existing reference flow of the patients, personnel capacities, equipment), would allow the optimization of the work of present facilities and targeted equipment of the certain sub-division in case of adequate functioning.

Standardized program method for the model development of the regional network of healthcare facilities could be applied by the healthcare regulators in every region and in every specialty.

Е.Е. Образцова¹, В.М. Иванов², О.В. Золотухин³, И.А. Шадеркин⁴, Ю.А. Аносова³, Ю.Ю. Мадыкин³, М.В. Кочетов³

¹Департамент здравоохранения Воронежской области

²БУЗ ВО «Бобровская Районная больница», Бобров, Воронежская область

³ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

⁴НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

В Воронежской области за последние 5 лет в организации урологической службы произошло множество изменений, виден четкий положительный результат работы программы «Урология». На этом фоне мы видим дополнительные возможные способы дальнейшей оптимизации урологической службы и возможные пути решения проблем, с которыми приходится сталкиваться организаторам здравоохранения, урологам и пациентам.

Система планирования и функционирования сети лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) основывается на показателях заболеваемости населения и определении потребности в медицинской помощи. Показатели заболеваемости изучаются по фактической обрабатываемости за медицинской помощью, по данным статистической отчетности ЛПУ, а также путем постановки специальных научных исследований [1].

С 2010 года издан ряд приказов департамента здравоохранения Воронежской области, что привносит некоторые изменения в структуру урологической службы на территории Воронежской области [2].

В 2010 году ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России совместно с Правительством Воронежской области разработал областную це-

левую программу «Урология», которая вошла в программу «Развитие здравоохранения Воронежской области на 2011-2015 годы» [3].

Суть программы заключается в организации медицинской урологической помощи согласно принципам профилактики, стандартизации, организации контроля качества медицинской помощи, оптимизации затрат государства на здравоохранение. Основными целями подпрограммы являются: снижение заболеваемости, осложнений и инвалидизации больных урологического профиля, улучшение качества и доступности урологической помощи населению области [4, 5].

Для успешного решения поставленных задач вся медицинская помощь пациентам с урологическими заболеваниями была разбита на этапы (уровни):

1. первичное звено;
2. Межрайонный урологический центр (МУЦ): Аннинский, Лискинский, Россошанский, Новохоперский, Правобережный, Левобережный, Воронежская областная клиническая больница №1 (ВОКБ №1);
3. региональный урологический центр (БУЗ ВО ВОКБ №1);
4. центр оказания высокотехнологической медицинской помощи (ВМП) – экспертный центр оценки качества оказания урологической помощи в регионе (ФГБУ «НИИ уроло-

гии» Минздрава России, г. Москва).

Реализация программы проходила на примере самого распространенного заболевания мужчин старшей возрастной группы – доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Для каждого этапа сформированы стандарты требований к помещению, оснащению, оказанию диагностической, лечебной медицинской помощи и к медицинским кадрам. При создании стандартов была учтена мировая практика и соблюдены все ныне действующие в России законодательные документы.

Проведена реорганизация урологической службы в Воронежской области, включающая создание 7 межрайонных урологических центров. На базе БУЗ ВО ВОКБ №1 (в дальнейшем, ВОКБ №1) создан региональный урологический центр, в котором на сегодняшний день оказывается практически полный спектр высокотехнологичной помощи по разделу урология и онкология в части касающейся онкоурологии.

С 2013 г. осуществлен переход на трехлетний плановый период и введен новый планово-нормативный показатель — «обращения по поводу заболевания». Утверждаемая Правительством РФ Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи определяет величину указанных показателей в расчете на 1000 населения и финансовые нормативы по видам помощи [4, 6, 7].

Дифференциация показателей по профилям коек и врачебным специальностям, а также по возрастному составу населения (кроме скорой медицинской помощи): взрослые (от 18 лет и старше) и дети (0-17 лет), представлена в Методических рекомендациях по порядку формирования и экономического обоснования территориальных программ, оформляемых в последние

годы в виде информационных писем Минздравсоцразвития, Минздрава России (в дальнейшем – информационные письма). На основании этих документов и удельного веса взрослых и детей в структуре населения региона в каждой территории разрабатываются планово-нормативные и финансовые показатели [8, 9].

В рамках этой системы в регионах происходит планирование объемов помощи и соответствующей этим объемам сети лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ). При этом актуальными и нерешенными остаются вопросы адаптации данных документов к местным условиям, распределения пациентов по уровням и этапам оказания медицинской помощи с учетом современного разграничения полномочий органов власти и необходимости обеспечения населения территории всеми видами доступной и качественной медицинской помощи в соответствии с порядком и стандартами ее оказания.

Рассматривая систему организации стационарной помощи сельскому населению, можно выделить ряд проблем, включая такие, как низкий показатель полноты догоспитального обследования; несвоевременность госпитализаций, особенно в областные ЛПУ; тенденция к росту числа самостоятельных обращений сельских жителей в городские и областные, в том числе специализированные, стационары; высокий и нарастающий уровень экстренных госпитализаций; значительный удельный вес необоснованных госпитализаций. Фактическое состояние сельских стационаров I и II уровней не в полной мере соответствует предъявляемым требованиям ни по мощности, ни по материально-техническому оснащению, ни по составу и квалификации кадров и специализации коечного фонда. Специализированная стационарная помощь все больше смещается в областные и республиканские учреждения.

В 2014 году О.И. Аполихин и

соавт. провели анализ работы программы в отношении выявления и лечения больных ДГПЖ в Воронежской области, проследив явную динамику результатов в сторону значительного улучшения выявляемости и результатов лечения заболевания [10]. Авторы работы показали, что значительно улучшилась выявляемость заболевания на ранних стадиях, о чем свидетельствует уменьшение частоты острой задержки мочеиспускания с 23,7% до 2,5%, уменьшилась доля случаев оперативного лечения с 11,7 до 6,8%. Кроме того, увеличение доли малоинвазивных операций с 30 до 51% свидетельствует в пользу уменьшения доли запущенных и осложненных форм заболевания.

В ходе реализации большинства новых программ и систем в течение первых лет выявляются недостатки, которые возможно выявить только в ходе работы системы и только после получения первых результатов ее работы. Так, в случае нового формата работы урологической службы Воронежской области были выявлены некоторые недостатки. Например, транспортная сеть области имеет особенности, связанные с прохождением трассы федерального уровня М4. Территориальное расположение некоторых созданных межрайонных урологических центров не учитывает особенностей транспортной сети, направления трасс федерального значения, наличия рейсового автобусного сообщения, а также наличия исторических потоков пациентов из одного районного центра в другой.

В Воронежской области за последние 5 лет в организации урологической службы произошло множество изменений, мы видим четкий положительный результат работы программы «Урология». На этом фоне мы видим дополнительные возможные пути дальнейшей оптимизации урологической службы и возможные пути решения проблем, с которыми приходится сталкиваться организаторам

здравоохранения, урологам и пациентам.

Согласно письму Минздрава России от 08.11.2013 N 11-9/10/2-8309 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов», по профилю уроло-

гия (детская урология-андрология) рекомендуемый уровень госпитализации (число госпитализаций на 1000 жителей в год) для взрослого населения составил 3,8 [11]. Средняя длительность пребывания одного урологического больного в стационаре 9,2 дней.

Согласно указанным нормативам, возможно провести расчет [12] планового оборота койки в году (F)

по формуле:

$$F = \frac{365 - t_1}{T + t_0}$$

где:

t_1 — среднее время простоя койки на ремонт (10—15 дней);

t_0 — простой койки в связи с оборотом, т.е. время, необходимое для санации койки после выписки больного;

T — средняя длительность пребывания больного на койке.

Таким образом, расчет планового оборота койки по профилю урология следующий:

$$(365-10) : (9,2+1) = 34,8$$

В последующем, используя расчетные значения планового оборота койки, необходимо определить планово-нормативное число коек (K) на 10 тыс. населения по формуле:

$$K = \frac{A \times 10}{365-10-(t \times F)}$$

где:

A — число койко-дней на 1000 населения;

t — время простоя койки в связи с ее оборотом;

F — оборот койки в году.

Для урологических больных расчет планово-нормативного числа коек:

$$38,95 \times 10 : (365 - 10 - 1 \times 34,8) = 1,2.$$

Плановое количество урологических коек по Воронежской области отражено в таблице 1 (из расчета, что планово-нормативное число коек на 10 тысяч населения по профилю урология составляет 1,2).

Следовательно, для обеспечения населения Воронежской области урологической помощью необходимо 279 коек.

Распределение коечного фонда по области таково, что некоторые районы нуждаются в малом количестве коек. Например, в Репьевском районе с населением 15,8 тысяч человек, количество коек для оказания урологической помощи населению, составляет 1,89, с учетом учреждений III уровня еще меньше. Выделение урологических коек в районах с небольшой численностью

Таблица 1. Плановое количество урологических коек по Воронежской области

Наименование территории	Население, тыс. чел.	Планово-нормативное число коек	С учетом учреждений III уровня
Воронежская область	2329	279,48	279,48
Городской округ - город Воронеж	1014,6	121,752	109,5768
Борисоглебский городской округ	76,1	9,132	8,2188
Городской округ - город Нововоронеж	31,7	3,804	3,4236
районы:			
Аннинский	42,1	5,052	4,5468
Бобровский	47,7	5,724	5,1516
Богучарский	36	4,32	3,888
Бутурлиновский	49	5,88	5,292
Верхнемамонский	20,3	2,436	2,1924
Верхнехавский	24,8	2,976	2,6784
Воробьевский	17,5	2,1	1,89
Грибановский	31,4	3,768	3,3912
Калачеевский	54,4	6,528	5,8752
Каменский	19,1	2,292	2,0628
Кантемировский	35,4	4,248	3,8232
Каширский	56,4	6,768	6,0912
Лискинский	102,4	12,288	11,0592
Нижедевицкий	19,4	2,328	2,0952
Новоусманский	77,3	9,276	8,3484
Новохоперский	39,3	4,716	4,2444
Ольховатский	23,6	2,832	2,5488
Острогожский	59	7,08	6,372
Павловский	56,3	6,756	6,0804
Панинский	26,8	3,216	2,8944
Петропавловский	18,5	2,22	1,998
Поворинский	33,1	3,972	3,5748
Подгоренский	25,7	3,084	2,7756
Рамонский	32,2	3,864	3,4776
Репьевский	15,8	1,896	1,7064
Россошанский	93,4	11,208	10,0872
Семилукский	66,7	8,004	7,2036
Таловский	40,5	4,86	4,374
Терновский	20,4	2,448	2,2032
Хохольский	29,6	3,552	3,1968
Эртильский	24,2	2,904	2,6136
ИТОГО по Воронежской области	2329	279,48	279,48

Таблица 2. Распределение коечного фонда по профилю урология в Воронежской области (по факту)

Наименование территории	Фактическое кол-во коек
Воронежская область	345
БУЗ ВО ВОКБ №1	55
Город Воронеж	180
Аннинский район	20
Лискинский район	25
Новохоперский район	20
Семилукский район	8
Павловский район	12
Россошанский район	25

Таблица 3. Предложенная структура урологической службы (модель)

Территории, относящиеся к МУЦ	Население, тыс. чел.	Расчетные койки	Фактическое кол-во коек	Модель структуры коечного фонда
МУЦ	242,4	26	40	20
Борисоглебский	76,1			
Грибановский	31,4			
Новохоперский	39,3		20	
Поворинский	33,1			
Аннинский	42,1	20	20	
Терновский	20,4			
МУЦ	256,5	28	12	20
Бутурлиновский	49,0			
Верхнемамонский	20,3			
Воробьевский	17,5			
Калачеевский	54,4			
Павловский	56,3		12	
Петропавловский	18,5			
Таловский	40,5			
МУЦ	259,9	28	25	20
Бобровский	47,7			
Каменский	19,1			
Лискинский	102,4		25	
Острогожский	59,0			
Нововоронежский	31,7			
МУЦ	214,1	23	22	20
Богучарский	36,0			
Кантемировский	35,4			
Ольховатский	23,6			
Подгоренский	25,7			
Россошанский	93,4		22	
Правобережный МУЦ, левобережный МУЦ	1014,6	110	180	130
г. Воронеж	1014,6	110	180	130
МУЦ ВОКБ №1	373,2	68	63	70
Нижедевицкий	19,4			
Семилукский	66,7		8	
Хохольский	29,6			
Рамонский	32,2			
Верхнехавский	24,8			
Новоусманский	77,3			
Панинский	26,8			
Репьевский	15,8			
Каширский	56,4			
Эртильский	24,2			
г. Воронеж	1014,6		180	130
ВОКБ №1	373,2*	68*	55	70
ИТОГО	2329,0	279	345	280

* - показатель по БУЗ ВО ВОКБ №1 в таблице рассчитан по населению прикрепленных районов (Нижедевицкий, Семилукский, Хохольский, Рамонский, Верхнехавский, Новоусманский, Панинский, Репьевский, Каширский, Эртильский).

населения не оправдано.

Распределение коечного фонда по профилю урология в Воронежской области на сегодняшний день представлено в таблице 2.

В Воронежской области созданы следующие межрайонные урологические центры (МУЦ): Аннинский, Лискинский, Россошанский, Новохоперский, Правобережный, Левобережный и МУЦ ВОКБ №1.

Для ликвидации существующих проблем и дальнейшей оптимизации в области предложена структура урологической службы, представленная в таблице 3.

Из таблицы 3 следует, что на территории Воронежской области целесообразна работа 7 межрайонных урологических центров (МУЦ). Кроме того, в урологическом отделении ВОКБ №1 будет оказываться специализированная, в том числе высокотехнологичная помощь урологическим больным (учреждение регионального уровня).

Для верного расчета урологических коек в ВОКБ №1 (как учреждения 3-го уровня оказания медицинской помощи) необходимо учитывать количество коек для населения прикрепленных районов области (373,2 тыс.) и 10% коечного фонда оставшихся районов области. Следовательно, расчетное количество коек в ВОКБ №1 составляет 68 (табл. 3).

С учетом имеющихся факторов и планируемой структуры сети МУЦ в Воронежской области, произведена коррекция, результаты которой представлены в таблице 4.

Для расчета врачебных кадров необходимо руководствоваться письмом Минздрава России от 08.11.2013 N 11-9/10/2-8309 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов» (табл. 5).

Согласно приведенным нормативам, в случае работы

урологического отделения на 20оек (межрайонные урологические центры, расположенные в районах области), необходима следующая модель штатного врачебного состава: 0,5 ставки заведующего отделением, 1,5 ставки врача-уролога.

Расчет штатного расписания врачей-урологов и заведующих отделениями представлен в таблице 6.

В настоящее время в Воронежской области фактически 56 ставок врачей-урологов. Из таблицы 6 следует, что возможно сократить 7 врачебных ставок с учетом оптимизации

урологической службы.

Обязательным условием эффективной работы предложенной модели является адекватная работа поликлинического звена и амбулаторных урологических центров. Модернизация стационарного звена урологической помощи невозможна без реорганизации, адекватной работы и четкой преемственности амбулаторно-поликлинического звена. Кроме того, амбулаторные урологические центры, созданные и работающие в Воронеже, на сегодняшний день не берут на себя тот объем диагностической и лечебной по-

мощи, который планировался при их создании. Поликлиническое звено также не готово принять на себя огромный пласт урологической помощи, который теоретически возможно было бы перенести из стационаров в амбулаторное звено в случае адекватной работы последнего. Расчетная модель сети урологической службы представлена в таблице 7.

На сегодняшний день в Воронежской области 345оек урологического профиля. По предложенной модели оптимизации урологической службы предлагается сократить коечный фонд по области в целом до 280оек (на 65оек). Предложенная модель подразумевает сокращение врачебных ставок в стационарах области с 56 до 49.

Программное моделирование производится в соответствии с действующим законодательством (порядками оказания медицинской помощи) и нормативами.

Предлагаемая модель организации сети отделений урологии в условиях реализации трехуровневой концепции организации медицинской помощи, скорректированная под особенности (имеющейся сети и мощности медицинских организаций, транспортной инфраструктуры, исторически сложившихся потоков пациентов, наличия медицинских кадров, оснащенности подразделений) региона – Воронежской области, позволит оптимизировать имеющиеся мощности подведомственных медицинских организаций и производить целевое оснащение определенных подразделений в случае адекватной работы амбулаторно-поликлинического звена.

Стандартизированная программная методика разработки модели организации сети межрайонных подразделений имеет прикладное значение и может применяться исполнительными органами государственной власти в сфере здравоохранения любого региона по каждому профилю оказания медицинской помощи. ■

Таблица 4. Расчетная модель сети по профилю «Урология»

Коечный фонд	Районы области	Город			ВОКБ №1	Итого
	4 МУЦ	БСМП №1	БСМП №10	БСМП №8		
Койки для обеспечения работы МУЦ	80	30	30	30	40	200
Койки для оказания помощи по экстренной госпитализации	0	20	20	10	0	50
Койки III уровня	0	0	0	0	30	30
ИТОГО	80	50	50	30	70	280

Таблица 5. Рекомендуемые штатные нормативы урологического отделения

№ п/п	Наименование должностей	Количество должностей
1.	Заведующий отделением – врач-уролог	1 на 30оек
2.	Врач-уролог	1 на 15оек

Таблица 6. Ставки врачей-ординаторов и заведующих отделениями

Штаты:	Районы области, 4 МУЦ	БСМП №1	БСМП №10	БСМП №8	БСМП №8	Итого
Ставки з/о освобожденного	0	1	1	1	1	4
Ставки з/о неосвобожденного	2	0	0	0	0	2
Ставки врачей-урологов для работы в день	6	3,25	3,25	2	4,5	19
Ставки дежурентов (дежурство в пассив)	0	3,5	3,5	3,5	3,5	14
Количество активных дежурств в месяц	0	24	24	12	0	60
Ставки дежурентов для оказания экстренной помощи	0	4	4	2	0	10
ИТОГО, ставок врачей	8	11,75	11,75	8,5	9	49

Таблица 7. Расчетная модель сети по профилю урология

Показатели	Рекомендуемое	Планируемое	Фактическое
Количествооек, всего	279	280	345
Количествооек в муниципальных районах	105	80	105
Количество МУЦ	7	7	8
Кадры/ставки	42,4	49,0	56,0

Резюме:

В статье представлен анализ нового формата работы урологической службы Воронежской области за последние 5 лет. Рассматриваются проблемы, возникшие на пути реализации областной целевой программы «Урология», которая вошла в программу «Развитие здравоохранения Воронежской области на 2011–2015 годы». Приводятся дополнительные возможные пути дальнейшей оптимизации урологической службы на основании выявленных недостатков в работе урологической службы.

Представлен анализ фактического коечного фонда и врачебных ставок по профилю урология в Воронежской области по районам области и лечебным учреждениям. На основании расчетного коечного фонда и врачебных ставок проведена коррекция вышеуказанных фактических показателей и представлена измененная модель урологической службы Воронежской области.

Предлагаемая модель организации сети отделений урологии в условиях реализации трехуровневой концепции организации медицинской помощи, скорректированная под особенности (имеющейся сети и мощности медицинских организаций, транспортной инфраструктуры, исторически сложившихся потоков пациентов, наличия медицинских кадров, оснащенности подразделений) региона – Воронежской области, позволит оптимизировать имеющиеся мощности подведомственных медицинских организаций и производить целевое оснащение определенных подразделений в случае адекватной работы амбулаторно-поликлинического звена.

Стандартизированная программная методика разработки модели организации сети межрайонных подразделений имеет прикладное значение и может применяться исполнительными органами государственной власти в сфере здравоохранения любого региона по каждому профилю оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: урологическая служба, коечный фонд, стандартизация, межрайонный урологический центр, реорганизация.

Key words: urological service, bed resources, standardization, interdistrict urologic center, reorganization.

ЛИТЕРАТУРА

1. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Воронежской области (Воронежстат) // URL: voronezhstat.gks.ru.
2. Сайт «Реализация областной целевой программы «Развитие здравоохранения Воронежской области на 2011–2015 годы» подпрограммы «Урология» в БУЗ ВОВОКБ №1». // URL: <http://www.oblzdrav.vrn.ru>
3. Сайт «Развитие здравоохранения Воронежской области на 2011 – 2015 годы» [Электронный ресурс]. // URL: <http://доступное-здравоохранение.рф>
4. Аполихин О.И., Сивков А.В., Катибов М.И., Щукин А.В., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю. Программа «Урология» – комплексный подход к модернизации здравоохранения на примере Воронежской области. // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. N 2. С. 4–10.
5. Департамент здравоохранения Воронежской области, ФГУ «НИИ урологии» Минздрава РФ, ВГМА им. Н.Н. Бурденко, БУЗ ВО «Воронежская ОКБ» №1, «Этапы оказания медицинской помощи пациентам с ДГПЖ». Методическое письмо. Воронеж, 2012.
6. Постановление Правительства Российской Федерации от 28.11.2014 № 1273, Москва, «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 гг.».
7. Постановление Правительства Воронежской области «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов на территории Воронежской области» №1165 от 25.12.2013г. // URL: <http://base.consultant.ru/regbase/cgi/online.cgi?req=doc;base=RLAW181;n=57510>
8. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17 мая 2012г. N555н «Об утверждении номенклатуры коечного фонда по профилям медицинской помощи». // URL: <http://www.rg.ru/2012/06/13/koechnyjfond-dok.html>
9. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «урология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 907н. // URL: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5482-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012-g-n-907n>
10. Аполихин О.И., Шадеркин И.А., Щукин А.В., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Кочетов М.В., Аносова Ю.А. Ранняя диагностика доброкачественной гиперплазии предстательной железы как фактор снижения третичной профилактики. // Вестник новых медицинских технологий. 2014ю Т. 8, N 1. URL: <http://naukaru.ru/journal/article/view/6530/>
11. Письмо Минздрава России от 08.11.2013 N 11-9/10/2-8309 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов». // URL: <http://www.tfoms.ru/other/structoms/SubDoc/PrikazMZRF/>
12. Шипова В. М. [Под ред. Р.У. Хабриева]. Современные подходы к планированию и развитию сети медицинских организаций. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 136 с.

Скрининг рака предстательной железы: оценка с позиции клинико-экономической эффективности

Prostate cancer screening: evaluation of clinical and economic effectiveness

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov,
M.I. Katibov, D.A. Roshchin,
I.A. Shadernin, A.V. Koryakin*

Economical efficacy of the prostate cancer screening in the Russian Federation was estimated using the modeling of three healthcare systems based on the official statistical data and the modern evidence from the major publications. Three following models of healthcare were selected for analysis: 1) absence of prostate cancer screening; 2) total screening of prostate cancer with the use of prostate-specific antigen (PSA); 3) selective prostate cancer screening (without total use of PSA) – detection of the men at the high risk of the prostate cancer using the questionnaires and their further evaluation. Efficacy of these approaches was estimated as for the costs of 1 year of saved life in a patient with prostate cancer. Our results show that the most effective according to the mentioned criterion was the variant of selective screening, where the costs for one year of life of the ill patients were 9832 rubles. For total screening the costs were 10470 rubles, for the absence of screening – 47680 rubles. Moreover it was shown that selective screening could lead to the decrease in the identification of clinically insignificant prostate cancer and therefore 2-times lower absolute costs in comparison with total screening. The results obtained point at the perspective of the wide of the selective prostate cancer screening.

*О.И. Аполихин, А.В. Сивков, М.И. Катибов, Д.А. Рошин,
И.А. Шадеркин, А.В. Корякин*

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

Скрининг представляет собой массовое обследование лиц, не считающих себя больными, для выявления скрыто протекающего заболевания или факторов его риска [1]. Скрининг рака предстательной железы (РПЖ), как и многих других заболеваний, является предметом широкой дискуссии. Применение скрининга РПЖ может давать как преимущества, так и побочные эффекты для его участников. Скрининг РПЖ, с одной стороны, может привести к снижению частоты метастатических случаев заболевания и смертности от него, с другой стороны – к увеличению ненужных исследований из-за недостаточной чувствительности и специфичности используемого для этой цели онкомаркера – простатического специфического антигена (ПСА), а также к выявлению большого числа клинически незначимого РПЖ и повышению частоты применения агрессивных форм лечения с присущими им побочными эффектами [2]. В связи с различными методологическими подходами к проведению скрининга (формирование выборки обследуемых лиц, возраст мужчин для начала скрининга, пороговое значение уровня ПСА, периодичность проведения повторных исследований, дополнительное использование к тесту ПСА пальцевого ректального исследования и т.д.) были получены противоречивые результаты. Например, в исследовании PLCO, которое проводили в США с включением 76 685 мужчин в

возрасте 55-74 лет, после 13-летнего наблюдения пришли к заключению, что скрининг не обеспечивает снижение смертности от РПЖ [3]. Наоборот, в другом крупнейшем исследовании ERSPC, которое проводили на территории восьми европейских стран с участием 182 160 мужчин в возрасте 50-74 лет (основная возрастная группа 55-69 лет включала 162 388 человек), получены результаты, свидетельствующие об эффективности скрининга. По данным ERSPC, скрининг РПЖ при медиане наблюдения 11 лет приводит к сокращению смертности от данного заболевания на 21%, а с коррекцией на несоблюдение условий скрининга – на 29% [4]. Более того, уточненные данные ERSPC показали, что после 13 лет наблюдений влияние на уменьшение смертности от РПЖ становится более выраженным, чем после 9 и 11 лет наблюдений [5].

Отмеченные обстоятельства привели к тому, что к настоящему времени не достигнут консенсус среди специалистов относительно целесообразности применения скрининговых программ. Поэтому с учетом отсутствия единой позиции в профессиональной среде по данному вопросу актуальным представляется применение нового критерия для оценки эффективности скрининга РПЖ. В качестве такового нами использован клинико-экономический анализ, представляющий собой универсальный инструмент для сравнения альтернативных медицинских подходов по соотношению затрат к полученным результатам [6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сравнивали три возможных варианта сценариев выявления РПЖ: 1) отсутствие скрининга РПЖ; 2) тотальный скрининг РПЖ (первичное использование теста ПСА у всех подлежащих скринингу мужчин); 3) селективный скрининг РПЖ (анкетирование всех подлежащих скринингу мужчин для выявления группы повышенного риска РПЖ с дальнейшим исследованием ПСА и проведением другого специального обследования только у данной группы). Клинико-экономический анализ результатов каждого варианта проводили с помощью метода «затраты-эффективность», предполагающего оценку эффективности модели в соответствии с формулой: $K_{эф} = Z/E$, где $K_{эф}$ – коэффициент эффективности (отражает расходы, приходящиеся на один год сохраненной жизни больных РПЖ); Z – сумма прямых затрат на диагностику и лечение РПЖ; E – эффект модели (количество сохраненных лет жизни больных РПЖ).

Прямые затраты включали затраты на основные методы диагностики, стадирования и лечения РПЖ: исследование ПСА, осмотр уролога, биопсию предстательной железы, ультразвуковое исследование (УЗИ) предстательной железы и мочевого пузыря, магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза, остеосцинтиграфию и лечение в зависимости от стадии РПЖ. С целью унификации расчетов в нашем исследовании допущено, что все указанные методы обследования применены у всех больных РПЖ, кроме остеосцинтиграфии, использование которой допущено только у больных III-IV стадиями. Стоимость методов обследования определена, исходя из тарифов на оплату медицинской помощи в рамках Территориальной программы обязательного медицинского страхования (ОМС) города Москвы на 2015 год [7] (табл. 1).

Согласно тарифам вышеуказанной программы ОМС оплата законченных случаев лечения РПЖ производится по единой стоимости (89 653,09 руб.), т.е. без дифференцировки в зависимости от стадии заболевания, от которой существенно зависит объем затрат. Поэтому стоимость лечения определена на основании расчетов затрат на лечение I-II и III-IV стадий РПЖ, представленных в исследовании А.Д. Каприна и соавт. [8]. В связи с тем, что указанные расчеты были выполнены авторами в 2007 году, нами применено дисконтирование, т.е. введение поправочного коэффициента при расчете затрат с учетом влияния временного фактора. Оно представляло собой ежегодное увеличение стоимости лечения, рассчитанной в 2007 году, на определенный процент. Такой прием, как дисконтирование, является допустимым ходом при проведении клинико-экономического анализа, и в большинстве исследований коэффициент дисконтирования находится в пределах 3-5% [9]. Поэтому мы использовали сред-

нее значение коэффициента дисконтирования – 4%, и с учетом прошедших 8 лет с момента вышеуказанного исследования стоимость лечения I-II и III-IV стадий РПЖ в нашей работе установлена с прибавлением 32% ($8 \times 4\%$) к базовой стоимости от 2007 года, т.е. с коэффициентом 1,32 (табл. 2).

Для моделирования затрат при отсутствии скрининга РПЖ использованы официальные статистические данные о заболеваемости и смертности РПЖ и состоянии онкологической помощи в Российской Федерации за последний отчетный год [10, 11]. Для моделирования затрат при тотальном скрининге РПЖ использованы данные наиболее крупного и максимально соответствующего требованиям доказательной медицины исследования ERSPC [4]. Для моделирования затрат при селективном скрининге РПЖ использованы данные о применении номограммы индивидуального риска РПЖ, составленной Фондом исследований по раку предстательной железы (SWOP) [12]. Так как в последних двух исследованиях не указано точное распределение больных по стадиям РПЖ, информацию о структуре стадий РПЖ при тотальном и селективном скрининге получили из исследования G. Sandblom и соавт. [13], в котором по результатам скрининга 84% больных имели I-II стадию и 16% – III-IV стадию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При первом варианте моделируемой ситуации, когда проведение скрининга РПЖ не предусмотрено, расчет затрат произведен на основе следующих показателей фактической заболеваемости и смертности РПЖ в России. В 2013 году было выявлено 31 569 случаев РПЖ, из которых 49,5% (15 627) случаев составляли I-II стадию и 50,5% (15 942) – III-IV стадию. Морфологическая верификация диагноза имела место в 93,9% случаев, вследствие этого

Таблица 1. Стоимость методов диагностики и стадирования РПЖ в соответствии с тарифами ОМС

Метод	Стоимость, руб.
Исследование ПСА	157,79
Осмотр уролога	74,71
Биопсия предстательной железы с гистологическим исследованием	1 320,02
УЗИ предстательной железы и мочевого пузыря	199,78
МРТ органов малого таза	1 602,87
Остеосцинтиграфия	446,02

Таблица 2. Стоимость лечения РПЖ на одного больного

Стадия РПЖ	Стоимость по данным исследования А.Д. Каприна [8], руб.	Стоимость с учетом дисконтирования, руб.
I-II стадия	60 150	79 398
III-IV стадия	150 376	198 496

при расчетах допущено выполнение биопсии предстательной железы у 29 643 (93,9%) пациентов. Так как при таком сценарии средний возраст больных при установлении диагноза РПЖ составляет 69,9 лет, а средний возраст умерших от этого заболевания – 72,9 лет, среднее количество сохранных лет жизни больных РПЖ посчитали равным 3 годам. Исходя из приведенных данных, рассчитаны затраты на оказание медицинской помощи при РПЖ для этого варианта (табл. 3).

Разделив общую сумму затрат на количество всех больных РПЖ, рассчитали объем затрат на одного больного РПЖ: $4\,515\,663\,233/31\,569 = 143\,041$ руб. На основании полученных показателей определен коэффициент эффективности (стоимость одного года сохраненной жизни): $\text{Кэф} = \text{Затраты на одного больного РПЖ} / \text{Среднее количество сохранных лет жизни} = 143041 \text{ руб.} / 3 \text{ года} = 47\,680$ руб.

Моделирование ситуации по проведению тотального скрининга с использованием теста ПСА выпол-

нено путем экстраполяции данных ERSPC. С учетом того, что в ERSPC основным возрастным интервалом для проведения скрининга РПЖ признан диапазон 55-69 лет, именно этот промежуток нами и был использован при проведении расчетов. Общее количество мужчин 55-69 лет в Российской Федерации в соответствии с последними данными Всероссийской переписи населения составляет 9 088 751 человек [14]. Согласно данным ERSPC положительный результат теста ПСА при пороговом значении 3 нг/мл отмечен у 16,6% обследованных мужчин. Так как в Российской Федерации принято использовать в качестве порогового значения ПСА 4 нг/мл, вероятное число лиц с повышенным уровнем ПСА будет несколько меньше, чем в исследовании ERSPC, и оно приблизительно может составить 12% (1 090 650 человек). По данным ERSPC, биопсия предстательной железы была рекомендована в 85,9% случаев положительного теста ПСА, а по результатам биопсии РПЖ выявлен в 24,1% случаев. Исходя из указанных показате-

лей, вероятное число биопсий предстательной железы в нашей стране вследствие тотального скрининга составит 936 868, а число выявленных случаев РПЖ – 225 785. Экстраполируя отмеченные выше данные о структуре стадий РПЖ, можно получить следующее распределение больных по стадиям: I-II стадия – 189 659 (84%) человек, III-IV стадия – 36 126 (16%) человек. С учетом полученных величин произведен расчет затрат при таком варианте программы скрининга (табл. 4).

Таким образом, объем затрат на одного больного РПЖ при данной программе будет составлять 115 164 (26 002 355 131/225 785) руб. Среднее количество сохранных лет жизни больных РПЖ принято равным 11 годам в соответствии со средним сроком наблюдений в ERSPC. Следовательно, коэффициент эффективности (стоимость одного года сохраненной жизни) будет равен 10 470 (115 164/11) руб.

Моделирование третьего варианта программы, когда предполагается проведение селективного скрининга, основано на использовании калькулятора риска SWOP 1 врачами общей практики. С помощью этого метода происходит выявление группы высокого риска РПЖ, которая подлежит дальнейшему направлению на исследование ПСА и осмотр уролога. После получения результатов ПСА и данных других специальных методов обследования уролог на основании калькуляторов риска SWOP 3-6 определяет показания для биопсии предстательной железы. При таком сценарии возможно получение следующих результатов: из 9 088 751 мужчин 55-69 лет, проанкетированных с помощью калькулятора риска SWOP 1, в группу риска РПЖ может быть включено 15% (1 363 313) обследованных. Из них вероятность повышения уровня ПСА может иметь место у 58% (790 722) мужчин. Из данной когорты мужчин показания к биопсии предстательной железы на основе калькуляторов риска SWOP 3-6 могут быть установлены у 50% (395 361) об-

Таблица 3. Затраты на диагностику и лечение РПЖ при отсутствии программы скрининга

Методы обследования и лечения	Стоимость, руб.	n	Общая сумма, руб.
ПСА	157,79	31 569	4 981 273
Осмотр уролога	74,71	31 569	2 358 520
Биопсия предстательной железы с гистологическим исследованием	1 320,02	29 643	39 129 353
УЗИ предстательной железы и мочевого пузыря	199,78	31 569	6 306 855
МРТ органов малого таза	1 602,87	31 569	50 601 003
Остеосцинтиграфия	446,02	15 942	7 110 451
Лечение I-II стадии	79 398	15 627	1 240 752 546
Лечение III-IV стадии	198 496	15 942	3 164 423 232
Итого			4 515 663 233

Таблица 4. Затраты на диагностику и лечение РПЖ при программе тотального скрининга

Методы обследования и лечения	Стоимость, руб.	n	Общая сумма, руб.
ПСА	157,79	9 088 751	1 434 114 020
Осмотр уролога	74,71	9 088 751	679 020 587
Биопсия предстательной железы с гистологическим исследованием	1 320,02	936 868	1 236 684 497
УЗИ предстательной железы и мочевого пузыря	199,78	225 785	45 107 327
МРТ органов малого таза	1 602,87	225 785	361 904 003
Остеосцинтиграфия	446,02	36 126	16 112 919
Лечение I-II стадии	79 398	189 659	15 058 545 282
Лечение III-IV стадии	198 496	36 126	7 170 866 496
Итого			26 002 355 131

следованных. В результате биопсии РПЖ может быть обнаружен у 29% (114 655) мужчин. Распределив стадии РПЖ, как и при предыдущем варианте скрининга, можно получить следующие данные об абсолютном количестве больных по каждой стадии: I-II стадия – 96 310 (84%) человек, III-IV стадия – 18 345 (16%) человек. На основе указанных показателей составлены расчеты затрат на проведение селективного скрининга РПЖ (табл. 5).

Исходя из рассчитанных данных, объем затрат на одного больного РПЖ при селективном скрининге будет равен 108 156 (12 400 572 716/114 655) руб. Допустив, что среднее количество сохраненных лет жизни больных РПЖ при этой программе также будет равно 11 годам, получили следующее значение коэффициента эффективности (стоимости одного года сохраненной жизни) – 9 832 (108 156/11) руб.

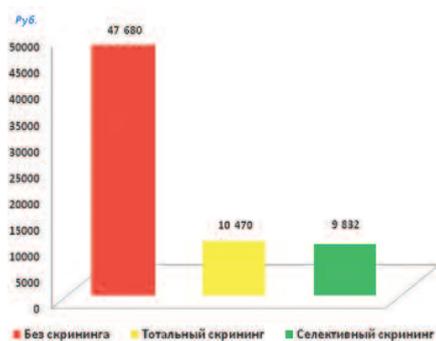


Рис. 1. Стоимость одного года сохраненной жизни больных РПЖ при различных моделях оказания медицинской помощи

При сравнении всех моделей оказания медицинской помощи при РПЖ по показателям стоимости одного года сохраненной жизни видно,

что лучшие результаты соответствуют программе селективного скрининга (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что наиболее выгодной стратегией раннего выявления РПЖ с клиничко-экономической точки зрения является селективный скрининг, основанный на выявлении факторов риска заболевания и углубленном специальном обследовании только группы высокого риска. Данный подход способствует не только уменьшению абсолютных расходов более чем в 2 раза по сравнению с тотальным скринингом РПЖ, но и позволяет снизить удельные расходы на один год сохраненной жизни. Наши выводы согласуются с данными многих работ, посвященных клиничко-экономической оценке скрининга РПЖ. К примеру, в работе А. J. Martin и соавт. [15] отмечено, что ПСА-скрининг экономически эффективен только у группы высокого риска РПЖ. По данным этих авторов, расходы на 1 год качественной жизни (QALY) при ПСА-скрининге составил 168 611, 73 452 и 22 938 долларов при низком, среднем и высоком риске РПЖ соответственно. Что касается уменьшения числа выявленных случаев РПЖ при селективном скрининге относительно тотального скрининга, то это обстоятельство нельзя трактовать как вероятное число пропущенных случаев РПЖ. Наоборот, данный факт может

быть расценен как преимущество селективного скрининга, так как его инструменты позволяют минимизировать риск выявления клиничко-незначимого РПЖ. Поэтому высокие показатели обнаружения РПЖ при тотальном скрининге необходимо интерпретировать, в основном, как следствие нарастания частоты клиничко-незначимого РПЖ.

Наш тезис о преимуществе любой программы скрининга РПЖ перед его отсутствием нашел отражение в другой аналогичной работе. В исследовании С. Hamashima и К. Yoshida [16] на выборке из 100 000 мужчин в возрасте 40-69 лет проведено сравнение клиничко-экономической эффективности трех вариантов скрининга (с помощью пальцевого ректального исследования; с помощью ПСА; с помощью комбинации пальцевого ректального исследования и ПСА) и отсутствия программы скрининга. Авторы пришли к заключению, что все варианты скрининга требуют меньших расходов на год сохраненной жизни, чем отсутствие скрининга.

Хотя в нашей и других работах получены данные об экономической эффективности скрининга, необходимо понимать, что существуют исследования, указывающие на экономическую нецелесообразность тотального скрининга РПЖ [17, 18]. Тем не менее, нужно четко представлять себе все негативные аспекты, обусловленные отсутствием скрининга РПЖ. Это, прежде всего, поздняя обращаемость. Как свидетельствуют данные официальной статистики, при такой ситуации более половины случаев РПЖ диагностируют на III-IV стадиях, что закономерно отражается на коротких сроках выживаемости данных больных. В этой связи небольшие затраты в их абсолютном исчислении при отсутствии программы скрининга не должны служить аргументом в пользу отказа от скрининга, так как такое положение является, наоборот, показателем отсутствия системной работы по раннему выявлению РПЖ. Самые высокие цифры стоимости одного года сохраненной жизни при

Таблица 5. Затраты на диагностику и лечение РПЖ при программе селективного скрининга

Методы обследования и лечения	Стоимость, руб.	n	Общая сумма, руб.
Анкетирование	6,45*	9 088 751	58 622 444
ПСА	157,79	1 363 313	215 117 158
Осмотр уролога	74,71	1 363 313	101 853 114
Биопсия предстательной железы с гистологическим исследованием	1 320,02	395 361	521 884 427
УЗИ предстательной железы и мочевого пузыря	199,78	114 655	22 905 776
МРТ органов малого таза	1 602,87	114 655	183 777 060
Остеосцинтиграфия	446,02	18 345	8 182 237
Лечение I-II стадии	79 398	96 310	7 646 821 380
Лечение III-IV стадии	198 496	18 345	3 641 409 120
Итого			12 400 572 716

*Стоимость анкетирования приравнена к минимальной величине существующих тарифов на медицинские услуги в рамках ОМС

отсутствии скрининга подтверждают нерентабельность такого подхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скрининг РПЖ остается актуальной проблемой современной онкоурологии из-за множества нерешенных и спорных его аспектов. Безусловно, в рамках одного исследования невозможно ответить на все вопросы, связанные со скринингом РПЖ. Однако настоящее исследование показало способы решения

определенных задач из этой области. Во-первых, отмечена возможность использования нового критерия эффективности применения скрининговых программ. Во-вторых, получены данные о том, что именно селективный подход на основе факторов риска РПЖ позволяет свести к минимуму необоснованные затраты и добиться приемлемых клинических результатов. На основе данных исследования можно предположить, что продление жизни больных РПЖ должно служить главным аргумен-

том при принятии решения о целесообразности скрининга. Если исходить из этого критерия, то скрининг находится в выигрышной позиции по сравнению с отсутствием скрининга. А перспективу самого скрининга следует связывать с выбором селективной тактики его проведения. С учетом этого дальнейшие исследования в данной сфере необходимо направить на изучение факторов риска РПЖ и совершенствование селекции группы высокого риска. ■

Резюме:

Для оценки клинико-экономической эффективности скрининга рака предстательной железы в Российской Федерации выполнено моделирование трех систем оказания медицинской помощи на основе данных официальной статистики и результатов крупных научных исследований в этой области. Выбраны следующие варианты моделей оказания медицинской помощи: 1) отсутствие скрининга рака предстательной железы; 2) тотальный скрининг рака предстательной железы с помощью простатического специфического антигена (ПСА); 3) селективный скрининг рака предстательной железы (т.е. без тотального использования теста ПСА) – выявление путем анкетирования лиц с повышенным риском рака предстательной железы и их дальнейшее углубленное специальное обследование. Эффективность каждого подхода оценивали по затратам на один год сохраненной жизни больных раком предстательной железы. При этом учитывали только прямые затраты – на диагностику и лечение рака предстательной железы.

В результате исследования выявлено, что по указанному критерию наиболее выгодным вариантом является селективный скрининг рака предстательной железы, при котором прямые затраты на один год сохраненной жизни больных составляют 9 832 руб. При тотальном скрининге рака предстательной железы аналогичные затраты составляют 10 470 руб., отсутствии скрининга – 47 680. Кроме того, работа показала, что селективный скрининг может привести к уменьшению частоты клинически незначимого рака предстательной железы и снижению абсолютных затрат более чем в 2 раза по сравнению с тотальным скринингом. Полученные результаты исследования указывают на перспективность широкого применения селективного скрининга рака предстательной железы.

Ключевые слова: скрининг, рак предстательной железы, простатический специфический антиген, клинико-экономический анализ.
Key words: screening, prostate cancer, prostate specific antigen, clinical economic analysis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины [Пер. с англ. под общ. ред. С.Е. Бащинского и С.Ю. Варшавского]. М.: Медиа Сфера, 2004. 352 с.
2. Аполихин О.И., Катибов М.И., Сивков А.В., Чернышев И.В., Рошин Д.А., Шадеркин И.А., Москалева Н.Г., Ефремов Г.Д., Кураева В.М. Индуцированные всеобщей диспансеризацией проблемы скрининга рака предстательной железы в Российской Федерации. // Социальные аспекты здоровья населения. 2013. № 6. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/519/30/lang.ru> (дата обращения: 01.02.2015 г.).
3. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. // J Natl Cancer Inst. 2012. Vol. 104, N 2. P. 125-132.
4. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. // N Engl J Med. 2012. Vol. 366, N 11. P. 981-990.
5. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Määttänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Páez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. // Lancet. 2014. Vol. 384, N 9959. P. 2027-2035.
6. Решетников А.В., Шамшурина Н.Г., Алексеева В.М., Кобыцкая Е.Е., Жилина Т.Н. Применение клинико-экономического анализа в медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 179 с.
7. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2015 год. Приложение № 6. Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях в рамках Территориальной программы ОМС // URL: http://www.mgfoms.ru/system/files/prilozhenie_no_6_k_tarifnomu_soglasheniyu_na_2015_god.pdf (дата обращения: 01.02.2015 г.).
8. Каприн А.Д., Найговзина Н.Б., Иванов С.А., Башмаков В.А. Экономическая эффективность скрининга рака предстательной железы. // Онкоурология. 2007. N 4. С. 36-40.
9. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2009. Том 2, N 4. С. 10-13.
10. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) [Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. 250 с.
11. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году [Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 235 с.
12. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH, Schröder FH. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. // Eur Urol. 2010. Vol. 57, N 1. P. 79-85.
13. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Löfman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. // BMJ. 2011. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3069219> (дата обращения: 01.02.2015 г.).
14. Итоги Всероссийской переписи населения 2010 года // URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm (дата обращения: 01.02.2015 г.).
15. 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. Vol. 198, N 10. P. 546-550.
16. Hamashima C, Yoshida K. Cost-effectiveness analysis of prostate cancer screening. // Environ Health Prev Med. 2000. Vol. 5, N 3. P. 111-117.
17. Garg V, Gu NY, Borrego ME, Raisch DW. A literature review of cost-effectiveness analyses of prostate-specific antigen test in prostate cancer screening. // Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2013. Vol. 13, N 3. P. 327-342.
18. Shin S, Kim YH, Hwang JS, Lee YJ, Lee SM, Ahn J. Economic evaluation of prostate cancer screening test as a national cancer screening program in South Korea // Asian Pac J Cancer Prev. 2014. Vol. 15, N 8. P. 3383-3389.

Витапрост® Форте



Свобода от аденомы



- ✓ Снижает уровень инфравезикальной обструкции у больных ДГПЖ
- ✓ Достоверно уменьшает выраженность обструктивной и ирритативной симптоматики
- ✓ Купирует сопутствующее воспаление
- ✓ Обладает эффектом терапевтического последствия
- ✓ Не вызывает колебаний артериального давления
- ✓ Не снижает либидо

Схема лечения ДГПЖ с наилучшим профилем безопасности



Витапрост® форте

по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 20 дней

2+2
упаковки упаковки



Витапрост® таблетки

по 1 таблетке 2 раза в день в течение 20 дней

Информация предназначена для мед. работников



Лекарственный препарат Витапрост® Форте» входит в Российские клинические рекомендации РОУ по лечению ДГПЖ

Экспериментальное изучение влияния ударно-волновой терапии на проникновение антибиотиков в ткань предстательной железы

Experimental study of the influence of the shock-wave therapy on the antibiotic delivery to the prostate

B.A. Garilevich, V.I. Kirpatovskiy, Yu. V. Kudryavtsev, V.N. Sinyukhin

In the experiment with 32 male rats we have investigated the action of the low-intensity shock waves (LISW) in the prostate area at the hemodynamics and metabolism of the prostate and also at the tissue penetrability for the antibiotics. The assumption was the possible application of this method in patients with chronic bacterial prostatitis. Intraorgan microcirculation was assessed based on the morphometric parameters, on the intensity of the aerobic metabolism and tissue activity of succinatdehydrogenase (SDG) and glucose-6-phosphate-dehydrogenase (G6-F-DG), which are the key enzymes of the Krebs cycle and pentose-monophosphate ways, correspondingly. Penetrability of the prostate tissue for antibiotics was assessed based on the gentamicin concentration ratio, injected before the LISW, calculated for prostate and blood. Our results show, that already in 1 hour after LISW the diameter of the microcirculation vessels was larger, which reflects the growth of microcirculation. Activity of SDG and G6-F-DG was increased starting from the day 1 after LISW and was growing following 3 weeks. This background caused the accumulation of the injected gentamicin in the prostate tissue and was dependent on the LISW regimen. The application of 1000 impulses with the power 100 Bar led to increase in tissue concentration of gentamicin from 32 up to 2000 mkg/g of tissue, the application of 1500 impulses – up to 3800 mkg/g. The ratio increment was from 2.5 up to 54 and 96 with 1000 and 1500 impulses, correspondingly.

Б.А. Гарилевич¹, В.И. Кирпатовский², Ю.В. Кудрявцев¹, В.Н. Синюхин²

¹ФГКУ «ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко» МО РФ, Филиал № 1.

²НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Лечение хронического бактериального простатита требует длительной терапии антибиотиками в высоких дозах, причем, как правило, одного курса антибиотика оказывается недостаточно и возникает необходимость в дополнительных курсах терапии антибактериальными препаратами других фармакологических групп. Одной из причин этого является низкая проницаемость ткани предстательной железы (ПЖ) для антибиотиков. При длительно текущем хроническом воспалении ПЖ происходит прогрессирующее склерозирование ее ткани и обеднение сосудистого русла, что еще больше ухудшает доставку антибиотиков к очагу воспаления и уменьшает эффективность антибиотикотерапии.

История применения ударных волн в медицине насчитывает более 30 лет. За этот период из разрушительного орудия для дробления мочевых камней метод эволюционировал в гибкий и эффективный инструмент, позволяющий, наряду с литотрипсией, оказывать и стимулирующее влияние на внутренние органы и ткани. В ранее проведенных исследованиях было показано, что низкоинтенсивное дистанционное ударно-волновое воздействие на органы мочеполовой системы оказывает выраженное стимулирующее влияние на метаболические

процессы в почке и других органах, повышая эффективность клеточных компенсаторно-приспособительных реакций, что увеличивает резистентность органов к действию повреждающих факторов [1].

Уникальные биологические свойства ударных волн низкой интенсивности позволили нам впервые применить их для воздействия на ПЖ у больных хроническим простатитом, повысив эффективность лечения этого заболевания [2].

В литературе имеются отдельные публикации, свидетельствующие, что низкоинтенсивное ударно-волновое воздействие оказывает терапевтическое действие на больных с хроническим простатитом и синдромом хронической тазовой боли, уменьшая выраженность болевого синдрома и расстройств мочеиспускания [3]. Имеются также данные о стимуляции регенерации поврежденных тканей при этом виде воздействия, однако механизм его действия остается неясным [4-6].

Для выяснения механизмов терапевтического действия низкоинтенсивной ударно-волновой терапии в комплексном лечении хронического бактериального простатита мы провели экспериментальное исследование на крысах по изучению влияния этого воздействия на состояние микроциркуляции в органе, активность ряда ферментов, участвующих в энергообеспечении клеточных метаболических процессов,

а также на биодоступность антибиотиков для ткани ПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование было проведено на 32 половозрелых самцах белых беспородных крыс массой 260-300 г.

В первой части исследования (18 крыс) мы оценивали влияние ударно-волнового воздействия на морфометрические параметры интрапростатических кровеносных сосудов, а также на активность ферментов, характеризующих активность цикла Кребса – сукцинат-дегидрогеназы (СДГ), и активность пентозофосфатного пути окисления – глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФДГ). Оба эти пути окисления являются основными путями аэробного синтеза АТФ, необходимого клеткам для метаболических процессов, причем, пентозомонофосфатный путь является резервным, активирующимся при возрастании потребностей клеток в АТФ.

В этих опытах наркотизированных крыс (внутрибрюшинное введение тиопентала натрия в дозе 60 мг/кг) подвергали ударно-волновому воздействию на аппарате для ударно-волновой терапии “АУВТ Румелит” (производство РФ) на область ПЖ в следующем режиме: амплитуда давления импульсов – 50 бар, число импульсов – 1000 импульсов. Через 2 часа, 1, 7, 14, 21 и 60 суток (по 2-3 крысы на каждый срок) вскрывали брюшную полость и выделяли боковые доли ПЖ, которые у крыс вместе с большей частью мочевого пузыря (за исключением

Таблица 1. Режимы ударно-волнового воздействия на область ПЖ крыс

Режим	Амплитуда давления	Количество импульсов
1	50 бар	1500
2	100 бар	500
3	100 бар	1000
4	100 бар	1500
5	300 бар	1000
6	300 бар	1500

шейки) находится в брюшной полости.

Боковые доли ПЖ удаляли для гистологического исследования с морфометрией сосудов при окраске срезов гематоксилином и эозином, а также для гистохимического исследования активности СДГ и Г6Ф-ДГ. Количественные параметры, характеризующие состояние интрапростатических сосудов определяли на установке “MOP-Videoplan” (США) с использованием специальной компьютерной программы. Активность ферментов выражали в процентах превышения активности ферментов по отношению к их активности в интактной ПЖ, не подвергавшейся ударно-волновому воздействию.

Во второй части исследования для определения влияния низкоинтенсивного ударно-волнового воздействия на биодоступность антибиотика для ткани ПЖ 14 крыс вводили в наркоз внутрибрюшинным введением тиопентала натрия в дозе 60 мг/кг. Через 5 минут после наступления наркоза внутрибрюшинно вводили гентамицин в дозе 15 мг/кг, а еще через 5 минут проводили ударно-волновое воздействие на область ПЖ в различных режимах (табл. 1).

Каждому режиму воздействия подвергались по две крысы, а два животных служили контролем (они не подвергались ударно-волновому воздействию).

Через два часа после окончания ударно-волновой терапии вскрывали брюшную полость наркотизированных крыс, брали пробу крови из нижней полой вены для определения концентрации гентамицина в крови. Затем удаляли ПЖ, взвешивали ее на торсионных весах и готовили из нее гомогенат в физиологическом растворе в соотношении

ткань/раствор 1:10. Гомогенат центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут, супернатант использовали для определения тканевой концентрации гентамицина. Выбор гентамицина в качестве тестового маркера биодоступности антибиотиков для ПЖ был связан с его исходно низкой проницаемостью в ткань этого органа, а также с молекулярной структурой, позволяющей его идентифицировать в биологических объектах методом ВЭЖХ-МС. Концентрацию препарата в крови выражали в мкг/мл, а в ПЖ – в мкг/г ткани.

Статистическую обработку цифровых данных проводили с использованием критерия t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований показали, что после ударно-волнового воздействия уже через два часа происходила дилатация интраорганных сосудов ПЖ, что свидетельствовало об усилении микроциркуляции. Средний диаметр артериол возрастал с $10,5 \pm 0,2$ мкм до $11,8 \pm 0,3$ мкм ($p < 0,05$), а капилляров – с $7,2 \pm 0,1$ до $7,8 \pm 0,1$ мкм ($p < 0,05$). Подобные изменения сохранялись через одни сутки после ударно-волнового воздействия, а в более поздние сроки возвращались к исходным значениям.

Вслед за активизацией микроциркуляции в ПЖ возрастала активность ферментов цикла Кребса и пентозомонофосфатного шунта в клетках эпителия простатических желез (табл. 2). Активность СДГ прогрессивно увеличивалась в течение 3-х недель: на 21,7% через одну неделю и на 67,2% – через три недели, после чего начиналось ее снижение, а Г-6-ФДГ – на 31,2% и

Таблица 1. Влияние низкоинтенсивного ударно-волнового воздействия на активность СДГ и Г6Ф-ДГ в ткани предстательной железы

Фермент	1 сутки	7 суток	14 суток	21 сутки	60 суток
СДГ	+16,3%	+21,7%	+56,1%	+67,2%	+32,1%
Г6Ф-ДГ	+18,5%	+31,2%	+97,2%	+161,2%	+73,9%



Рис. 1. Влияние разных режимов ударно-волнового воздействия на концентрацию гентамицина в ткани предстательной железы

161,2% через одну и три недели соответственно.

Результаты этого исследования показали, что низкоинтенсивное ударно-волновое воздействие на область ПЖ в исследованном режиме даже после одного сеанса вызывает интенсификацию микроциркуляции в органе с последующей длительной активацией аэробного клеточного метаболизма, проявляющейся в повышении активности ферментов цикла Кребса и пентозо-монофосфатного шунта. При этом активность Г-6-ФДГ возрастала в большей степени, чем активность СДГ, что свидетельствовало о более выраженной активации резервного пути аэробного синтеза АТФ – пентозомонофосфатного пути, что характерно для активации адаптационных процессов. Это позволило нам предположить, что подобные изменения микроциркуляции и клеточного метаболизма могут благоприятно влиять на доставку антибиотика с кровью в орган-мишень, а именно, в предстательную железу.

Это предположение мы проверили в опытах с введением крысам гентамицина с последующим ударно-волновым воздействием на область предстательной железы. Результаты исследования показали, что при всех режимах воздействия через два часа тканевая концентрация гентамицина в ПЖ значительно возрастала, превышая ее концентрацию в контрольных опытах (без ударно-волнового воздействия) в



Рис. 2. Влияние амплитуды давления ударно-волнового импульса на концентрацию гентамицина в ткани предстательной железы

10-300 раз в зависимости от выбранного режима. При сравнении влияния разной мощности импульса при одинаковом их количестве (1000 импульсов) оказалось, что наибольшая проницаемость ткани ПЖ для гентамицина достигалась при мощности импульса 100 бар (рис. 1). Концентрация антибиотика повышалась с 32 до 2000 мкг/г ткани.

Увеличение амплитуды ударной волны до 300 бар сопровождалось меньшим увеличением проницаемости ткани ПЖ для антибиотика.

При воздействии ударно-волновых импульсов с амплитудой давления в 100 бар и увеличении количества импульсов до 1500 за сеанс, проницаемость ПЖ для гентамицина еще больше возрастала (рис. 2), способствуя его накоплению в ткани железы до 3800 мкг/г ткани. Более слабые или более сильные импульсы оказывали менее значительный эффект.

С учетом того, что накопление фармакологического препарата в ткани любого органа зависит не только от физико-химических характеристик его ткани и состояния кровоснабжения, но и от концентрации препарата в крови, мы рассчитали соотношение концентраций гентамицина в крови и ткани ПЖ для наиболее оптимальных условий воздействия (при амплитуде давления ударной волны в 100 бар и количестве импульсов от 500 до 1500). Оказалось, что это отно-

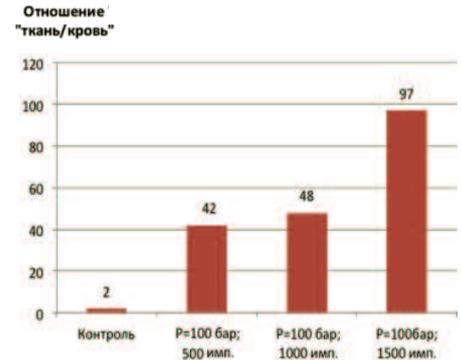


Рис. 3. Соотношение концентрации гентамицина в крови и ткани ПЖ при разных режимах ударно-волнового воздействия

шение прогрессивно возрастало с увеличением количества импульсов, и было максимальным в опытах, где использовали 1500 импульсов за сеанс (рис. 3).

Таким образом, низкоинтенсивное ударно-волновое воздействие на предстательную железу способствует улучшению накопления антибиотика в ткани железы за счет стимуляции микроциркуляции и активации клеточного метаболизма. Наиболее оптимальным режимом ударно-волновой терапии является амплитуда ударно-волнового импульса в 100 бар при количестве импульсов 1500 за сеанс. Мы изучили этот эффект на примере одного антибиотика – гентамицина, но полагаем, что наши выводы будут справедливы и для других антибактериальных препаратов, а возможно и для других фармакологических средств, учитывая неспецифический характер ударно-волнового воздействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкоинтенсивная ударно-волновая терапия с разработанными нами параметрами способствует повышению концентрации антибактериальных препаратов в ткани предстательной железы за счет интенсификации интраорганного кровообращения в сочетании с активацией клеточного метаболизма и за счет этого повышает эффективность лечения хронического бактериального простатита. ■

Резюме:

В опытах на 32 крысах-самцах изучали влияние низкоинтенсивного ударно-волнового воздействия (НИУВ) на область предстательной железы на состояние гемодинамики и метаболизма органа, а также на проницаемость ткани железы для антибиотиков, с целью изучения механизма терапевтического действия этого метода лечения больных хроническим бактериальным простатитом. Состояние интраорганного кровообращения, оценивали по морфометрическим параметрам микроциркуляторного русла, интенсивность аэробного метаболизма по тканевой активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФДГ), являющихся ключевыми ферментами для цикла Кребса и пентозо-монофосфатного пути соответственно. Проницаемость ткани предстательной железы для антибиотиков оценивали по результатам измерения концентрации гентамицина, введенного до ударно-волнового воздействия, в ткани железы и в крови с расчетом их соотношения.

Результаты исследования показали, что уже через час после НИУВ увеличивается диаметр сосудов микроциркуляторного русла, что является индикатором усиления микроциркуляции в органе. Активность СДГ и Г-6-ФДГ возрастала с первых суток после НИУВ и продолжала увеличиваться до трех недель. На этом фоне резко возрастало накопление предварительно введенного гентамицина в ткани предстательной железы, которое зависело от режима НИУВ. После 1000 импульсов мощностью 100 бар тканевая концентрация гентамицина возрастала с 32 до 2000 мкг/г ткани, а после 1500 импульсов – до 3800 мкг/г. При этом соотношение концентраций антибиотика ткань/кровь возрастала с 2,5 до 54 и 96 при 1000 и 1500 импульсах соответственно.

Ключевые слова: *низкоинтенсивная ударно-волновая терапия, предстательная железа, микроциркуляция, аэробный метаболизм.*

Key words: *low-intensive shock-wave therapy, prostate, aerobic microcirculation, metabolism.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарилевич Б.А., Захаров В.Н., Кудрявцев Ю.В., Кирпатовский В.И. Способ стимуляции метаболических процессов в тканях. // Патент РФ на изобретение № 2076641. Бюл. 1997. N 10.
2. Гарилевич Б.А., Ротов А.Е., Олефир Ю.В. Первый опыт применения ударно-волновой терапии при лечении больных хроническим простатитом. // Вопросы курортологии физиотерапии и лечебной физкультуры. 2007. N 3. С.43-45.
3. Guo Q, Hong M, Wang ZP. Extracorporeal shock wave therapy for chronic pelvic pain syndrome: an update. // Zhonghua Nan Ke Xue. 2014. Vol. 20. N 8. P. 747-750.
4. Butterworth PA, Walsh TP, Pennisi YD, Chesne AD, Schmitz C, Nancarrow SA. The effectiveness of for the treatment of lower limb ulceration: a systematic review. // J Foot Ankle Res. 2015 Vol. 8. N 3. doi: 10.1186/s13047-014-0059-0.
5. Visco V, Vilpiani MC, Torrisi MR, Ferretti A, Pavan A, Vetrano M. Experimental studies on the biological effects of extracorporeal shock wave therapy on tendon models. A review of the literature. // Muscles Ligaments Tendons J. 2014. Vol. 4. N 3. P 357-361.
6. Dymarek R, Halski T, Ptaszkovski K, Slupska L, Rosinczuk J, Taradaj J. Extracorporeal shock wave therapy as an adjunct wound treatment: a systematic review of the literature. // Ostomy Wound Manage. 2014. Vol. 60, N 7. P. 26-39.

PCA3 и TMPRSS2-ERG в диагностике рака предстательной железы: первый опыт применения комбинации маркеров в России

The first Russian experience of using PCA3 and TMPRSS2-ERG for prostate cancer diagnosis

O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov,
G.D. Efremov, D.S. Mikhaylenko,
I.A. Shadernin, D.A. Voytko,
M.Yu. Prosyannikov, M.V. Grigoryeva

Over the past 20 years a large number of prostate cancer (PCa) markers have been proposed. A combination of PCA3 and TMPRSS2-ERG is among them. The real-time RT-PCR-based method for PCA3 and TMPRSS2-ERG determination in urine and prostate tissue is being developed at Russian Scientific-research Institute of Urology. Purposely to assessment of its diagnostic value, two independent samples of prostate tissue (n=78) and urine (n=56) specimens were investigated. The blood level of PSA, pathomorphological findings, PCA3 and TMPRSS2-ERG urinary and tissue expression were assessed. Samples were divided into groups, according to pathomorphological findings: PCa and non-cancerous prostatic changes (BPH and chronic prostatitis).

Prostate tissue PCA3 expression was significantly higher in PCa patients (Me PCA3 in tissue 3,1 (1,2;4,9)) compared to BPH and chronic prostatitis patients (Me PCA3 in tissue 9,1 (6,9;10,4)) ($p<0,01$). Urinary PCA3 demonstrated the same picture: Me of PCA3 in urine was -0,04 (-0,6;2,1) in PCa patients and 4,4 (1,3;7,4) in patients with BPH and chronic prostatitis ($p<0,01$). TMPRSS2-ERG tissue expression was detected in 7 (35,0%) patients with PCa. Expression of urinary TMPRSS2-ERG was found in 4 (14,8%) PCa patients.

We determined a cut-off score for PCA3 in prostate tissue and in urine, using ROC-analysis: $\leq 5,7$ and $\leq 3,3$ (diagnostic accuracy 88,0% and 71,4%, sensitivity 95,0% and 96,3%, specificity 86,2% and 51,7%), respectively. Area under the curve (AUC) was 0,952 for tissue PCA3 and 0,768 for urinary PCA3 ($p<0,0001$). Therefore PCA3 is a high quality marker. TMPRSS2-ERG diagnostic efficacy was lower compared to PCA3: AUC for TMPRSS2-ERG was 0,675 in tissue and 0,574 in urine, respectively.

The method for PCA3 and TMPRSS2-ERG determination in urine and prostate tissue showed good diagnostic performance, and it could be useful for the improvement of early PCa diagnosis, particularly it could lead to optimizing costs by lowering amount of unnecessary prostate biopsies.

О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Г.Д. Ефремов, Д.С. Михайленко,
И.А. Шадеркин, Д.А. Войтко, М.Ю. Просянников, М.В. Григорьева
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал
ФГБУ НМИРЦ – Минздрава России

Стандарт ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ) основывается на определении уровня сывороточного простатспецифического антигена (PSA) и выполнении пункционной биопсии предстательной железы (ПЖ). Длительный опыт PSA-скрининга позволил снизить смертность и повысить пятилетнюю выживаемость пациентов с РПЖ [1-3]. Однако стандартная диагностическая модель имеет ряд ограничений, приводящих к гипердиагностике (в 1,7-67,0% случаев) и избыточному лечению РПЖ [4].

Чувствительность и специфичность PSA-теста в отношении РПЖ (при пороговом уровне 4,0 нг/мл) не превышают 46,0% и 93,6%, соответственно [5-8]. У мужчин старшего возраста с доброкачественной гиперплазией ПЖ специфичность PSA-теста снижается до 54,0% [9]. Уровень сывороточного PSA может повышаться при определенных ситуациях, например после предшествующего пальцевого ректального исследования предстательной железы (ПРИ) [10, 11], эякуляции [12, 13], биопсии и трансуретральной резекции ПЖ [14], острой задержки мочеиспускания, при бактериальном простатите [15, 16], и снижаться на фоне приема ингибиторов 5-альфа-редуктазы [17, 18]. В результате – лишь 25,0% биопсий, выполняемых в связи с повышением уровня сывороточного PSA, позволяют диагностировать РПЖ [19].

Клинически ненужные биопсии приводят к необоснованным материальным затратам. Кроме того, биопсия ПЖ (особенно повторная) для пациентов ассоциирована с неприятными ощущениями и психоэмоциональными переживаниями [20]. Следует отметить, что биопсия не всегда позволяет подтвердить или опровергнуть наличие РПЖ, демонстрируя ложноотрицательные результаты в 10,0-20,0% случаев [21, 22].

Ограничения стандартной диагностической модели сделали очевидной необходимость поиска дополнительных параметров при определении показаний к биопсии ПЖ. Для повышения эффективности выявления РПЖ с помощью PSA, были предложены различные диагностические стратегии, включая возрастные нормы PSA, изоформы PSA, «плотность» PSA, прирост PSA [23, 24]. За последнее двадцатилетие на основе PSA разработан ряд прогностических моделей (номограммы, таблицы, калькуляторы) для принятия решения о биопсии предстательной железы [24]. В совокупности с PSA также учитывают семейный анамнез, результаты ПРИ, ультразвуковых методов исследования и МРТ, уровни биохимических и молекулярно-генетических маркеров. К наиболее специфичным в отношении РПЖ и многообещающим маркерам относят PCA3 и TMPRSS2-ERG [25].

PCA3 (prostate cancer antigen) демонстрирует гиперэкспрессию в 95,0% случаев РПЖ. Уровень экспрессии PCA3 в моче не зависит от

локализации опухоли в предстательной железе [26] и наличия у пациента хронического простатита [27].

Экспрессия *PCA3* в ткани может быть определена с помощью ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени, транскрипционно-опосредованной амплификации, гибридизации РНК *in situ*. Специфичность тканевого *PCA3* относительно РПЖ и простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) высокой степени превышает 90,0% [28].

Для оценки экспрессии *PCA3* в моче наиболее часто применяют единственную зарегистрированную в Европе и Северной Америке тест-систему «ProgenSA» (Hologic) [30-44]. В литературе также имеются данные о применении нескольких модифицированных методик, основанных на количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией [45-48]. В результате различные авторы приводят широкий диапазон чувствительности (46,9% – 82,3%) и специфичности (55,0% – 92,0%) данного маркера в отношении РПЖ [49]. Это отчасти обусловлено и отсутствием единого мнения относительно порогового уровня для *PCA3*. Спорным представляется и вопрос взаимосвязи экспрессии *PCA3* со степенью агрессивности РПЖ (клиническая и патоморфологическая стадия, степень дифференцировки по Глиссону, объем опухоли, наличие экстрапростатического роста, положительного хирургического края). Эти аспекты были подробно описаны нами ранее [50].

Мнения относительно включения оценки экспрессии *PCA3* в моче в стандарт диагностики РПЖ расходятся. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) рекомендует учитывать результаты данного исследования для принятия решения о выполнении повторной биопсии предстательной железы у мужчин старше 50 лет. В то же время, основываясь на анализе «затраты-эффективность», NICE (National Institute for Health and Care Excellence) не рекомендовал включение

PCA3 в стандартную модель обследования пациентов с подозрением на РПЖ в Великобритании [20].

Химерный ген *TMPRSS2-ERG* является результатом процесса слияния андроген-регулируемого гена *TMPRSS2* с наиболее часто встречающимся при РПЖ представителем онкогенного *ETS* семейства факторов транскрипции *ERG*. Было продемонстрировано, что *TMPRSS2-ERG* обнаруживается у 30,0-50,0% пациентов с аденокарциномами ПЖ [51, 52].

Тканевую экспрессию *TMPRSS2-ERG* определяют с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* и количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. *TMPRSS2-ERG* в ткани демонстрирует высокую специфичность (до 99,0%) и чувствительность (до 86,0%) в отношении РПЖ и ПИН высокой степени [53-58].

К методам оценки экспрессии *TMPRSS2-ERG* в моче относят количественную полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией и транскрипционно-опосредованную амплификацию. Чувствительность и специфичность маркера в моче, по различным данным составляют 37,0-69,0% и 83,0-93,0%, соответственно [35, 59-63].

В 2007 г. было предложено применять *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в комбинации, что позволило повысить диагностический потенциал обоих маркеров [59]. Дальнейшие исследования подтвердили эффективность комбинированного теста в предсказании результатов биопсии ПЖ [34, 64, 65]. Сочетанное определение *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* демонстрирует чувствительность до 93,6% и специфичность до 97,5% [34, 64, 66, 67]. Было показано, что *TMPRSS2-ERG* позволяет корректировать ложноотрицательные результаты *PCA3* [67]. Также в литературе есть данные, указывающие, что уровень экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в моче коррелирует со степенью дифференцировки опухоли по Глиссону и такая комбинация может быть применена для стратификации риска РПЖ [65].

В то же время, имеется ряд не-

разрешенных вопросов относительно применения комбинации *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* на практике. Отсутствует стандартизированная система для совместного определения экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2-ERG*, не определен единый подход к выполнению комбинированного исследования. Чувствительность и специфичность маркеров *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* зависят от используемого метода определения их экспрессии, в результате чего в литературе представлены различные данные о диагностической эффективности комбинации. Также требуется более детальное изучение возможности использования *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* для прогнозирования течения РПЖ. Кроме того, отсутствуют адекватные исследования клинико-экономической эффективности *PCA3* и *TMPRSS2-ERG*.

В НИИ урологии им. Н.А.Лопаткина разработана методика комбинированного определения экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в моче, основанная на количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени. В настоящей статье представлены первые результаты клинической апробации метода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки эффективности метода определения экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2-ERG*, были сформированы и исследованы две независимые выборки, представленные образцами ткани ПЖ и мочи, полученными от пациентов с ДГПЖ, хроническим простатитом и РПЖ.

Клинический материал.

Образцы ткани от 78 пациентов (55-88 лет), были получены после биопсии ПЖ, трансуретральной резекции ПЖ и радикальной простатэктомии. Образцы мочи – собраны от 56 мужчин (51-85 лет) с подозрением на РПЖ (повышение уровня сывороточного PSA; данные за РПЖ при пальцевом ректальном исследовании), направленных на трансректальную биопсию ПЖ. В обеих

выборках окончательный диагноз устанавливали на основании результатов патоморфологического исследования.

Биопсия.

Трансректальную биопсию ПЖ выполняли под контролем ультразвукового аппарата General Electric Logiq neo по стандартной схеме из 14 точек с помощью биопсийного пистолета Pro-Mag 2, иглами 16G. Полученные биопсийные столбики помещали в пробирки типа «эппендорф» с раствором формальдегида и направляли в патологоанатомическую лабораторию НИИ урологии для гистологического исследования.

Получение образцов мочи.

Во всех случаях сбор мочи производили перед выполнением биопсии. После проведения массажа ПЖ (по три нажатия на каждую долю) осуществляли сбор первых 20-30 мл мочи в одноразовый контейнер. В день сбора полученные образцы мочи центрифугировали в течение 15 минут при 2600-3500 g. После удаления супернатанта полученный осадок ресуспендировали и помещали в пробирку типа «эппендорф» 1,5 мл. К осадку добавляли 1,0 мл консервирующей «Среды РНК», пробирку герметично закрывали и оборачивали парафильмом. Полученный материал направляли в лабораторию НИИ урологии.

Выделение РНК.

Выделение тотальной РНК из образцов ткани ПЖ осуществляли с помощью набора RecoverAll™ Total Nucleic Acid Isolation Kit (Ambion, США) методом сорбции нуклеиновых кислот на колонке с обработкой ДНКазой, последующей отмывкой спиртовыми растворами и элюцией РНК в ТЕ-буфер. Тотальную РНК из осадка мочи выделяли сорбентным методом с использованием набора «РИБО-сорб» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) по инструкции производителя. Прямую геномную ДНК удаляли обработкой образцов избытком ДНКазы в соответствующем буфере при комнатной температуре в течение

40 мин (реагенты Applied Biosystems, США).

Обратная транскрипция.

Получение кДНК на РНК-матрице осуществляли методом отжига случайных олигонуклеотидов с помощью набора «High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit» (Applied Biosystems, США) в объеме реакционной смеси 20,0 мкл (для выборки образцов ткани) и 40,0 мкл (для выборки образцов мочи) в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя.

Полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ).

Экспрессию генов *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в ткани ПЖ и в моче определяли методом ПЦР-РВ по сравнению значений пороговых циклов *Ct* относительно внутреннего и тканеспецифичного контролей (гены *GAPDH* и *KLK3*, соответственно). О наличии в исходном образце мРНК свидетельствовала экспрессия эндогенного контроля *GAPDH*, присутствие в образце клеток предстательной железы в количестве, достаточном для проведения исследования, определяли по гену *KLK3*, имеющему простат-специфичную экспрессию.

Реакционная смесь содержала 1,0 мкл образца кДНК, полученного на предыдущем этапе, 8,0 мкл деионизированной воды, 1,0 мкл готовой смеси праймеров и TaqMan-зонда, 10,0 мкл концентрированного буферного раствора с полимеразой согласно протоколу производителя. Температурные параметры: 95°C в течение 10 мин, затем 47 циклов 95°C 15 с, 60°C – 1 мин. Использовали комбинации праймеров и TaqMan-зондов с красителями и MGB для ПЦР-РВ: *GAPDH* – huGAPDH-4326317E (VIC), *KLK3* – Hs02576345_m1 (FAM), *PCA3* – Hs01371939_g1 (FAM), *TMPRSS2-ERG* – Hs03063375_ft (FAM). Максимальное значение *Ct* было установлено на уровне 45 циклов. Образец считали пригодным для анализа, если в нем обнаруживали экспрессию *KLK3* при значении *Ct* до 45 циклов. Каждый исследуемый ген в каждом образце амплифициро-

вали в трех повторениях, далее определяли усредненное значение *Ct* по трем реакциям. ПЦР-РВ проводили в детектирующем термоциклере StepOnePlus (Applied Biosystems, США) в формате 96-луночного планшета.

Интерпретация результатов.

Для выражения экспрессии *PCA3* в каждой группе пациентов вычисляли показатель $\Delta Ct = Ct(PCA3) - Ct(KLK3)$. Экспрессию химерного онкогена *TMPRSS2-ERG* считали положительной, если во всех трех повторениях наблюдали амплификацию целевого участка кДНК этого гена при значении *Ct* до 45.

Расчеты. Выборка образцов ткани была разделена на две группы в соответствии с результатами биопсии ПЖ: I группа – РПЖ и II группа – доброкачественные изменения в ПЖ (ДГПЖ с ПИН различной степени, хронический простатит). Аналогичным образом на группы была разделена выборка образцов мочи. Для описательной статистики использовали медиану, 25 и 75 процентиля. Различия между группами определяли с помощью критерия Манна-Уитни при уровне значимости $p \leq 0,01$ в программе MSEXCEL. Определение корреляции с использованием коэффициента Спирмена, а также расчет параметров диагностической значимости производили в программе MedCalc. Оптимальные пороговые уровни $\Delta Ct = Ct(PCA3) - Ct(KLK3)$ в моче и в ткани предстательной железы были определены с помощью ROC-анализа в программе MedCalc.

РЕЗУЛЬТАТЫ

PCA3 и *TMPRSS2-ERG* в ткани

Исследуемая выборка (n=78) была разделена на две группы по результатам патоморфологического заключения: I группа (n=20) – РПЖ и II группа (n=58) – доброкачественные изменения в ПЖ (ДГПЖ с ПИН различной степени, хронический простатит). Различия уровней экспрессии *PCA3* (ΔCt *PCA3* – *KLK3*)

между I и II группами были определены как статистически значимые (табл. 1).

С помощью ROC-анализа определен наиболее оптимальный пороговый уровень тканевого *PCA3* $\leq 5,7$, которому соответствовали диагностическая точность 88,0%, чувствительность 95,0% (95% ДИ 75,1-99,9) и специфичность 86,2% (95% ДИ 74,6-93,9) (рис.1). Рассчитан показатель площади под ROC-кривой (area under the curve, AUC) для *PCA3* в ткани ПЖ – AUC 0,952 ($p < 0,0001$). Это соответствует диагностической модели высокого качества.

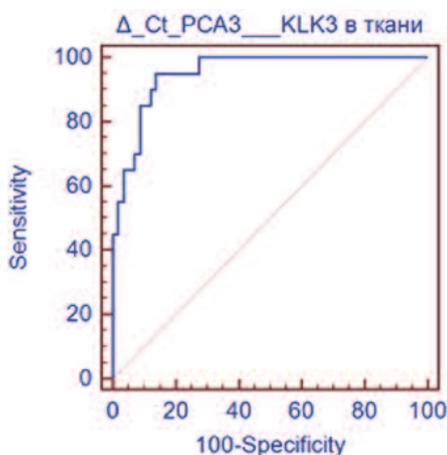


Рис. 1. ROC-кривая *PCA3* в ткани предстательной железы

Определена статистически значимая корреляция между уровнем экспрессии *PCA3* в ткани и уровнем сывороточного PSA ($p < 0,01$).

Экспрессия *TMPRSS2-ERG* в ткани была выявлена у 7 пациентов с РПЖ. *TMPRSS2-ERG* продемон-

стрировал диагностическую точность 83,3%, чувствительность 35,0% (95% ДИ 15,4-59,2) и специфичность 100% (95% ДИ 93,8-100). Показатель AUC для *TMPRSS2-ERG* в ткани составил 0,675 ($p < 0,0014$), что характерно для диагностических моделей среднего качества (рис. 2).

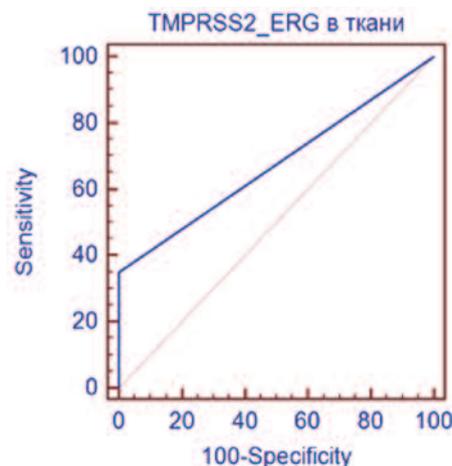


Рис. 2. ROC-кривая *TMPRSS2-ERG* в ткани предстательной железы

***PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в моче**

В соответствии с результатами патоморфологического заключения, исследуемые (n=56) были разделены на две группы: I группа (n=27) – РПЖ и II группа (n=29) – доброкачественные изменения в ПЖ (ДГПЖ с ПИН различной степени, хронический простатит). Результаты обследования представлены в таблице 2. Уровень экспрессии *PCA3* в I группе был достоверно выше, чем во II ($p < 0,01$).

Выявлена статистически значимая корреляция между уровнем экс-

прессии *PCA3* в моче и уровнем сывороточного PSA ($p < 0,01$).

С использованием ROC-анализа, был определен наиболее оптимальный пороговый уровень для значения ΔCt *PCA3* – *KLK3* $\leq 3,3$, которому соответствовали диагностическая точность 71,4%, чувствительность 96,3% (95% ДИ 81,0-99,9) и специфичность 51,7% (95% ДИ 32,5-70,6) (рис. 3). Показатель AUC *PCA3* в моче составил 0,768 ($p < 0,0001$), что соответствует диагностической модели хорошего качества.

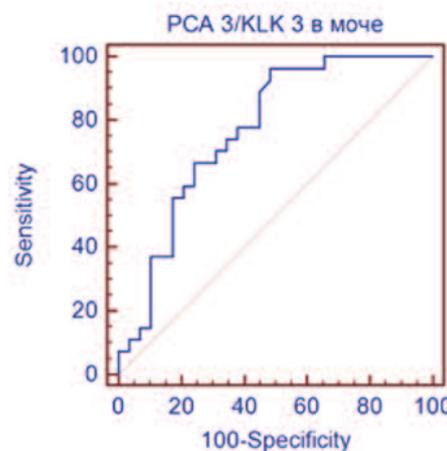


Рис. 3. ROC-кривая *PCA3* в моче

Экспрессия химерного гена *TMPRSS2-ERG* была выявлена у 4 пациентов с РПЖ. Диагностическая точность, чувствительность и специфичность *TMPRSS2-ERG* в моче составили 59,0%, 14,8% (95% ДИ 4,2-33,7) и 100% (95% ДИ 88,1-100), соответственно. Рассчитан показатель AUC, равный 0,574 ($p = 0,0335$), что характерно для диагностических моделей низкого качества (рис. 4).

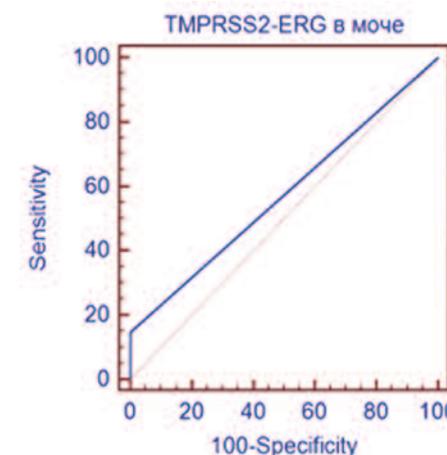


Рис. 4. ROC-кривая *TMPRSS2-ERG* в моче

Таблица 1. Краткая характеристика пациентов (выборка образцов ткани)

Показатели	I – пациенты с РПЖ (n=20) Me (25%:75%)	II – пациенты с доброкачественными изменениями в ПЖ (n=58) Me (25%:75%)	Уровень значимости (p)
Возраст	66,5 (62,5:76,0)	67 (62,0:73,0)	$p > 0,05$
Сывороточный PSA (нг/мл)	10,2 (8,6:26,0)	6,3 (3,9:7,8)	$p < 0,05$
ΔCt <i>PCA3</i> – <i>KLK3</i>	3,1 (1,3:4,9)	9,1 (6,9:10,4)	$p < 0,01$

Таблица 2. Краткая характеристика пациентов (выборка образцов мочи)

Показатели	I – пациенты с РПЖ (n=27) Me (25%:75%)	II – пациенты с доброкачественными изменениями в ПЖ (n=29) Me (25%:75%)	Уровень значимости (p)
Возраст	63,0 (60,5:70,0)	62,0 (59,0:66,0)	$p > 0,05$
Сывороточный PSA (нг/мл)	7,5 (5,8:9,6)	6,2 (4,8:8,4)	$p > 0,05$
ΔCt <i>PCA3</i> – <i>KLK3</i>	-0,04 (-0,7:2,1)	4,4 (1,3:7,4)	$p < 0,01$

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании продемонстрирована высокая диагностическая значимость *PCA3* в ткани. При этом, диагностическая эффективность *TMPRSS2-ERG* была значительно ниже, в сравнении с *PCA3*, что сопоставимо с результатами других авторов [67].

В связи с отсутствием стандартизированного подхода к оценке экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в моче, различные исследователи применяли несколько видов методик в своих работах: «Progenesa» и набор для исследования экспрессии *TMPRSS2-ERG* компании «Hologic», количественная ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени с различными модификациями праймеров и зондов. Кроме того, размеры выборок также были неодинаковы, в связи с чем результаты, представленные в литературе, вариабельны.

По данным ряда авторов, *PCA3* в моче является эффективным маркером при выявлении РПЖ, а диагностическая эффективность *TMPRSS2-ERG* в моче ниже среднего уровня, в связи с чем определение этого маркера носит вспомогательный характер [33-35, 65], что также соответствует результатам нашего исследования.

Относительно низкая чувствительность *TMPRSS2-ERG* может быть обусловлена его встречаемостью лишь примерно в половине случаев

аденокарцином ПЖ. Кроме того, следует учитывать нестабильность простатической мРНК в образцах мочи. При этом *TMPRSS2-ERG*, обладающий 98% специфичностью, способен усилить диагностический потенциал *PCA3*, что было продемонстрировано другими авторами [64, 67].

В нашем исследовании у всех пациентов с гиперэкспрессией *TMPRSS2-ERG* также наблюдали гиперэкспрессию *PCA3*, в связи с чем оценку диагностической значимости комбинации маркеров на этом этапе работы не проводили.

При пороговом значении $\leq 3,3$ тест *PCA3* в моче продемонстрировал 14 ложноположительных результатов (25,0% всей группы). Следует отметить, что во всех 14 случаях уровень сывороточного PSA превышал референсные значения, что может отражать как истинную долю ложноположительных результатов теста, так и возможные ложноотрицательные результаты биопсии (рис. 5). Зарегистрирован всего 1 ложноотри-

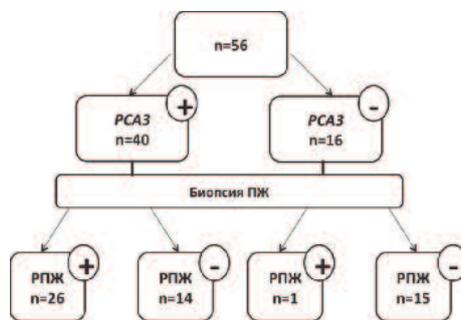


Рис. 5. Ложноположительные и ложноотрицательные результаты *PCA3* в моче

цательный случай (1,8%), что подтверждает высокую чувствительность теста.

ВЫВОДЫ

Настоящей работой продемонстрирована эффективность разрабатываемой в НИИ урологии методики для определения экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в ткани ПЖ и моче. Использование данной комбинации способно существенно улучшить качество ранней диагностики РПЖ.

В клинической практике определение *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в ткани ПЖ важно для уточнения патоморфологического диагноза. Выявление гиперэкспрессии указанных генов в материале первичной отрицательной биопсии свидетельствует о высокой вероятности наличия РПЖ и является показанием для выполнения повторной биопсии.

Гиперэкспрессия *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в моче у пациентов с повышенным уровнем PSA – жесткий аргумент в пользу решения вопроса о первичной и, что более важно, повторной биопсии ПЖ. Разрабатываемый метод позволяет уменьшить число «ненужных» биопсий и, соответственно, может способствовать оптимизации экономических затрат при диагностике РПЖ, в том числе в ходе программ массового скрининга. ■

Резюме:

За последние 20 лет предложено множество новых маркеров рака предстательной железы (РПЖ), среди них – комбинация *PCA3* и *TMPRSS2-ERG*. В НИИ урологии разрабатывается методика совместного определения экспрессии *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в моче и ткани предстательной железы (ПЖ), основанная на ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени.

Для оценки диагностической значимости разрабатываемой методики, проанализированы две независимые выборки, представленные образцами ткани ПЖ (n=78) и мочи (n=56). Оценивали уровень сывороточного PSA, патоморфологические результаты, экспрессию *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в моче и ткани ПЖ. По результатам патоморфологического исследования каждая выборка разделялась на группы: РПЖ и доброкачественные изменения в ПЖ (ДГПЖ и хронический простатит).

Экспрессия *PCA3* в ткани и в моче у пациентов с РПЖ (Ме *PCA3* в ткани 3,1 (1,2;4,9); Ме *PCA3* в моче -0,04 (-0,6;2,1)) была выше, чем у пациентов с доброкачественными изменениями в ПЖ (Ме *PCA3* в ткани 9,1 (6,9;10,4); Ме *PCA3* в моче 4,4 (1,3;7,4)) ($p < 0,01$). Экспрессия *TMPRSS2-ERG* в ткани выявлена у 7 (35,0%) пациентов с РПЖ. Экспрессия *TMPRSS2-ERG* в моче обнаружена у 4 (14,8%) пациентов с РПЖ.

С помощью ROC-анализа определены пороговые значения *PCA3* в ткани ПЖ и в моче: $\leq 5,7$ и $\leq 3,3$ (диагностическая точность 88,0% и 71,4%, чувствительность 95,0% и 96,3%, специфичность 86,2% и 51,7%), соответственно. Площадь под ROC-кривой (AUC) для *PCA3* в ткани ПЖ и в моче составила 0,952 и 0,768, соответственно ($p < 0,0001$), что свидетельствует о высокой точности маркера. Диагностическая эффективность *TMPRSS2-ERG* (AUC в ткани 0,675 и AUC в моче 0,574) была ниже, в сравнении с *PCA3*.

Разрабатываемая методика продемонстрировала высокую диагностическую эффективность, и ее применение может улучшить качество раннего выявления РПЖ, в том числе достичь экономического эффекта, за счет исключения «ненужных» биопсий.

Ключевые слова: диагностика ППЖ, молекулярно-генетические маркеры, TMPRSS2-ERG, PCA3.

Key words: PCa diagnosis, molecular and genetic markers, TMPRSS2-ERG, PCA3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer Facts and Figures 2014. American Cancer Society, 2014. P.19.
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman U, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 366. P. 981–990.
3. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Määttänen L, Auvinen A, Kwiatkowski M, Recker F, Roobol MJ. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). // *Eur Urol*. 2012. Vol. 62. P. 745–752.
4. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, Carroll P, Etzioni R. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. // *Eur Urol*. 2014. Vol. 65, N 6. P.1046-1055.
5. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. // *JAMA*. 1995. Vol. 273, N 4. P. 289-294.
6. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, Parnes HL, Coltman CA. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. // *JAMA*. 2005. Vol. 294, N 1. P. 66-70.
7. Ankerst DP, Thompson IM. Sensitivity and specificity of prostate-specific antigen for prostate cancer detection with high rates of biopsy verification. // *Arch Ital Urol Androl*. 2006. Vol. 78, N 4. P. 125-129.
8. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, Brooks DD, Dash C, Guessous I, Andrews K, DeSantis C, Smith R.A. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. // *CA Cancer J Clin*. 2010. Vol. 60, N 2. P. 70-98.
9. Sershon PD, Barry MJ, Oesterling JE. Serum prostate-specific antigen discriminates weakly between men with benign prostatic hyperplasia and patients with organ-confined prostate cancer. // *Eur Urol*. 1994. Vol. 25. P. 281-287.
10. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. // *J Urol*. 1992. Vol. 148, N 1. P. 83-86.
11. Effect of digital rectal examination on serum prostate-specific antigen in a primary care setting. The Internal Medicine Clinic Research Consortium. // *Arch Intern Med*. 1995. Vol. 155, N 4. P. 389-392.
12. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. // *Urology*. 1997. Vol. 50, N 2. P. 239-243.
13. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. // *Urology*. 1996. Vol. 47, N 4. P. 511-516.
14. Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. // *Urol Clin North Am*. 1997. Vol. 24, N 2. P. 283-291.
15. Kawakami J, Siemens DR, Nickel JC. Prostatitis and prostate cancer: implications for prostate cancer screening. // *Urology*. 2004. Vol. 64, N 6. P. 1075-1080.
16. Simardi LH, Tobias-MacHado M, Kappaz GT, Goldenstein TP, Potts JM, Wroclawski ER. Influence of asymptomatic histologic prostatitis on serum prostate-specific antigen: a prospective study. // *Urology*. 2004. Vol. 64, N 6. P. 1098-1101.
17. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. // *Prostate*. 1993. Vol. 22, N 1. P. 31-37.
18. Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, Freedman S, Tuttle J, Gittleman M, Mor-rill B, Wolford ET. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. // *Urology*. 2004. Vol. 63, N 4. P. 709-715.
19. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 360, N 13. P. 1320-1328.
20. Diagnosis and monitoring of prostate cancer: PROGENSA PCA3 assay and Prostate Health Index (PHI). National Institute for Health and Care Excellence, 2014. P. 39-41.
21. Stroumbakis N, Cookson MS, Reuter VE, Fair WR. Clinical significance of repeat sextant biopsies in prostate cancer patients. // *Urology*. 1997. Vol. 49, Suppl 3A. P.113-118.
22. Ellis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? // *J Urol*. 1995. Vol. 153, N 5. P. 1496.
23. Adhyam M, Gupta AK. A Review on the clinical utility of PSA in cancer prostate. // *Indian J Surg Oncol*. 2012. Vol. 3, N 2. P. 120–129.
24. Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. // *Ann Oncol*. 2015. Vol. 26, N 5. P. 848-864.
25. Salagierski M, Schalken JA. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion. // *J Urol*. 2012. Vol. 187. P. 795-801.
26. Schilling DA, Hennenlotter J, von Weyhern CH, Kuehs U, Joerg T, Pelzer A, Stenzl A. Does the PCA3 score depend on tumor localization within the prostate? – A morphometric computer animated analysis. // *J Urol*. 2009. Vol. 181, Suppl. 4. P. 655.
27. Vlaeminck-Guillem V, Bandel M, Cottancin M, Rodriguez-Lafrasse C, Bohbot JM, Sednaoui P. Chronic prostatitis does not influence urinary PCA3 score // *Prostate*. 2012. Vol. 72, N 5. P. 549-554.
28. Warrick JI, Tomlins SA, Carskadon SL, Young AM, Siddiqui J, Wei JT, Chin-naiyan AM, Kunju LP, Palanisamy N. Evaluation of tissue PCA3 expression in prostate cancer by RNA in situ hybridization – a correlative study with urine PCA3 and TMPRSS2-ERG. // *Mod Pathol*. 2014. Vol. 27, N 4. P. 609-620.
29. Albino G, Capoluongo E, Rocchetti S, Palumbo S, Zuppi C, Cirillo-Marucco E. Evaluation of the diagnostic and predictive power of PCA3 in the prostate cancer. A different best cut-off in each different scenario. Preliminary results. // *Arch Ital Urol Androl*. 2014. Vol. 86, N 4. P. 306-310.
30. Capoluongo E, Zambon CF, Basso D, Boccia S, Rocchetti S, Leoncini E, Palumbo S, Padoan A, Albino G, Todaro A, Prayer-Galetti T, Zattoni F, Zuppi C, Plebani M. PCA3 score of 20 could improve prostate cancer detection: results obtained on 734 Italian individuals. // *Clin Chim Acta*. 2014. Vol. 429. P. 46-50.
31. Gittelman MC, Hertzman B, Bailen J, Williams T, Koziol I, Henderson RJ, Efros M, Bidair M, Ward JE. PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: a prospective multicenter clinical study. // *J Urol*. 2013. Vol. 190, N 1. P. 64-69.
32. Ochiai A, Okihara K, Kamoi K, Oikawa T, Shimazui T, Murayama S, Tomita K, Umekawa T, Uemura H, Miki T. Clinical utility of the prostate cancer gene 3 (PCA3) urine assay in Japanese men undergoing prostate biopsy. // *BJU Int*. 2013. Vol. 111, N 6. P. 928-933.
33. Stephan C, Jung K, Semjonow A, Schulze-Forster K, Cammann H, Hu X, Meyer HA, Bögemann M, Miller K, Friedersdorff F. Comparative assessment of urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2:ERG gene fusion with the serum [-2]prostate-specific antigen-based prostate health index for

- detection of prostate cancer. // Clin Chem. 2013. Vol. 59, N 1. P. 280-288.
34. Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, Smit FP, de Jong H, Cornel EB, de Reijke TM, Vergunst H, Kil P, Knipscheer BC, van Oort IM, Mulders PF, Hulsbergen-van de Kaa CA, Schalken JA. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary bi-omarkers for prostate cancer. // Eur Urol. 2014. Vol. 65, N 3. P. 534-542.
35. Cornu JN, Cancel-Tassin G, Egrot C, Gaffory C, Haab F, Cussenot O. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript integrated with PCA3 score, genotyping, and biological features are correlated to the results of prostatic biopsies in men at risk of prostate cancer. // Prostate. 2013. Vol. 73, N 3. P. 242-249.
36. Perdonà S, Bruzzese D, Ferro M, Autorino R, Marino A, Mazzarella C, Perru-olo G, Longo M, Spinelli R, Di Lorenzo G, Oliva A, De Sio M, Damiano R, Altieri V, Terracciano D. Prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) significantly improve diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy. // Prostate. 2013. Vol. 73, N 3. P. 227-235.
37. Augustin H, Mayrhofer K, Pummer K, Mannweiler S. Relationship between prostate cancer gene 3 (PCA3) and characteristics of tumor aggressiveness. // Prostate. 2013. Vol. 73, N 2. P. 203-210.
38. Ramos CG, Valdevenito R, Vergara I, Anabalon P, Sanchez C, Fulla J. PCA3 sensitivity and specificity for prostate cancer detection in patients with abnormal PSA and/or suspicious digital rectal examination. First Latin American experience. // Urol Oncol. 2013. Vol. 31, N 8. P. 1522-1526.
39. Ferro M, Bruzzese D, Perdonà S, Mazzarella C, Marino A, Sorrentino A, Di Carlo A, Autorino R, Di Lorenzo G, Buonerba C, Altieri V, Mariano A, Macchia V, Terracciano D. Predicting prostate biopsy outcome: prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) are useful biomarkers. // Clin Chim Acta. 2012. Vol. 413, N 15-16. P. 1274-1278.
40. Durand X, Xylinas E, Radulescu C, Haus-Cheymol R, Moutereau S, Ploussard G, Forgues A, Robert G, Vacherot F, Loric S, Allory Y, Ruffion A, de la Taille A. The value of urinary prostate cancer gene 3 (PCA3) scores in predicting pathological features at radical prostatectomy. // BJU Int. 2012. Vol. 110, N 1. P. 43-49.
41. Auprich M, Augustin H, Budäus L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, Fisch M, Graefen M, Pummer K, Chun FK. A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostatic-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. // BJU Int. 2012. Vol. 109, N 11. P. 1627-1635.
42. de la Taille A, Irani J, Graefen M, Chun F, de Reijke T, Kil P, Gontero P, Motz A, Haese A. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. // J Urol. 2011. Vol. 185, N 6. P. 2119-2125.
43. Durand X, Moutereau S, Xylinas E, de la Taille A. Progensis™ PCA3 test for prostate cancer. // Expert Rev Mol Diagn. 2011. Vol. 11, N 2. P. 137-144.
44. Nyberg M, Ulmert D, Lindgren A, Lindström U, Abrahamsson PA, Bjartell A. PCA3 as a diagnostic marker for prostate cancer: a validation study on a Swedish patient population. // Scand J Urol Nephrol. 2010. Vol. 44, N 6. P. 378-383.
45. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, Karthaus HF, van Leenders GJ, van Balken B. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. // Eur Urol. 2003. Vol. 44. P. 8-15.
46. Van Gils MP, Hessels D, Van Hooij O, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SL. The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. // Clin Cancer Res. 2007. Vol. 13. P. 939-943.
47. Сидоренков А.В., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., Павлов К.А., Шкопоров А.Н., Хохлова Е.В., Корчагина А.А., Григорьев М.Э., Чехонин В.П. Российская тест-система PCA3: первые результаты // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. N 2. С. 44-49.
48. Ng CF, Yeung R, Chiu PK, Lam NY, Chow J, Chan B. The role of urine prostate cancer antigen 3 mRNA levels in the diagnosis of prostate cancer among Hong Kong Chinese patients. // Hong Kong Med J. 2012. Vol. 18, N 6. P. 459-465.
49. Yong L, Xin G, Peng H, Chan M. Prostate cancer antigen 3 test for prostate biopsy decision: a systematic review and meta analysis. // Chin Med J (Engl). 2014. Vol. 127, N 9. P. 1768-1774.
50. Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Михайленко Д.С., Григорьева М.В. Комбинация маркеров PCA3 и TMPRSS2-ERG в ранней диагностике рака предстательной железы (обзор литературы). // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. N 3. С. 20-26.
51. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. // Science. 2005. Vol. 310. P. 644-648.
52. Attard G, Clark J, Ambrosio L, Fisher G, Kovacs G. Duplication of the fusion of TMPRSS2 to ERG sequences identifies fatal human prostate cancer. // Oncogene. 2008. Vol. 27. P. 253-263.
53. Hermans KG, van Marion R, van Dekken H, Jenster G, van Weerden W M, Trapman J. TMPRSS2:ERG fusion by translocation or interstitial deletion is highly relevant in androgen-dependent prostate cancer, but is bypassed in late-stage androgen receptor-negative prostate cancer. // Cancer Res. 2006. Vol. 66. P. 10658-10663.
54. Perner S, Demichelis F, Berouk R, Schmidt FH, Mosquera JM, Setlur S. TMPRSS2:ERG fusion-associated deletions provide insight into the heterogeneity of prostate cancer. // Cancer Res. 2006. Vol. 66. P. 8337-8341.
55. Iljin K, Wolf M, Edgren H, Gupta S, Kilpinen S, Skotheim R. TMPRSS2 fusions with oncogenic ETS factors in prostate cancer involve unbalanced genomic rearrangements and are associated with HDAC1 and epigenetic reprogramming. // Cancer Res. 2006. Vol. 66, N 21. P. 10242-10246.
56. Wang J, Cai Y, Ren C, Ittmann M. Expression of variant TMPRSS2/ERG fusion messenger RNAs is associated with aggressive prostate cancer. // Cancer Res. 2006. Vol. 66. P. 8347-8351.
57. Yoshimoto M, Joshua AM, Chilton-Macneil S, Bayani J, Selvarajah S, Evans AJ. Three-color FISH analysis of TMPRSS2/ERG fusions in prostate cancer indicates that genomic microdeletion of chromosome 21 is associated with re-arrangement. // Neoplasia. 2006. Vol. 8. P. 465-469.
58. Clark J, Merson S, Jhavar S, Flohr P, Edwards S, Foster CS. Diversity of TMPRSS2-ERG fusion transcripts in the human prostate. // Oncogene. 2007. Vol. 26. P. 2667-2673.
59. Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. // Clinical Cancer Res. 2007. Vol. 13. P. 5103-5108.
60. Nguyen PN, Violette P, Chan S, Tanguay S, Kassouf W, Aprikian A, Chen JZ. A panel of TMPRSS2:ERG fusion transcript markers for urine-based prostate cancer detection with high specificity and sensitivity. // Eur Urol. 2011. Vol. 59, N 3. P. 407-414.
61. Laxman B, Tomlins SA, Mehra R, Morris DS, Wang L, Helgeson BE, Shah RB, Rubin MA, Wei JT, Chinnaiyan AM. Noninvasive detection of TMPRSS2:ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer. // Neoplasia. 2006. Vol. 8, N 10. P. 885-888.
62. Bories PN, Younes P, Zerbib M, Denjean L, Popovici T, Cynober L, Delongchamps N.B. TMPRSS2-ERG fusion transcripts in matched urine and needle rinse material after biopsy for the detection of prostate cancer. // Clin Chem. 2013. Vol. 59. P. 245-251.
63. Tomlins SA, Aubin SM, Siddiqui J, Lonigro RJ, Sefton-Miller L, Miick S, Williamsen S, Hodge P, Meinel J, Blase A, Penabell Y, Day JR, Varambally R, Han B, Wood D, Wang L, Sanda MG, Rubin MA, Rhodes DR, Hollenbeck B, Sakamoto K, Silberstein JL, Fradet Y, Amberson JB, Meyers S, Palanisamy N, Rittenhouse H, Wei JT, Grosskopf J, Chinnaiyan AM. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA. // Sci Transl Med. 2011. Vol. 3, N 94. P. 72.
64. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, Regan MM, Rickman DS, Scherr D, Bueti G, Siddiqui J, Tomlins SA, Wei JT, Chinnaiyan AM, Rubin MA, Sanda MG. Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. // Urol Oncol. 2011. Vol. 31, N 5. P. 566-571.
65. Lin DW, Newcomb LF, Brown EC, Brooks JD, Carroll PR, Feng Z, Gleave ME, Lance RS, Sanda MG, Thompson IM, Wei JT, Nelson PS. Urinary TMPRSS2:ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the canary prostate active surveillance study. // Clin Cancer Res. 2013. Vol. 19. P. 2442-2450.
66. Laxman B, Morris DS, Yu J. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. // Cancer Res. 2008. Vol. 68. P. 645.
67. Robert G, Jannink S, Smit F, Aalders T, Hessels D, Cremers R, Mulders PF, Schalken JA. Rational basis for the combination of PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion for prostate cancer diagnosis. // Prostate. 2012. Vol. 73, N 2. P. 113-120.

Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью низкодозной перманентной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии)

Экспертное совещание Объединения Брахитерапевтов России (ОБР), 4 октября 2014, Москва

Guidelines for prostate cancer treatment using the low-dosage permanent tissue radiation therapy (brachitherapy). Expert meeting of the Russian Brachitherapeutic Society (RBS), 4th October 2014, Moscow

A. V. Zyryanov, V. N. Oschepkov, P. V. Sviridov, A. V. Baranov, V. A. Biryukov, V. A. Korotkov, A. A. Vishninskiy, V. P. Gorelov, R. I. Guspanov, E. O. Dadashev, K. Yu. Zabolotnov, A. A. Zagidullin, A. V. Zaitsev, O. V. Zuev, B. Yu. Ivanov, P. A. Karnaukh, A. V. Koryakin, O. V. Morov, A. V. Petrovskiy, A. V. Ponomarev, D. B. Sanin, I. I. Trachuk, A. V. Faenson, A. S. Khalatov, R. A. Khalikov, A. D. Tsybul'skiy

The guidelines for treatment of prostate cancer using the low-dosage permanent tissue radiation therapy (brachytherapy) approved during the expert meeting of the Russian Brachy-therapeutic Society on 4th October 2014 are presented in this article. The references are given to the guidelines for the technology of prostate brachytherapy from years 2006, 2009 and 2010. The questions of the diagnostics and patient selection for brachytherapy are discussed, indications and contraindications are defined for the brachytherapy. The indication for the brachytherapy is a histologically confirmed prostate cancer. Absolute contraindications for brachytherapy are outlined. The monotherapy regimen and possible combination therapy using the radiation therapy, hormonal treatment and lymphadenectomy are discussed. The treatment tactic is evaluated with regard to the prostate cancer progression risk. The procedure stages including seed implantation, volumetry, preoperative dosimetry, anesthesia, and possible complications and their prophylaxis are described. The quality control criteria and necessary parameters of postimplantation dosimetry are presented. Criteria of the biochemical recurrence and frequency of PSA controls postoperatively are also outlined.

А.В. Зырянов, В.Н. Ощепков, П.В. Свиридов, А.В. Баранов, В.А. Бирюков, В.А. Коротков, А.А. Вишинский, В.П. Горелов, Р.И. Гуспанов, Э.О. Дадашев, К.Ю. Заболотнов, А.А. Загидуллин, А.В. Зайцев, О.В. Зуев, В.Ю. Иванов, П.А. Карнаух, А.В. Корякин, О.В. Моров, А.В. Петровский, А.В. Пономарев, Д.Б. Санин, И.И. Трачук, А.В. Фаенсон, А.С. Халатов, Р.А. Халиков, А.Д. Цыбульский

Рак предстательной железы (РПЖ) относится к числу наиболее распространенных онкологических заболеваний. Для лечения неметастатического РПЖ применяются радикальная простатэктомия, лучевая терапия (дистанционная и брахитерапия), гормональное лечение и наблюдение. Брахитерапия является разновидностью лучевой терапией, а именно контактной (внутритканевой) лучевой терапией, которая позволяет достичь высокой дозы в мишени при небольшой нагрузке на периферии за счет выраженного отрицательного градиента дозы. Она может выполняться в двух модификациях: высокодозной (облучение опухоли достигается за счет временного помещения в мишень источников высокой мощности дозы, содержащие изотопы ^{60}Co , ^{192}Ir , ^{137}Cs , ^{169}Yb) и низкодозной (выполняется перманентная имплантация источников низкой мощности дозы, содержащие изотопы ^{125}I , ^{103}Pd , ^{131}Cs). Данные рекомендации относятся к области применения перманентной низкодозной внутритканевой лучевой терапии (здесь и далее брахитерапии).

Для пациентов РПЖ с низким уровнем риска прогрессирования заболевания эта процедура признана в качестве стандартного общеприня-

того метода лечения. На сегодня имеется более 500 публикаций, посвященных данному вопросу. За последнее десятилетие многочисленные клинические исследования доказали безопасность и эффективность брахитерапии [1, 2], в том числе радиационной онкологической группой (RTOG) [3, 4].

В США «Американским брахитерапевтическим обществом» (ABS) разработаны рекомендации [5], в Европе руководствуются рекомендациями «Европейского общества радиотерапии и онкологии» (ESTRO) [6].

На территории РФ метод применяется с 2000 года. Техника исполнения описана в методических указаниях: трансперинеальная под контролем ТРУЗ «НМТ ФС№ 2009/218 «Технология внутритканевой лучевой терапии закрытыми источниками I-125 локализованного рака предстательной железы» 2009 года [7] и под контролем КТ «НМТ ФС№ 2010/180 «Внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия) рака предстательной железы» 2010 года [8]. Аспекты радиационной безопасности приведены в «МУ 2.6.1.2135-06 «Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при лучевой терапии закрытыми радионуклидными источниками» [9] и «МУ 2.6.1.2712-10 «Гигиенические требования по обеспечению

радиационной безопасности при внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) методом имплантации закрытых радионуклидных источников» [10]. С момента введения в клиническую практику процедура проведения брахитерапии претерпела некоторые изменения. Представленные рекомендации призваны помочь практикующим врачам в проведении процедуры брахитерапии. В тех случаях, где еще нет принятых четких рекомендаций, возможна дискуссия. В данных рекомендациях не рассматриваются общие вопросы лечения РПЖ, которые подробно изложены в «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению больных раком предстательной железы» [11] и в руководстве Европейской ассоциации урологов (EAU) «Guidelines on Prostate Cancer» [12]. Согласно решению первого Экспертного совещания общества брахитерапевтов России «Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью низкодозной перманентной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии)» подлежат обновлению и уточнению. Для решения дискуссионных вопросов будут созданы рабочие группы.

ДИАГНОСТИКА И ОТБОР БОЛЬНЫХ НА ЛЕЧЕНИЕ

Диагностика.

Обследование больных должно включать оценку объективных и субъективных показателей для оценки всех факторов влияющих на эффективность предстоящего лечения методом брахитерапии.

Данные анамнеза, необходимые для принятия решения о применении брахитерапии предстательной железы:

1. Урологические аспекты истории болезни;

1.1. Анамнестические указания на расстройство мочеиспускания любого генеза;

1.2. Ранее проведенное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ПЖ):

а) ранее проведенные трансуретральная или открытая аденомэктомия или другие операции в области предстательной железы;

б) трансуретральная игольная абляция или микроволновая (радиочастотная) термотерапия, или высокоинтенсивный фокусированный ультразвук;

в) применение препаратов для лечения обструктивных симптомов (альфа-адреноблокаторов, ингибиторов 5-альфа редуктазы);

1.3. Анамнестические указания на наличие стриктуры уретры или проведенное ее лечение;

1.4. Эректильная функция (данные международного индекса эректильной функции – МИЭФ);

1.5. Данные IPSS;

2. Ранее диагностированные опухоли, особенно мочевого пузыря или прямой кишки;

3. Ранее проведенная лучевая терапия тазовых органов;

4. Ранее перенесенные операции в области таза или переломы тазовых костей со смещением;

5. Воспалительные заболевания терминального отдела толстой кишки;

6. Системные заболевания соединительной ткани;

7. Нейродегенеративные заболевания;

8. Коагулопатии или прием антикоагулянтов.

Минимальный перечень предварительных данных обследования для принятия решения о проведении брахитерапии включает в себя:

1. Данные биопсии предстательной железы:

1.1. наличие аденокарциномы;

1.2. индекс по шкале Глисона;

1.3. наличие перинеуральной и/или перивазальной инвазии;

2. Уровень ПСА (оценочный уровень ПСА – должен быть определен до начала лечения, в сроки ближайшие до выполнения биопсии предстательной железы);

3. Данные пальцевого ректального обследования (ПРИ);

4. Объем предстательной железы по данным трансректального ультра-

звукового исследования (ТРУЗИ);

5. Определение возможности пациента находиться в литотомическом положении;

6. Определение переносимости общей или спинальной анестезии.

Обязательные методы обследования.

1. Оценка симптомов (шкала IPSS);

2. Урофлоуметрия;

3. Оценка объема остаточной мочи;

4. ТРУЗИ;

5. Магниторезонансная томография (МРТ).

Дополнительные методы обследования

1. Радионуклидная остеосцинтиграфия (не выполняется пациентам низкого риска прогрессирования, при уровне ПСА менее 20 нг/мл, пациентам умеренного и высокого риска прогрессирования производится в обязательном порядке);

2. Позитронно-эмиссионная томография (проводится пациентам при наличии биохимического рецидива или при подозрении на наличие раковой лимфаденопатии, целесообразна у пациентов умеренного и высокого риска прогрессирования);

3. Уретрография/уретроскопия;

4. Диагностическая лимфаденоэктомия;

5. Биопсия семенных пузырьков.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Пациенты с установленным в результате всех предварительных обследований раком ПЖ считаются потенциальными кандидатами на проведение брахитерапии при условии, что были рассмотрены все абсолютные и относительные противопоказания. Окончательно решение о проведении брахитерапии принимается после всесторонней оценки показаний и противопоказаний у пациента-кандидата на лечение этим методом. Следует отметить, что определение «относительное противопоказание» означает,

что у пациента есть достаточно высокий риск осложнений или возникновении технических трудностей при выполнении процедуры, но этот риск может быть скомпенсирован или ослаблен другими факторами. Наличие таких относительных противопоказаний у пациента не препятствует применению брахитерапии.

ПОКАЗАНИЯ

Морфологически доказанный РПЖ

Все противопоказания можно свести к следующим общим позициям:

- Признаки прогрессирования заболевания;
- Признаки инфравезикальной обструкции;
- Анатомическое несоответствие;
- Риск жизнеугрожающих интра- и послеоперационных осложнений.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Абсолютные противопоказания

1. Небольшая ожидаемая продолжительность жизни (менее 5 лет);
2. Отдаленные метастазы;
3. Метастатическое поражение региональных лимфатических узлов;
4. Острые и/или жизнеугрожающие состояния;
5. Недопустимый операционный риск;
6. Отсутствие прямой кишки, что препятствует проведению брахитерапии под контролем ТРУЗИ*;
7. Обширная полость («ТУР-дефект») после трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ или аденомэктомии, которые препятствуют установке источников и проведению соответствующей дозиметрии;
8. Выраженная инфравезикальная обструкция(ИВО) ($Q_{max} < 10$ мл/с, объем остаточной мочи > 100 мл);
9. Невозможность укладки больного в положение для литотомии;
10. Атаксия-телеангиэктазия**.

Относительные противопоказания

1. Высокое значение IPSS (> 18);
2. Ранее проведенная лучевая терапия брюшной полости;
3. Увеличенные доли ПЖ;
4. Размер ПЖ больше 60 см^3 на момент имплантации*;
5. Воспалительные заболевания кишечника.

Имеются единичные наблюдения, указывающие, что брахитерапия может спровоцировать появление или прогрессирование нейродегенеративных заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, ангио- и коагулопатий. Несмотря на то, что нет убедительных данных на наличие прямой связи между зарегистрированными инцидентами, необходимо внимательно относиться к выбору метода лечения у пациентов с неврологическим, ревматологическим или гематологическим анамнезом.

Состояние после ТУР или аденомэктомии не является противопоказанием при условии достаточного объема остаточной ткани ПЖ для проведения имплантации. ТУР ПЖ даже может ограниченно использоваться для лечения ИВО до имплантации, при условии соблюдения специфических для брахитерапии правил исполнения этой операции.

Группы риска

При определении показаний решающее значение имеет оценка риска прогрессирования. На сегодняшний день наиболее часто используется шкала D'Amico [13] (табл. 1).

При выборе лечебной тактики у пациентов умеренной группы риска имеются факторы неблагоприятного прогноза, побуждающие выбирать более агрессивную лечебную тактику:

- доминантный паттерн Глисона – “4”;
- 50 и более процентов положительных биопсийных образцов;
- билатеральные позитивные биопсийные образцы;
- признаки перинеуральной инвазии;
- МРТ признаки инвазии капсулы предстательной железы;
- более 1 критерия умеренного риска.

Монотерапия и сочетанная лучевая терапия

Критерии выбора пациентов для проведения брахитерапии расширились настолько, что уже пациенты всех групп риска могут получить лечение этим методом, как в комбинации с другими видами лечения, так и в качестве монотерапии. Решение о тактике лечения принимается после всесторонней оценки риска прогрессирования заболевания. Согласно данным мета-анализа, включающем результаты более 1400 опубликованных исследований [14], брахитерапия, в качестве монотерапии, обеспечивает сравнимый с радикальной простатэктомией и дистанционной лучевой терапией результат лечения (1a).**** Согласно тем же данным у пациентов с промежуточным риском прогрессирования заболевания допустимо выполнение монотерапии, но существенного преимущества выживаемости без биохимического

Таблица 1. Группы риска РПЖ по классификации D'Amico

Группа риска	Клиническая стадия	ПСА, нг/мл	Сумма баллов по Глисона
Низкий (наличие всех факторов)	T1-T2a	<10	2-6
Промежуточный (наличие одного из факторов)	T2b-T2c	10-20	7
Высокий*** (наличие одного из факторов)	T3a	>20	8-10

* Увеличение предстательной железы и отсутствие прямой кишки не являются препятствием для проведения брахитерапии под контролем КТ.
 ** Наследственное заболевание, характеризующееся повышенной чувствительностью к ионизирующему излучению.
 *** Выделяется также экстремально высокий уровень риска прогрессии при сочетании всех тех факторов риска.
 **** Здесь и далее уровень достоверности публикаций по данному вопросу. См. таблицу уровней доказательности

рецидива, по сравнению с прочими радикальными методами лечения, можно достичь только в случае сочетанного лечения. Для пациентов высокого риска прогрессирования, сочетанное лечение становится единственной возможностью лечения, причем именно сочетание брахитерапии и дистанционной лучевой терапии позволяет достичь наилучших результатов лечения по сравнению с радикальной простатэктомией и дистанционной лучевой терапией.

Гормональная терапия

На сегодняшний день нет данных подтверждающих необходимость проведения неoadъювантной андрогенной депривации (гормональной терапии) пациентам, планирующим проведение брахитерапии. Пожалуй, единственным исключением может быть решение о назначении гормональной терапии для уменьшения размеров предстательной железы пациентам с объемом органа более 60 см³. Пациентам промежуточного и высокого риска проведение адъювантной гормональной терапии является оправданным. При этом имеется ряд публикаций, отрицающих положительную роль андрогенной депривации в комбинации с лучевым лечением [15-18], однако для пациентов высокого риска рекомендовано применение адъювантной гормональной терапии [19-21] (2а). Длительность терапии остается предметом дискуссии. В большинстве работ продолжительность гормональной депривации составляет 3 года, в любом случае она не может быть менее 6 месяцев. Для большинства пациентов промежуточной группы риска нет необходимости в длительной гормональной терапии. Необходимо также помнить о риске, который несет в себе гормональная терапия с позиции снижения общей выживаемости пациентов РПЖ за счет повышения частоты кардиоваскулярных осложнений [22] (2а).

Лимфаденоэктомия

В зависимости от наличия факторов риска определяется объем до-

полнительного обследования. Необходимо учитывать, что метод брахитерапии не подразумевает получение интраоперационного морфологического материала, в то время как вероятность поражения регионарных лимфатических узлов у пациентов промежуточного риска прогрессирования составляет 5-15%, а для высокого риска – 16-49%. Это диктует необходимость диагностики поражения лимфатических узлов у пациентов промежуточного риска и, в особенности, высокого риска. У пациентов высокого и промежуточного риска имеются показания к проведению лимфаденоэктомии. Надежность КТ и МРТ не достаточна для исключения метастатического поражения лимфатических узлов, хотя они достаточно надежны при интерпретации уже выявленных признаков опухолевой лимфаденопатии (увеличение линейного размера хотя бы одного лимфатического узла более чем на 1 см). Исключение опухолевого генеза лимфаденопатии возможно только путем морфологического исследования лимфатических узлов полученных вследствие лимфаденоэктомии. В случае проведения брахитерапии у больных промежуточного риска в виде монотерапии имеются абсолютные показания к проведению лимфаденоэктомии. Предварительные исследования выявления пораженных лимфатических узлов с помощью ПЭТ-КТ с холином продемонстрировали эффективность метода диагностики и являются предметом дальнейшего исследования [23] (3).

Тактика лечения в зависимости от риска прогрессирования

Таблица 2. Выбор лечебной тактики в зависимости от риска прогрессирования

Риск прогрессирования заболевания (D'Amico)	Сочетанная лучевая терапия	Адъювантная андроген-депривационная терапия
Низкий риск	–	–
Промежуточный риск	+	±
Высокий риск	+	+

Увеличенный объем предстательной железы

Увеличенный объем ПЖ сам по себе не является ограничением к выполнению брахитерапии. Для оценки возможности исполнения манипуляции имеют значения два фактора: интерференция лобковых костей и площадь максимального поперечного среза ПЖ. Считается невозможным выполнение имплантации под контролем ТРУЗИ, если площадь максимального поперечного среза ПЖ скрытая за ветвями лонных костей более 20%, но в ряде случаев возможно преодоление этого ограничения за счет большего сгибания в тазобедренных суставах для большего наклона бедер пациента к животу. Также имеются технические препятствия к выполнению брахитерапии, если площадь максимального поперечного среза ПЖ больше сетки шаблона. Данная проблема может быть разрешена за счет использования на периферии источников большей активности.

Инфравезикальная обструкция

Наличие у пациента значимой ИВО может стать причиной развития острой задержки мочеиспускания в послеоперационном периоде, возможности лечения которой у пациентов после брахитерапии существенно ограничены. По этой причине оценка симптоматических проявлений нарушения мочеиспускания по шкале симптомов IPSS у пациентов, кандидатов на лечение методом брахитерапии, является обязательной. Также обязательными методами являются урофлоуметрия и оценка объема остаточной мочи. Выявленная ИВО может стать причиной отказа от брахитерапии или стать

показанием для проведения паллиативной трансуретральной резекции ПЖ (ТУРПЖ) до брахитерапии и переноса радикального вмешательства на несколько месяцев. В то же время необходимо разделять состояния связанные с полиурией у пациентов с сердечной недостаточностью или артериальной гипертензией, приемом диуретиков, а также у больных, страдающих метаболическим синдромом или сахарным диабетом.

Назначение альфа-адреноблокаторов

Учитывая существенное влияние брахитерапии на качество микции пациентов рекомендуется назначение терапии альфа-адреноблокаторами всем пациентам за две недели до предполагаемого срока выполнения брахитерапии и продолжение лечения в течение по крайней мере в течение полугода после выполнения манипуляции [24] (1b).

Трансуретральная резекция

У пациентов, перенесших ТУРПЖ или чреспузырную аденомэктомию перед брахитерапией, могут иметься ограничения. Возможность выполнения брахитерапии у данного контингента больных определяется во время ТРУЗИ. При поперечном сканировании оценивается толщина оставшейся после операции ткани, которая не должна быть менее 1 см, при этом ТУР-дефект не должен иметь нависающих над уретрой краев шейки мочевого пузыря («предпузырь»). Брахитерапия может быть выполнена после полного завершения процесса заживления в сроки не ранее трех месяцев. Риск развития недержания мочи низкий, тем не менее, рекомендуется выполнять данное вмешательство специалистам, имеющим ощутимый опыт планирования и выполнения брахитерапии.

У пациентов с выраженными явлениями ИВО в случае необходимости может быть выполнена ТУРПЖ. Данное вмешательство имеет ряд особенностей. ТУРПЖ перед брахитерапией выполняется в объеме

трансуретральной инцизии или паллиативной (экономной) ТУР минимум за 3 месяца до предполагаемой брахитерапии. Технически исполнение экономной ТУРПЖ включает в себя удаление «средней доли» и создание «мочевой дорожки», при этом сохраняются боковые доли и ткани, окружающие семенной бугорок.

У пациентов, перенесших брахитерапию, выполнение в ранние сроки ТУРПЖ существенно отягощает течение процесса выздоровления. Эта операция может стать причиной развития недержания мочи (риск до 50%) [25, 26] (2а), или длительной дизурии. Помимо вышечисленного, возможно удаление части имплантата, что может существенно уменьшить суммарную очаговую дозу. Вследствие удаления периуретральных тканей стенка неуретры может подвергаться облучению в дозе значительно превышающей толерантные значения, что ведет к нарушению реэпителизации и/или развитию уретрального некроза на эпителизированной поверхности. Так как выполнение ТУРПЖ после брахитерапии, как правило, обусловлено развитием острой задержки мочеиспускания или выраженной дизурии, необходимо исключение факторов риска на этапе отбора пациентов на лечение методом брахитерапии. Считается безопасным выполнение ТУРПЖ через 6 месяцев после брахитерапии, главным условием является применение самой щадящей методики. В некоторых случаях в раннем периоде после брахитерапии (до двух месяцев) может оказаться более предпочтительным вариантом лечения проведение радикальной простатэктомии до наступления склерозирования перипростатических тканей.

Острая задержка мочеиспускания

Острая задержка мочеиспускания (ОЗМ) развивается с частотой 1-10% [27-30]. Из-за ограничения возможностей по лечению данного состояния у пациентов, перенесших брахитерапию, ОЗМ становится су-

щественным фактором ухудшающим качество жизни пациента в послеоперационном периоде. Генез острой задержки складывается из наличия отека, связанного с травмой ПЖ непосредственно во время процедуры имплантации, развивающихся вследствие облучения ПЖ и окружающих тканей лучевых реакций, а также наличия инфравезикальной обструкции (ИВО), обусловленной увеличением ПЖ в результате наличия ее доброкачественной гиперплазии. Рядом исследований была доказана прямая взаимосвязь между развитием ОЗМ и наличием у пациента повышения оценки симптомов по шкале IPSS более 20 баллов [31-32]. В подавляющем большинстве случаев ОЗМ разрешается путем временной катетеризации мочевого пузыря. Тем не менее, в ряде случаев приходится производить надлонную цистостомию с целью длительного дренирования до наступления возможности выполнения безопасной ТУРПЖ. Важным моментом является необходимость поддержания «нормального» ритма мочеиспускания: больной должен быть обучен открывать дренаж при наступлении позыва на мочеиспускание. Данная мера необходима для профилактики сморщивания мочевого пузыря. В условиях пустого мочевого пузыря стенка мочевого пузыря находится вблизи ПЖ, содержащей радиоактивный имплантат, вследствие чего подвергается дополнительному облучению, что может привести к быстрому развитию тяжелого лучевого цистита.

Предшествовавшее лучевое лечение

Ранее проведенная лучевая терапия органов брюшной полости и малого таза, например, при раке прямой кишки, несет большой риск развития постимплантационных токсических эффектов и более серьезных осложнений, чем при проведении стандартной брахитерапии. Для пациентов, которые ранее перенесли лучевую терапию необходимо тщательно оценивать дозу, приходящуюся

на ПЖ, прямую кишку и мочевой пузырь во избежание поздних токсических эффектов мочеполовых органов и желудочно-кишечного тракта. В таких случаях полезно проведение цистоскопии и ректороманоскопии.

МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ИМПЛАНТАЦИИ ИСТОЧНИКОВ

ТЕХНИЧЕСКОЕ ИСПОЛНЕНИЕ

Метод брахитерапии (интерстициальной лучевой терапии) основан на внедрении в ткань ПЖ микрокапсул, содержащих изотоп ^{125}I .

Этапы брахитерапии :

- волюмометрия (получение серии послойных изображений с шагом 5 мм для последующей их загрузки в планирующую компьютерную систему);
- дозиметрия (расчет расположения источников в мишени облучения и дозовых нагрузок на критические органы);
- подготовка имплантанта;
- имплантация (внедрение источников в ткань ПЖ согласно составленному предварительно плану);
- постимплантационная дозиметрия (получение серии послойных изображений при проведении компьютерной томографии в послеоперационном периоде после уменьшения постимплантационного отека, для последующего расчета дозовых нагрузок на мишень и критические органы).

ВОЛЮМОМЕТРИЯ

Расположение зерен в ткани ПЖ с целью обеспечения доставки необходимой дозы излучения в пределах органа и минимизации лучевой нагрузки на близлежащие органы и ткани осуществляется при помощи компьютерной планирующей системы. Для проведения компьютерного планирования необходимо точное знание объема и конфигурации ПЖ, для чего производится так называемое исследование объема (волюмометрия). Область шейки мочевого пузыря определяется как срез «0». Для точного его определе-

ния удобнее использовать сагиттальный срез и ориентироваться по срезу баллона уретрального катетера, установленного в мочевой пузырь. При этом в область облучения включается весь объем основания ПЖ, находящийся в проекции между задней стенкой мочевого пузыря и передней стенкой прямой кишки, как правило, на 5-10 мм от уровня «0» в краниальном направлении. Семенные пузырьки, визуализируемые на этом уровне, также включаются в целевой объем. Область апекса ПЖ определяется как небольшой участок, находящийся под уретрой, которая на этом уровне покидает ПЖ, отклоняясь в переднем направлении. Объем мишени, которая получит целевую дозу, превышает объем ПЖ на 10-15% за счет увеличения границ мишени на 2-3 мм от капсулы боковых долей железы, видимой при ТРУЗИ. Граница мишени в областях, примыкающих к лонному сочленению и передней стенке прямой кишки, проходит строго по капсуле ПЖ [33]. В некоторых случаях с целью уменьшения лучевой нагрузки на сосудисто-нервные пучки, их исключают из объема мишени с одной или обеих сторон в зависимости от характера внутриорганного расположения опухоли у

пациентов с сохраненной сексуальной функцией. При этом сосудисто-нервные пучки маркируются и производится определение лучевой нагрузки на эту структуру. Определяется объем критических органов — уретры и слизистой прямой кишки, доза на которые должна быть ограничена, а по возможности, минимизирована. Объем уретры определяется по границе губчатого тела уретры, прямой кишки — по границе подслизистого слоя и слизистой примыкающей к трансректальному ультразвуковому датчику. У пациентов с большим объемом ПЖ имеет смысл маркировать вентральную границу лонных костей и сочленения. Для определения точного количества источников для имплантации волюмометрия может быть проведена заранее, но не раньше двух недель до предстоящего вмешательства (предварительная волюмометрия, преплан). В любом случае волюмометрия проводится/повторяется в условиях операционной под анестезией непосредственно перед брахитерапией (непосредственная волюмометрия).

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ДОЗИМЕТРИЯ

Таблица 3. Дозиметрические параметры для имплантанта источниками ^{125}I

Дозиметрические показатели		Min	Max
Целевая доза, предстательная железа			
Монотерапия, D90	145-160 Гр	130 Гр*	180-200 Гр**
Сочетанное лечение***, D90	100-125 Гр	80 Гр	135-155 Гр
V100	95%	80%	
V150			65%
Уретра			
D10			220 Гр
V125			1 см ³
D2cc			145 Гр
Прямая кишка			
V75			1 см ³
D2cc			145 Гр
Активность источников			
Активность 1 источника****	0,35-0,50 мКю	0,25 мКю	0,80 мКю

* Если очаговая доза меньше минимальной, имплантация считается неэффективной, минимальная доза определяется по результатам постимплантационной дозиметрии.

** Для группы низкого риска прогрессирования максимальная доза составляет 180 Гр, а для групп умеренного и высокого риска допустимо повышение порога до 200 Гр. В любом случае применение пограничных доз может стать причиной развития тяжелых осложнений.

*** При сочетанном лечении этап дистанционного лучевого лечения на зону лимфатического коллектора в режиме стандартного фракционирования, СОД 45-50 Гр.

**** При сочетанной терапии и монотерапии источниками с двумя и более классами активности минимальная активность источника может быть менее 0,25 мКю. Источники с низкой активностью могут быть использованы в непосредственной близости к критическим органам: уретра, прямая кишка и мочевой пузырь. Составление дозиметрического плана источниками активностью более 0,65 мКю представляет определенные трудности.

Таблица 4. Дозиметрические параметры для имплантанта источниками ^{131}Cs *

Дозиметрические показатели		Min	Max
Целевая доза, предстательная железа			
Монотерапия, D90	110 Гр	100 Гр	
Сочетанное лечение, D90	65-70 Гр		
V100	95%	80%	
V150			50%
Уретра			
V125			1 см ³
D10			165 Гр
Прямая кишка			
V75			1 см ³
D _{2cc}			100 Гр
Активность источников			
Активность 1 источника	0,16-0,26 U [34]		

* Имеется очень ограниченный опыт применения источников ^{131}Cs в РФ, дозиметрические показатели будут уточнены по мере накопления опыта применения.

Предоперационная дозиметрия проводится по той же технологии, что и предварительное планирование. Непосредственно в операционной производится загрузка изображений в планирующую компьютерную систему для определения положения координат источников и последующей коррекции положения источников в процессе имплантации (on-line планирование).

Дозиметрические показатели зависят от радиоактивных источников, применяемых для брахитерапии, в первую очередь изотопа. В настоящее время в мировой практике используются источники, содержащие в качестве терапевтического изотопа ^{125}I , ^{103}Pd , и ^{131}Cs . Источники ^{103}Pd на территории РФ не применяются. Наибольший опыт накоплен в использовании источников ^{125}I .

Основные правила планирования сводятся к ограничению нагрузки на уретру и слизистую прямой кишки. Во избежание ранения уретры необходимо избегать размещения источников в проекции уретры по центральной вертикальной линии (чаще всего линии «d» для шаблона ВК). Имплантация по линии проекции кратчайшего пути уретры и слизистой уретры опасна с точки зрения образования уретро-ректального свища. Допустимо размещение единичных источников по центральной линии в апикальной области. Особое внимание необходимо уделять зоне основания ПЖ,

которая на практике зачастую оказывается недостаточно облученной. Не рекомендуется использовать единичные источники в периферических отделах железы во избежание миграции источников. Также единичные источники могут быть утеряны при парауретральной имплантации. Избыточная нагрузка на губчатое тело уретры, как и высокие дозы в проекции сосудисто-нервных пучков, могут повысить уровень риска развития эректильной дисфункции. С целью профилактики эректильной дисфункции возможна редукция лучевой нагрузки в зоне сосудисто-нервных пучков с обеих сторон или с одной стороны противоположной зоне опухолевого процесса. Данная рекомендация не имеет отношения к пациентам высокого риска, так как в этом случае необходимо включение в зону облучения сосудисто-нервного пучка, как одного из наиболее вероятных путей метастазирования.

ПРОЦЕДУРА ИМПЛАНТАЦИИ

Метод анестезии

Методика обезболивания брахитерапии не имеет принципиального значения, главное требование сводится к обеспечению надежного обезболивания и неподвижности пациента на протяжении всей процедуры имплантации. Наиболее популярной методикой остается спинальная анестезия.

Имплантация

Для контроля положения уретры и шейки мочевого пузыря в мочевой пузырь устанавливается баллонный катетер. Современная техника выполнения имплантации подразумевает трехмерный контроль положения иглы с источниками. Сначала иглы устанавливаются согласно двух координат, полученных при расчете дозовых нагрузок имплантанта в компьютерной планирующей системе, затем происходит установка игл по глубине относительно шейки мочевого пузыря для каждого из уровней. Для контроля глубины может использоваться любая из методов визуализации, как ультразвуковой, так и рентгеновский, в зависимости от принятой в клинике методики. Надежный визуальный контроль является главным условием качественного исполнения вмешательства. Использование ориентации «по кончику иглы» является недостаточно точной и не соответствует критериям качественного имплантанта.

Методика on-line планирования подразумевает контроль реального положения иглы в двух- или трехмерном представлении (трехмерный предпочтительней) в планирующей компьютерной системе. Необходимо помнить, что до момента полного извлечения стренда из иглы возможна его коррекция по глубине. Оценка холодных участков после имплантации может потребовать установки некоторого количества дополнительных источников, при этом необходимо контролировать нагрузку на критические органы.

Методика проведения сочетанной лучевой терапии

В настоящий момент не достигнуто консенсуса какой из этапов сочетанной лучевой терапии должен выполняться первым; дистанционная или внутритканевая лучевая терапия, оба подхода имеют как преимущества, так и недостатки. Сочетанная лучевая терапия проводится

расщепленным курсом, при этом имплантация расценивается как первая фракция, возобновление курса лучевой терапии производится после стихания лучевых реакций, при этом производится коррекция дозы в зависимости от длительности перерыва между циклами лечения. При выборе объема облучаемых тканей и распределения в нем доз облучения применяют рекомендации Международной комиссии – ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement) [35] по определению градаций объемов:

- большой опухолевый объем (GTV – gross tumor volume) – объем, который включает в себя визуализируемую опухоль. К этому объему подводят необходимую для данной опухоли туморицидную дозу;

- клинический объем мишени (CTV – clinical target volume) – объем, который включает в себя не только опухоль, но и зоны субклинического распространения опухолевого процесса;

- планируемый объем мишени (PTV – planning target volume) – объем облучения, который больше клинического объема мишени и который дает гарантию облучения всего объема мишени. Он получается в связи с тем, что планирующая система на каждом скане автоматически добавляет заданный радиологом отступ, обычно 1-1,5 см, учитывающий подвижность опухоли при дыхании и различные погрешности, а иногда и 2-3 см, например при большой дыхательной подвижности органов малого таза;

- планируемый объем облучения с учетом толерантности окружающих нормальных тканей (PRV – planning organ at risk volume).

При дистанционном облучении лимфатического коллектора в зону облучения включаются ПЖ с семенными пузырьками и следующие группы лимфатических узлов:

- общие подвздошные;
- внутренние подвздошные;
- наружные подвздошные;
- запирательные;
- пресакральные.

Показания к реимплантации

Показания к реимплантации определяются на основании данных постимплантационной дозиметрии. Дополнительным аргументом в ее пользу проведения может стать заметный рост ПСА: для пациентов перенесших имплантацию источниками ^{125}I D90 < 130 Гр и/или V100 < 70% [36-38]

Профилактика осложнений

Наиболее значимое влияние на частоту развития осложнений в ближайшем послеоперационном периоде оказывает отбор больных на лечение и соблюдение всех правил ведения больного в период до и после имплантации.

Интра- и постимплантационный отек предстательной железы

Выраженный отек ПЖ носит негативный характер как с точки зрения равномерного облучения органа мишени за счет увеличения расстояния между источниками внутри органа в ближайший период после проведения брахитерапии, так и с позиции профилактики осложнений, в первую очередь расстройств мочеиспускания. Предотвращение негативных моментов связанных с отеком ПЖ сводится к трем моментам:

- сокращение длительности процедуры имплантации;
- минимизация травмы ткани ПЖ;
- соблюдение правил зарядки источников в иглы-интроджаты.

Сокращение длительности процедуры напрямую зависит от опыта и слаженности работы бригады специалистов в операционной. Использование методики on-line планирования позволяет уменьшить число пункций ПЖ во время имплантации, при этом необходимо помнить, что дозиметрическое планирование в этом случае должно производиться с небольшим запасом (примерно +5% целевой дозы) и потребность источников на имплантант может оказаться больше.

Применение стрендированных

источников, с одной стороны, уменьшает риск миграции источников до пренебрежимых величин, с другой стороны – по мере развития интраоперационного отека происходит увеличение объема ПЖ, при этом головной конец нити с источниками извлекается из более рыхлой ткани основания железы, и впоследствии мигрирует в сторону апекса. Таким образом, меняется ориентация источников, уменьшается дозовая нагрузка в области основания ПЖ, в то же время район апекса находится в условия превышения дозовых нагрузок от предварительно спланированных. Для предотвращения этого можно произвести разделение длинных нитей-стрендов содержащих 4, 5 и 6 источников на два или три отрезка (содержащих 2 по 2, или 2 по 3, или 3 по 2). Данный прием позволяет уменьшить влияние отека на положение источников внутри ПЖ за счет их миграции относительно друг друга в условия нарастания или спада отека без изменения расчетной позиции внутри органа.

Контроль качества исполнения брахитерапии

Контроль качества лечения сводится к следующим простым правилам:

- Имплантацию должны выполнять как минимум 2 человека;
- Все действия (данные источников, количество игл, источников в игле во время зарядки, количество источников, глубина, координаты, номер иглы) должны дублироваться голосом, причем как исполнителем имплантации, так и его помощником,
- все изменения от предварительного плана должны быть задокументированы;
- окончательная оценка качества имплантации производится посредством постимплантационной дозиметрии, являющейся необходимым этапом брахитерапии.

Постимплантационная дозиметрия

Постимплантационная дозиметрия проводится на 45 ± 7 (для ^{125}I) и на 12 ± 2 (для ^{131}Cs) сутки после вы-

Таблица 5. Дозиметрические параметры, контролируемые при проведении постимплантационной дозиметрии

Органы-мишени	Дозиметрические параметры
Предстательная железа	D90, V100, V150
Уретра	V150, V30, V5
Прямая кишка	V100
Мочевой пузырь	V100

полнения имплантации и преследует следующие цели:

- оценка качества имплантации, контроля техники исполнения процедуры имплантации, коррекции типичных ошибок;
- выявление «холодных» участков ПЖ, наличие которых при признаках раннего рецидива, может стать показанием для реимплантации, также как уменьшение целевой дозы 130 Гр;
- выявление обширных «горячих» участков, в особенности в непосредственной близости к критическим органам, для своевременного проведения профилактики лучевых осложнений;
- необходимый этап сочетанной лучевой терапии.

В тоже время необходимо помнить, что в некоторых ситуациях данные постимплантационной дозиметрии могут быть компрометированы. Применение источников разной активности серьезно осложняет выполнение точной постимплантационной дозиметрии. Необходимо помнить, что не всегда имеется возможность точно идентифицировать все

имплантированные источники, в первую очередь из-за их интерференции с костями таза (табл. 5).

Наблюдение за пациентами

Помимо выполнения постимплантационной дозиметрии, пациенту надлежит проводить контроль ПСА с частотой 1 раз в 3 мес в течение первых трех лет и далее контроль выполняется 1 раз в год. Критериями биохимического рецидива является достижение уровня на 2 нг/мл более надира (критерий Rphenix). Данный критерий позволяет исключить влияние на диагностику биохимического рецидива доброкачественного временного повышения уровня ПСА (PSA bounce). Данное явление представляет собой временное повышение уровня ПСА, длительностью 2-6 недель и не требующее проведение какого-либо дополнительного лечения. ■

Список сокращений.

- КТ – компьютерная томография
- МРТ – магниторезонансная томография
- ОЗМ – остра задержка мочеиспускания

- ПЖ – предстательная железа
- ПРИ – пальцевое ректальное исследование
- ПСА – простатический специфический антиген
- РПЖ – рак предстательной железы
- ТРУЗ – трансректальный ультразвук
- ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование
- ТУР – трансуретральная резекция
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- УФМ – урофлоуметрия

Характеристика уровня достоверности публикации

- 1a** Уровень достоверности, основанный на результатах мета-анализа крупных рандомизированных исследований;
- 1b** Уровень достоверности, основанный на результатах по крайней мере одного крупного рандомизированного исследования;
- 2a** Уровень достоверности, основанный на результатах одного нерандомизированного контролируемого исследования;
- 2b** Уровень достоверности, основанный на результатах, по крайней мере, одного экспериментального исследования;
- 3** Уровень достоверности, основанный на результатах сравнительного исследования или описания клинического случая;
- 4** Уровень достоверности, основанный на результатах мнения эксперта или экспертного комитета.

Резюме:

Представлены методические рекомендации по лечению рака предстательной железы (РПЖ) с помощью низкодозной перманентной внутритканевой лучевой терапии, утвержденные на экспертном совещании Объединения Брахитерапевтов России 4 октября 2014 г.

В рекомендациях даны ссылки на методические рекомендации по технологии внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы 2006, 2009, 2010 годов. Рассмотрены вопросы диагностики и отбора больных РПЖ на лечение методом брахитерапии, определены показания и противопоказания к выполнению низкодозной внутритканевой лучевой терапии. Показанием к брахитерапии является морфологически доказанный РПЖ. Описаны абсолютные противопоказания к проведению брахитерапии. Рассмотрены вопросы монотерапии и сочетанной лучевой терапии, гормональной терапии, лимфаденэктомии. Описан выбор тактики лечения в зависимости от риска прогрессирования РПЖ. Описана методика выполнения имплантации источников, включая волюмометрию, предоперационную дозиметрию, анестезии, возможные осложнения и меры их профилактики. Представлена правила контроля качества исполнения брахитерапии и необходимые дозиметрические параметры, контролируемые при проведении постимплантационной дозиметрии. Описана частота контроля ПСА в послеоперационном периоде и критерии биохимического рецидива.

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, обзор, рекомендации.

Key words: prostate cancer, brachytherapy, review, guidelines.

ЛИТЕРАТУРА

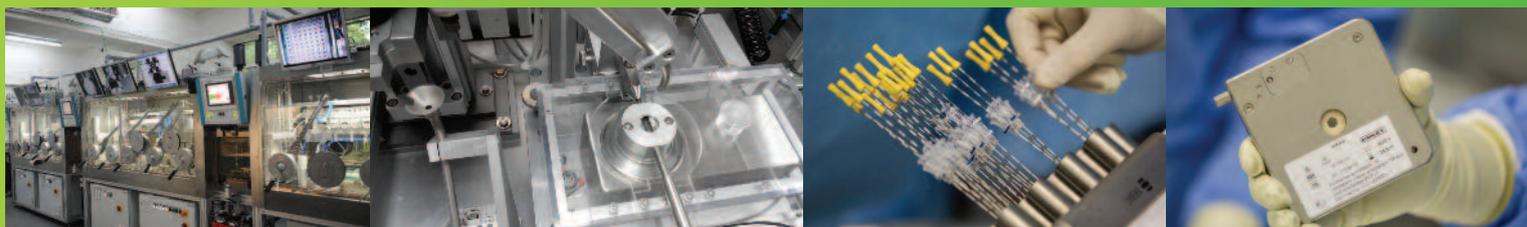
- Lee WR, DeSilvio M, Lawton C, Gillin M, Morton G, Firat S, Baikadi M, Kuettel M, Greven K, Sandler H. A phase II study of external beam radiotherapy combined with permanent source brachytherapy for intermediate-risk, clinically localized adenocarcinoma of the prostate: Preliminary results of RTOG P-0019. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. Vol. 64, N 3. P. 804-809.
- Feigenberg SJ, Lee WR, Desilvio ML, Winter K, Pisansky TM, Bruner DW, Lawton C, Morton G, Baikadi M, Sandler H. Health-related quality of life in men receiving prostate brachytherapy on RTOG 98-05. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005. Vol. 62, N 4. P. 956-964
- Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, Jewett M, Fleshner N. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention. // *Trial. J Clin Oncol.* 2011. Vol. 29, N 4. P. 362-368
- Hurwitz MD, Halabi S, Ou SS, McGinnis LS, Keuttel MR, Dibaise SJ, Small EJ. Combination external beam radiation and brachytherapy boost with androgen suppression for treatment of intermediate-risk prostate cancer: An initial report of CALGB 99809. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008. Vol. 72, N 3. P. 814-819
- Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, Butler WM, Grimm PD, Stone NN, Potters L, Zietman AL, Zelefsky MJ; American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. // *Brachytherapy.* 2012. Vol. 11, N 1. P. 6-19.
- Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L; ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. // *Radiother Oncol.* 2000. Vol. 57, N 3. P. 315-321.
- Каприн А.Д., Панышин Г.А., Альбицкий И.А., Миленин К.Н., Цыбульский А.Д. Технология внутритканевой лучевой терапии закрытыми источниками I-125 локализованного рака предстательной железы. [Под ред. В.П. Харченко]. М., 2009. 21 с.
- Цыб А.Ф., Карякин О.Б., Бирюков В.А. Внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия) рака предстательной железы. Методические указания. Обнинск, 2010.
- Иванов С.И., Аكوпова Н.А., Ермолина Е.П. и соавт. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при лучевой терапии закрытыми радионуклидными источниками. Методические указания 2.6.1.2135-06. М., 2006. 25 с.
- Иванов С.И., Аكوпова Н.А., Ермолина Е.П., Летов В.Н., Перцов В.А., Наркевич Б.Я., Мацука Д.Г., Глухов С.Б., Попов С.В., Кузнецов М.А. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) методом имплантации закрытых радионуклидных источников. Методические указания 2.6.1.2712-10. М., 2010. 15 с.
- Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Матвеев В.Б. и соавт. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Матвеев В.Б., Носов Д.А., Нюшко К.М., Петровский А.В., Свиридов П.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком предстательной железы. Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов России, М., 2014 // URL: <http://www.oncology.ru/association/clinicalguidelines/2013/prostate/>.
- Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Joniau S, Mason MD, Matveev V, van der Kwast TH, van der Poel H, Rouvière O, Wiegand T. Guidelines on Prostate Cancer. EAU, Stockholm. 2014. // URL: (http://www.uroweb.org/gls/pdf/1607%20Prostate%20Cancer_LRV3.pdf).
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, Tomaszewski JE, Wein A. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. // *Urology.* 2000. Vol. 55, N 4. P. 572-577.
- Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, Keyes M, Kupelian P, Lee WR, Machtens S, Mayadev J, Moran BJ, Merrick G, Millar J, Roach M, Stock R, Shinohara K, Scholz M, Weber E, Zietman A, Zelefsky M, Wong J, Wentworth S, Vera R, Langley S. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. // *BJU Int.* 2012. Vol. 109, Suppl 1. P. 22-29.
- Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen ZA, Adamovich E, Lief J. Androgen deprivation therapy does not impact cause-specific or overall survival in high-risk prostate cancer managed with brachytherapy and supplemental external beam. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007. Vol. 68, N 1. P. 34-40.
- Demanes DJ, Brandt D, Schour L, Hill DR. Excellent results from high dose rate brachytherapy and external beam for prostate cancer are not improved by androgen deprivation. // *Am J Clin Oncol.* 2009. Vol. 32, N 4. P. 342-347.
- Fang LC, Merrick GS, Wallner KE. Androgen deprivation therapy: a survival benefit or detriment in men with high-risk prostate cancer? // *Oncology (Williston Park).* 2010. Vol. 24, N 9. P. 790-796, 798.
- Liauw SL, Stadler WM, Correa D, Weichselbaum RR, Jani AB. Dose-escalated radiotherapy for high-risk prostate cancer: outcomes in modern era with short-term androgen deprivation therapy. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010. Vol. 77, N 1. P. 125-130.
- Lawton CA, DeSilvio M, Roach M. An Update of the Phase III Trial Comparing Whole-Pelvic (WP) to Prostate Only (PO) Radiotherapy and Neoadjuvant to Adjuvant Total Androgen Suppression (TAS): Updated Analysis of RTOG 94-13, with Emphasis on Unexpected Hormone/Radiation Interactions. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007. Vol. 69, N 3. P. 646-655.
- Pagliari VI, Braccarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, Studer UE. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. // *Eur Urol.* 2012. Vol. 61, N 1. P. 11-25.
- Smith MJ, Akhtar NH, Tagawa ST. The current role of androgen deprivation in patients undergoing dose-escalated external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. // *Prostate Cancer.* 2012. Vol. 2012, Article ID 280278, 8 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/280278;2012:280278>.
- Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. // *J Natl Cancer Inst.* 2007. Vol. 99, N 20. P. 1516-1524.
- Schwarzenböck SM, Kurth J, Gocke Ch, Kuhnt T, Hildebrandt G, Krause BJ. Role of choline PET/CT in guiding target volume delineation for irradiation of prostate cancer. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013. Vol. 40, Suppl 1. P. 28-35.
- Elshaiikh MA, Ulchaker JC, Reddy CA, Angermeier KW, Klein EA, Chohade N, Altman A, Ciezki JP. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: Final report of a double-blind placebocontrolled randomized study. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005. Vol. 62, N 1. P. 164-169.
- Hu K, Wallner K. Urinary incontinence in patients who have a TURP/TUIP following prostate brachytherapy. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998. Vol. 40. P. 783-786.
- Kollmeier MA, Stock RG, Cesaretti J, Stone NN. Urinary morbidity and incontinence following transurethral resection of the prostate after brachytherapy. // *J Urol.* 2005. Vol. 173, N 3. P. 808-812.
- Crook J, McLean M, Catton C, Yeung I, Tsihlias J, Pintilie M. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002. Vol. 52, N 2. P. 453-460.
- Keyes M, Schellenberg D, Moravan V, McKenzie M, Agranovich A, Pickles T, Wu J, Liu M, Bucci J, Morris WJ. Decline in urinary retention incidence in 805 patients after prostate brachytherapy: The effect of learning curve? // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. Vol. 64, N 3. P. 825-834.
- Terk M, Stock R, Stone N. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. // *J Urol.* 1998. Vol. 160. P. 1379-1382.
- Lee N, Wu CS, Brody R, Laguna JL, Katz AE, Bagiella E, Ennis RD. Factors predicting for postimplantation urinary retention after permanent prostate brachytherapy. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000. Vol. 48, N 5. P. 1457-1460.
- Lee WR, DeSilvio M, Lawton C, Gillin M, Morton G, Firat S, Baikadi M, Kuettel M, Greven K, Sandler H. A phase II study of external beam radiotherapy combined with permanent source brachytherapy for intermediate-risk, clinically localized adenocarcinoma of the prostate: Preliminary results of RTOG P-0019. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. Vol. 64, N 3. P. 804-809.
- Gutman S, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Galbreath RW, Adamovich E. Severity categories of the International Prostate Symptom Score before, and urinary morbidity after, permanent prostate brachytherapy. // *BJU Int.* 2006. Vol. 97, N 1. P. 62-68.
- Merrick GS, Butler WM, Grimm P, Morris M, Lief JH, Bennett A, Fiano R. Permanent prostate brachytherapy extracapsular radiation dose distributions: analysis of a multi-institutional database. // *J Contemp Brachytherapy.* 2013. Vol. 5, N 3. P. 117-121.
- Bice WS, Prestidge BR, Kurtzman SM, Beriwal S, Moran BJ, Patel RR, Rivard MJ. Recommendations for permanent prostate brachytherapy with (131)Cs: a consensus report from the Cesium Advisory Group. // *Brachytherapy.* 2008. Vol. 7, N 4. P. 290-296.
- International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU. Report No. 87: Radiation dose and image-quality assessment in computed tomography. // *J ICRU.* 2012. Vol. 12, N 1. P. 1-149.
- Marcu LG, Lawson JM. Technical and dosimetric aspects of iodine-125 seed reimplantation in suboptimal prostate implants. // *Br J Radiol.* 2013. Vol. 86, N 1026.
- Hughes L, Waterman FM, Dicker AP. Salvage of suboptimal prostate seed implantation: Reimplantation of underdosed region of prostate base. // *Brachytherapy.* 2005. Vol. 4, N 2. P. 163-170.
- Doyle L, Hesney AJ, Chapman KL, Liu H, Weiner PR, Dicker AP, Yu Y, Showalter TN. Reimplantation of suboptimal prostate seed implantation: technique with intraoperative treatment planning. // *J Contemp Brachytherapy.* 2012. Vol. 4, N 3. P. 176-81.

РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ

МИКРОИСТОЧНИКИ НА ОСНОВЕ ЙОД-125 ДЛЯ НИЗКОДОЗНОЙ БРАХИТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Производство микроисточников:

- Изготовление титановой капсулы размером 4,5x0,8 мм запаянной с торцов лазером и содержащей внутри золотую проволоку, рентгеновский маркер
- Контроль качества (герметичность, геометрия, анизотропия, классификация по радиационной активности)
- Оплетение и упаковка микроисточников
- Стерилизация защитных кассет



Преимущества метода:

- Малое время проведения операции
- Четкая локализация облучаемого органа
- Минимальное влияние на соседние здоровые органы
- Сокращенное пребывание пациента в стационаре
- Быстрая реабилитация, небольшой процент послеоперационных осложнений, сохранение потенции

Принцип действия:

- Определение объема и конфигурации предстательной железы
- Дозиметрическое планирование и получение плана имплантации микроисточников в ткань
- Имплантация микроисточников под контролем ТРУЗИ (или рентгеновской компьютерной томографии)

ООО «БЕБИГ»:

- Производство микроисточников на основе йод-125.
- Поставка микроисточников в медицинские центры России и стран СНГ.
- Поставка сопутствующего медицинского оборудования.
- Обучение врачей в России и за рубежом.

Контакты: Тел: +7 (495) 780-92-68 E-mail: info@bebig.ru Web-site: www.bebig.ru
Горячая линия: 8 (800) 333-06-48

Уровень противовирусных антител к вирусу Эпштейна-Барр у больных раком мочевого пузыря

The level of Epstein-Barr virus antibodies in patients with bladder cancer

O.B. Loran, L.A. Sinyakova, L.V. Gundorova, V.A. Kosov, I.V. Kosova, D.N. Kolbasov, V.O. Zernov, A.A. Goncharov, Yu. V. Kandinova

Fifty-four patients (44 men and 10 women) were examined and treated with the mean age of 64.6±9.93 years (range 38-90), which were referred to the emergency urological departments due to the macrohematuria. All patients were investigated according to standards with additional detection (enzyme-linked immunosorbent assay) of the IgG and IgM to the type 1 and 2 herpes viruses (HSV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), with PCR of the urine and tumor tissue using the assay to these viruses, urethral swab for the human papilloma viruses (HPV) of the high oncogene risk. Pathological stage was T1NxM0 in 63% of patients (n=34), T2N0M0 – in 12 patients (22.2%) and locally advanced disease was detected in 8 cases. Multiple tumors were present in 28 patients. From the pathological point of view, 68.5% had an urothelial cancer with high malignancy potential, 12 patients – with low malignancy potential. The tumors were recurrent in 15 patients. In patients with recurrent tumors, high malignancy potential of the tumor and locally advanced tumors anti-EBV Ig-EBNA (level of the antigens to nuclear antigen of EBV) was higher than that in the patients with non-invasive tumors and low malignancy potential. The patients with low-grade tumors and initially detected locally-advanced tumors had an prominently increased level of the antibodies to the capsid protein (anti-EBV IgG-VCA). The patients with tumors of high malignancy potential, advanced local disease and high rate of disease relapse the level of the antibodies to the early phase proteins was higher (anti-EBV IgG-EA). The higher antigen titer correlated with increased level of the antibodies of other investigated viruses, presence of EBV and other viruses in tumor, and with the disease stage.

О.Б. Лоран¹, Л.А. Синякова¹, Л.В. Гундорова³, В.А. Косов⁴, И.В. Косова², Д.Н. Колбасов², В.О. Зернов², А.А. Гончаров², Ю.В. Кандинова³

¹ФГОУ РМАПО, кафедра урологии и хирургической андрологии

²ГБУЗ ГКБ №68 ДЗМ, урологическое отделение

³ГБУЗ ГКБ №68 ДЗМ, патологоанатомическое отделение

⁴Коми республиканский онкологический диспансер (КРОД)

В настоящее время в литературе обсуждается вопрос об этиологической роли инфекционных агентов, в частности, вирусов в генезе развития опухолей мочевого пузыря, их влиянии на частоту рецидивирования и развития инвазивных и метастатических его форм. Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов, и диапазон онкологических заболеваний, ассоциированных с ним, постоянно увеличивается: доказано участие ВЭБ в развитии лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы, волосатой лейкоплакии, рака желудка [1, 2]. В литературе есть указания на выявление лимфоцитов, содержащих ВЭБ, у пациентов с более ранними стадиями опухолевого процесса мочевого пузыря [3, 4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и лечение 54 больных (44 мужчины и 10 женщин) в возрасте от 38 до 90 лет (средний возраст 64,6±9,93), поступивших в урологическое отделение ГКБ №68 и урологическое отделение Коми республиканского онкологического диспансера (КРОД) в большинстве случаев в экстренном порядке в связи с макрогематурией. Всем пациентам выполнены следующие исследования: общий анализ крови и мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, мочевого пузыря, анализ крови на IgG, IgM к герпесу (HSV) I и II типа,

цитомегаловирусу (CMV), вирусу Эпштейна-Барр (EBV), ПЦР мочи к вышеуказанным вирусам, соскоб из уретры на выявление вируса папилломы человека (HPV) высокого онкогенного риска, магнитно-резонансная томография (МРТ) по показаниям, рентгенография органов грудной клетки.

В работе использовались общепринятые методы статистической обработки данных – все числовые показатели проверялись на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Лиллиефорса, определялись средние значения (M), стандартное отклонение (SD), ошибка среднего (m), в работе данные представлены как $M \pm m$, 95% доверительный интервал, частоты (%). Различия между количественными показателями осуществлялась с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок или непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия между частотой признаков находились с помощью критерия χ^2 , точного критерия Фишера. Для малых выборок, для случаев частоты равной 0% или 100% использовался t-критерий Стьюдента для частот с поправкой на концевые точки. Для определения связи между изучаемыми параметрами применяли корреляционный анализ Пирсона (r) или Спирмена (R). Статистически значимыми принимались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Стадия процесса соответствовала T1NxM0 у 34 (63%) больных, в

одном случае выявлена папиллома мочевого пузыря, T2N0M0 – у 12 (22,2%) больных, в 8 случаях имел место местнораспространенный процесс. Примерно в половине случаев (у 28 больных) выявлено множественное поражение мочевого пузыря, в остальных – единичные опухолевые образования. При патоморфологическом исследовании уротелиальный рак с высокой степенью злокачественности выявлен у 37 (68,5%) больных, в одном случае – папиллома, у 12 больных – рак с низким потенциалом злокачественности. Опухоль была рецидивная у 15 пациентов.

Антитела класса иммуноглобулинов М (IgM) к капсидному антигену (viral capsid antigen — VCA) появляются одновременно с клиникой острой ВЭБ инфекции, сохраняются в течение 2–3 месяцев, повторно синтезируются при реактивации вируса. Длительная персистенция высоких титров этих антител характерна для хронической ВЭБ инфекции, опухолей, вызванных хронической ВЭБ инфекцией, аутоиммунных заболеваний, вторичных иммунодефицитных состояний [2, 5-9]. В нашем исследовании уровень этих антител составил $9,6 \pm 3,62$ ед/мл, при этом у пациентов с местно-распространенным раком уровень их был выше – $12,11 \pm 8,8$ ед/мл ($p > 0,05$). Также в группе пациентов с высококодифференцированным уротелиальным раком уровень антител был выше, чем средний – $11,26 \pm 7,51$ ед/мл. Однако такие показатели считаются сомнительными по отношению к референсным значениям (положительным считается результат при уровне антител более 40 ед/мл). Ситуация изменяется при анализе иммуноглобулинов G (IgG) к капсидному антигену. Так, среднее значение составило 365 ± 269 ед/мл (положительный результат – более 20 ед/мл), при этом уровень антител при первичном поражении и высококодифференцированных опухолях был несколько выше, чем при рецидивных и низкокодифференцированных ($372 \pm 43,81$ ед/мл и $388 \pm 233,88$ ед/мл по сравнению с $344,85 \pm 274,87$ ед/мл и $377 \pm 50,88$ ед/мл

соответственно, $p > 0,05$). Данные статистически недостоверны из-за небольшой выборки и неравномерного распределения их в группе. Антитела класса иммуноглобулинов G (IgG) к раннему антигену (early antigen — EA) достигают высокого титра на 3–4-й неделе острой ВЭБ инфекции и исчезают через 2–6 месяцев. Они появляются при реактивации, отсутствуют при атипичной форме заболевания. Высокие титры антител к раннему антигену выявляют при хронической ВЭБ инфекции, вызванных вирусом раковых и аутоиммунных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях [2, 5-9]. У наших пациентов IgEA более 40 ед/мл (положительный) был выявлен у 5 больных с низкокодифференцированными опухолями, в одном случае опухоль была рецидивная, у трех был выявлен мышечно-инвазивный рак (T2-T4), в двух случаях в опухоли была выявлена ДНК ВЭБ. При сомнительных результатах (от 20 до 40 ед/мл) у двух больных со стадией T1N0M0 выявлена низкокодифференцированная опухоль с безрецидивным периодом около 4 месяцев в одном случае. У двух больных имел место местно-распространенный рак.

Антитела класса иммуноглобулинов G к ядерному антигену вируса (EBNA) (положительный результат более 20 ед/мл) появляются через 1–6 месяцев после первичной инфекции. Затем их титр уменьшается и сохраняется в течение всей жизни. При реактивации ВЭБ инфекции происходит повторное увеличение их титра [2, 5-9]. При реактивации Эпштейна – Барр вирусной инфекции возможно

развитие различных клинических форм (аутоиммунных процессов, генерализованной инфекции, гемофагочитарного синдрома и т.д.) в том числе и развитие онкологических заболеваний [10-13]. Как видно из рисунка 1, уровень антител IgG – EBNA у больных с рецидивными опухолями примерно в два раза выше, чем с первичными ($p = 0,03$), то есть реактивация вирусной инфекции у этой категории больных в течение жизни происходит чаще, что, возможно, и обуславливает возникновение рецидива. Аналогичную картину мы получили и в отношении степени анаплазии и стадии процесса. Так, средний уровень антител при низкокодифференцированных опухолях составил $173,3 \pm 221,21$ ед/мл, при высококодифференцированных – $129 \pm 135,05$ ед/мл ($p > 0,05$). При стадии T1 средний уровень антител колебался в пределах $156,88 \pm 179,5$ ед/мл, тогда как при местно-распространенном раке мочевого пузыря их уровень составил $167,6 \pm 267,4$ ед/мл ($p > 0,05$). Несмотря на статистическую недостоверность результатов, имеет место тенденция к увеличению уровня anti-EBV IgG – EBNA в зависимости от стадии процесса и степени анаплазии.

Материалом для ПЦР – анализа на ВЭБ инфекцию служат кровь, ликвор, слюна, мазки со слизистой ротоглотки, биоптаты органов и др. Чувствительность ПЦР составляет 70–75%, что значительно ниже, чем при других герпесвирусных инфекциях (95–100%). Это связано с появлением ВЭБ в биологических жидкостях лишь **при иммуноопосредованном лизисе инфицированных В-лимфоцитов** [2, 5-9]. В нашем исследовании мы обнаружили ВЭБ в опухоли у 9 больных. Следует сразу оговориться, что в большинстве случаев выполнялась ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью. При небольших размерах опухоли мы не исключаем термическое поражение ДНК вируса, вследствие чего даже при наличии высоких уровней антител ДНК вируса не выделялось. В большинстве случаев опухоль была низкокодифференцированная (у 6 больных). ■



Рис. 1. Показатели уровня антител IgG-EBNA у больных раком мочевого пузыря

Корреляционные закономерности уровня антител к ВЭБ к антителам других исследуемых вирусов представлены на рисунке 2. Определяется тенденция к развитию обратно пропорциональной зависимости между уровнем антител острой фазы к капсидному антигену к anti-EBV IgG-VCA и anti-EBV IgG-EBNA, однако данные статистически недостоверны. Имеется высокая корреляция между наличием ДНК вируса в опухоли и наличием ДНК других вирусов (CMV и HPV высокого онкогенного риска), умеренная зависимость между уровнем антител к ядерному белку и стадией процесса, и также наличием ДНК других вирусов в опухоли и их высоким уровнем антител, умеренная корреляция между белками ранней фазы и уровнем антител к капсидному антигену, что, по всей видимости, и определяет возникновение онкологического процесса.

Ряд данных статистически недостоверен из-за небольшого количества больных, включенных в исследование, и неравномерности их распределения по группам.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вирус Эпштейна–Барр выделен в 1964 году из биоптатов пациентов с лимфомой Беркита (ЛБ) английским вирусологом М. Epstein и канадским вирусологом I. Barr. ВЭБ является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов, его капсид диаметром

120-150 нм окружен оболочкой, содержащий липиды. В процессе репликации вируса экспрессируется свыше 70 различных вирусспецифических белков, однако к настоящему времени выделены группы иммуногенных белков, определение антител к которым дает возможность дифференцировать стадию инфекции: EA (early antigen) – ранний антиген – включает белки p54, p138; EBNA-1 (Epstein–Barr nuclear antigen) – ядерный антиген, белок p72; VCA (Viral capsid antigen) – капсидный антиген, включает комплекс белков p150, p18, p23; к настоящему времени показано, что иммунодоминантными белками в этом комплексе являются p18 и p23; LMP (Latent membrane protein) – латентный мембранный белок gp 125 [2, 9].

ВЭБ обладает выраженным тропизмом к В-лимфоцитам, где происходит его размножение, Т-клеткам и лимфоидным образованиям. Механизм действия ВЭБ заключается в том, что белок LMP-1, входящий в состав вируса, не только блокирует апоптоз (смерть клеток), но и помогает патогенным клеткам расти, размножаться и даже мигрировать. На молекулярном уровне больные клетки не подвергаются апоптозу, вследствие чего и развивается рак. Одна из мишеней, которую активизирует вирусный белок — рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Этот рецептор оказывает на клетку такое же воздействие, как и вирусный протеин LMP-1. То есть ВЭБ

провоцирует и поддерживает онкогенез в организме жертвы двусторонне – посредством своего белка LMP-1 и клеточного белка EGFR [9, 14 -16]. Если EGFR благодаря своим функциям запускает онкогенез, то LMP-1 (помимо вышеуказанных функций) блокирует клетки иммунной системы и поддерживает ангиогенез (формирование и рост новых сосудов), создавая благоприятные условия для роста и развития опухоли. Установлено, что в сыворотке крови пациентов с вирусным раком присутствует повышенное количество экзосом (в здоровых тканях переносят питательные вещества и мРНК) с вирусным белком и рецептором эпидермального фактора роста. Биологи нашли несколько «конечных станций» экзосом. Ими оказались клетки эпителия, эндотелий и фибробласты. Содержимое экзосом (вирусный белок и рецептор) стимулировало рост и размножение сосудов раковой опухоли, фактически запуская онкогенез [9, 14, 15, 16]. Было доказано, что экзосомы переносят еще и вирусную РНК, то есть заражают здоровую клетку. Причем инфицирование (а, значит, и последующее развитие опухоли) может происходить на достаточном удалении от самого очага инфекции. Многочисленные исследования доказывают, что в процессе хронической персистенции в эпителии и клетках иммунной системы ВЭБ самостоятельно может реализовывать механизмы иммуносупрессии, не позволяющие иммунной системе взять под контроль инфекционный процесс, им же индуцированный или вызываемый присутствующей посторонней микрофлорой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий уровень антител к ядерному белку ВЭБ свидетельствует о высокой частоте реактивации вирусной инфекции у этой категории больных, причем у больных с рецидивным течением, высоким потенциалом злокачественности и местно-распространенным процессом реактивация происходит чаще, чем у больных с первичной опухолью низкого потенциала злокаче-



Рис. 2. Корреляционные закономерности уровня антител к ВЭБ

ственности и неинвазивным раком мочевого пузыря. У больных с высокодифференцированными опухолями и изначально местно-распространенным раком изменяется уровень антител к капсидному белку (anti-EBV IgG-VCA). У наиболее тяжелой категории больных с опухолями высокого потенциала злокачественности, распространенным процессом, высокой частотой рецидивирования имело место повышение уровня белков ранней фазы (anti-EBV Ig-EA). Титр различных антител коррелировал с повышенным уровнем антител других вирусов, наличием вируса и других вирусов в опухоли, стадией процесса. Остальные данные статистически недостоверны. Таким образом, все возрастающая роль вирусных инфекций в этиологии опухолей различной локализации, их влияние на частоту рецидивирования и течение заболевания диктует необходимость более

тщательного изучения их роли в этиологии развития рака мочевого пузыря.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены высокие титры anti – EBV IgG-EBNA у больных раком мочевого пузыря. Их уровень был значительно выше у больных с рецидивным характером опухоли. Имеет место тенденция к увеличению уровня anti-EBV IgG – EBNA в зависимости от стадии процесса и степени анаплазии.
2. Значительного изменения уровня anti – EBV IgM-VCA не выявлено, в то же время IgG к капсидному антигену были резко повышены, при этом уровень антител при первичном поражении и высокодифференцированных опухолях был несколько выше, чем при рецидивных и низкодифференцированных. Данные статистически недостоверны из-за неравномерного

распределения их в группах.

3. Значительное повышение IgG к раннему антигену свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания (высокая степень злокачественности, быстрое наступление рецидива, распространенность процесса).
4. Имеется высокая зависимость между наличием ДНК ВЭБ в опухоли и наличием ДНК других вирусов (CMV и HPV высокого онкогенного риска), умеренная зависимость между уровнем антител к ядерному белку и стадией процесса, и также наличием ДНК других вирусов в опухоли и их высоким уровнем антител и умеренная зависимость между белками ранней фазы и уровнем антител к капсидному антигену.
5. Полученные данные позволяют говорить о целесообразности продолжения исследования и получении статистически достоверных данных. ■

Резюме:

Проведено обследование и лечение 54 больных (44 мужчины и 10 женщин) в возрасте от 38 до 90 лет (средний возраст 64,6±9,93), поступивших в урологические отделения в экстренном порядке в связи с макрогематурией. Всем пациентам выполнено стандартное обследование и дополнительно иммуноферментный анализ крови на IgG, М к герпесу (HSV) I и II типа, цитомегаловирусу (CMV), вирусу Эпштейна-Барр (EBV), ПЦР мочи и опухоли к вышеуказанным вирусам, соскоб из уретры на выявление вируса папилломы человека (HPV) высокого онкогенного риска. Стадия процесса соответствовала T1NxM0 в 63% случаев (у 34 больных), T2N0M0 – у 12 больных (22,2%) и в 8 случаях имел место местно-распространенный процесс. Множественные опухоли мочевого пузыря выявлены у 28 больных. При патоморфологическом исследовании уротелиальный рак высокой степени злокачественности выявлен в 68,5% случаев (у 37 больных), у 12 больных рак с низким потенциалом злокачественности. Опухоль была рецидивная у 15 пациентов. У больных с рецидивным течением, высоким потенциалом злокачественности и местно-распространенным процессом уровень антител к ядерному белку ВЭБ (anti-EBV Ig-EBNA) был выше, чем у больных с неинвазивным первичным раком мочевого пузыря низкого потенциала злокачественности. У больных с высокодифференцированными опухолями и изначально местно-распространенным раком повышается уровень антител к капсидному белку (anti-EBV IgG-VCA). У больных с опухолями высокого потенциала злокачественности, распространенным процессом, высокой частотой рецидивирования имело место повышение уровня белков ранней фазы (anti-EBV Ig-EA). Титр различных антител коррелировал с повышенным уровнем антител других вирусов, наличием вируса и других вирусов в опухоли, стадией процесса.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, вирус Эпштейна-Барр, антитела к ядерному белку, антитела к капсидному белку, ранний белок.

Key words: bladder cancer, Epstein-Barr virus, antibodies to Epstein-Barr virus nuclear antigen, Epstein – Barr Virus antibody to viral capsid antigen, early protein.

ЛИТЕРАТУРА

1. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. // Mol Pathol. 2000. Vol. 53, N 5. P. 255-261
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2006. 303 с.
3. Abe T, Shinohara N, Tada M, Harabayashi T, Sawaza A, Maruyama S, Moriuchi T, Takada K, Nonomura K. Infiltration of Epstein-Barr virus-harboring lymphocytes occurs in a large subset of bladder cancers. // Int J Urol. 2008. Vol. 15, N 5. P. 429-434.
4. Chuang KL, Pang ST, Liao SK, Wu CT, Chang YH, Chuang HC, Chuang CK. Epstein-Barr virus DNA load in tumor tissues correlates with poor differentiation status in non-muscle invasive urothelial carcinomas. // BJU Int. 2011. Vol. 107, N 1. P. 150-154.
5. Инфекционные болезни у детей. Под ред. Д. Марри. [Пер. с англ. под ред. Н. А. Федоровой]. М.: Практика, 2006. 928 с.
6. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека. К.: Феникс, 2009. 248 с.
7. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза: Сб. ст. К.: АртЭк, 2002. 192 с.
8. Janeway ChA., Travers JrP., Walport M., Shlomchik MJ. Immunobiology. 6th ed. Garland Science Publishing: New York — London, 2005.
9. Осипова Л.С. Особенности течения и лечения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр. // Новости медицины и фармации. 2011. N 18(387).
10. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. К.: Полиграф плюс, 2006. 482 с.
11. Кондраченко И.В., Блогов А.А. Первичные иммунодефициты. М.: Полиграф плюс, 2006. 482 с.
12. Крамарев С.А., Литвиненко Н.Г., Палатная Л.А. Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей. // Современная педиатрия. 2004. N 5. С. 13-18.
13. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш., Жарова М. А., Литвиненко Е. Н., Шепеткова И. Н., Чистова Л. И., Плечужкина О. В., Гусева Т. С., Паршина О. В. Клинические формы хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения. // Лечащий врач. 2003. N 9. С. 32-38.
14. Cohen J.I. Epstein – Barr virus infection. // N Engl J Med. 2000. Vol. 343. P. 481-492.
15. Никольский И.С., Юрченко В.Д., Никольська К.І. Асоційований з активною хронічною Епштейна – Барр інфекцією клініко-імунологічний синдром. // Сучасні інфекції. 2003. N 3. С. 60-62.
16. Симовьян Э.Н., Денискова В.Б., Бовтало Л.Ф., Григорян А.В. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. // Лечащий врач. 2007. N 7. С.36-41

Метод экстракорпоральной резекции почки в условиях фармакологической и холодной ишемии без пересечения мочеточника с ортотопической реплантацией сосудов при почечно-клеточном раке

Extracorporeal resection of the kidney in the setting of the pharmacological and cold temperature ischemia with orthotopic replantation of the vessels without ureter transection in patients with renal cell carcinoma

A.A. Teplov, A.A. Gritskovich, S.S. Pyanikin, A.E. Zotikov, Z.A. Adirkhaev, A.V. Kozhanova, A.N. Askerova, N.N. Vetsheva, I.E. Timina, Yu.A. Stepanova, G.G. Karmazanovskiy, A.V. Pokrovskiy, V.A. Kubishkin

Treatment of the renal cell carcinoma with parenchymatous and central localization in single or single functioning kidney, and although in case of significant pathology of contralateral kidney is a hard challenge.

Aim of the study: the development of the technique of extracorporeal kidney resection with pharmacological and cold temperature ischemia and orthotopic replantation of vessels without the transection of the ureter in patients with renal cell cancer (RCC).

Materials and methods. Thirty-seven patients with confirmed RCC and range of stages pT1a-T3bN0M0-1G1-3 with intraparenchymatous and central localization of tumor and concurrent pathology of contralateral / both kidneys, and 6 patients with RCC and anatomical and functional single kidneys we included in this study. Mean age was 55.3±13.1 years.

Results. Mean operation duration was 413.97±89.14 min. Mean warm ischemia time was 8.39±4.75 min. Cold ischemia time was 151.41±41.29 min (range 70-240 min). Mean blood loss was 729±481 ml. Intraoperative complications were evident in 3 patients (8.1%): in 2 cases renal unit was non-viable after inclusion into systemic circulation and was removed. One case of the renal artery thrombosis has developed with the consequent shrinkage of the kidney. Postoperative complications were revealed in 18 patients (48.6%).

Conclusions. The investigated method of ex vivo resection is relatively safe. Prolonged controlled cold ischemia allows the vascular and collection system reconstruction of all complexity levels. Tumors of all localization and of substantial size could be resected with this technique. The extension operations (simultant caval tromboectomy and caval resection) are also possible with safe implementation. The investigated technique allows orthotopic localization of operated kidney without necessity of additional access, time loss due to dissection and autotransplantation in the iliac region, and uretero-uretero or uretero-cysto anastomosis.

А.А. Теплов, А.А. Грицкевич, С.С. Пьяникин, А.Е. Зотиков, З.А. Аддырхаев, А.В. Кожанова, А.Н. Аскерова, Н.Н. Ветшева, И.Е. Тимина, Ю.А. Степанова, Г.Г. Кармазановский, А.В. Покровский, В.А. Кубышкин

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

Злокачественные новообразования почки (ЗНП) в 2013 году составили 3,9% от всех зарегистрированных случаев злокачественных новообразований населения РФ, занимая 10 ранговое место в структуре онкологической заболеваемости обоих полов. Абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНП в РФ в 2013 году составило 11 442 человек. Заболеваемость за 10 лет увеличилась на 41%, с ежегодным приростом 3,35 %. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2013 году равнялся 9,39 на 100 000 человек. Смертность за 10 лет увеличилась на 8,39%. В 2013 году количество умерших составило 5 192 случаев [1, 2].

Учитывая многочисленные данные о развитии почечной недостаточности после хирургического лечения, а также возрастающее количество пациентов с ранними стадиями почечно-клеточного рака (ПКР), важность органосохраняющего лечения нельзя недооценивать. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность органосохраняющего лечения и радикальной нефрэктомии при ПКР, многочисленные ретроспективные данные указывают на сопоставимую эффективность обоих лечебных подходов при лучших показателях функции почек в случае органосохраняющего лечения. Поэтому органосохраняющее лечение все чаще используется как при

открытых, так и при малоинвазивных хирургических вмешательствах [3, 4, 5].

Анализируя результаты лечения более 1 миллиона пациентов в США, A.S. Go и соавт. установили, что значительное снижение функции почек ассоциируется с увеличением заболеваемости сердечно-сосудистыми болезнями и смертности от них, а также с повышением частоты госпитализаций по разным причинам. Исторически считалось, что нефрэктомия у пациентов опасности не представляет, поскольку большинство доноров почки на протяжении длительного времени после удаления органа чувствуют себя хорошо. Современные исследователи не разделяют это мнение. Данные, полученные P. Koenig и соавт., показывают, что у больных ПКР вероятность развития почечной недостаточности больше, чем у здоровых доноров, и что эти две популяции могут существенно отличаться. Кроме того, J. McKiernan и соавт. продемонстрировали развитие почечной недостаточности у трети больных ПКР еще до лечения. Несмотря на значительные успехи заместительной терапии почечной недостаточности (ЗТПН) с использованием таких методов как диализ или трансплантация, эта терапия становится значимой причиной появления других заболеваний и смертности от них. У пациентов, находящихся на длительном гемодиализе, смертность от сердечно-сосудистых болезней в

10-30 раз выше, чем в общей популяции. При анализе смертности от инфаркта миокарда общая выживаемость пациентов на диализе значительно меньше, чем у пациентов без почечной недостаточности даже при наличии сопутствующих болезней. Согласно базе данных США по заболеваниям почек (USRDS) смертность у больных на диализе составляет 22% в первые два года и 15% во время последующих трех лет. М. Россо и соавт. сообщили о потребности в госпитализации более 50% больных, находящихся на хроническом диализе, около 20% из них погибли. При этом стоит отметить высокую стоимость диализа: только в США выделяется около 70 000\$ в год на одного пациента. Трансплантация почки является жизненно важной для некоторых пациентов, но и она сопряжена с рисками. Согласно современным рекомендациям, трансплантацию почки в случае ПКР можно проводить через два года безрецидивного периода. Это вынуждает пациентов ждать, получая диализ, не менее двух лет. Кроме того, недостаточное количество аллогенных трансплантантов может привести к дальнейшей задержке выполнения трансплантации. И, наконец, даже при очевидных достижениях в трансплантации, от 20 до 33% трансплантатов функционируют не более 5 лет. Согласно результатам некоторых исследований, 5-летняя выживаемость после трансплантации составляет только 75% [6-14].

Основной задачей проведенного исследования является анализ непосредственных и отдаленных результатов экстракорпоральной резекции почки (ЭКРП) с применением фармако-холодовой ишемией без пересечения мочеточника с ортотопической реплантацией почечных сосудов, с целью оценки эффективности и безопасности использования данной методики у больных ПКР.

Цель исследования: разработка метода экстракорпоральной резекции почки (ЭКРП) в условиях фармако-холодовой ишемии без пересечения мочеточника с ортотопиче-

ской реплантацией почечных сосудов при почечно-клеточном раке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В урологическом отделении ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России разработана методика ЭКРП в условиях фармако-холодовой ишемии у больных ЗНП. В исследование включено 37 больных с морфологически подтвержденным ПКР со стадией pT1a-T3vN0M0-1G1-3 с интрапаренхиматозной и центральной локализацией опухоли при наличии сопутствующей патологии, как в контрлатеральной почке, так и в почке на стороне опухолевого поражения. В это число входят 6 больных с ПКР единственной и единственно функционирующей почки. Все пациенты проходили лечение в урологическом отделении Института хирургии им. А.В. Вишневского в период с 2012 по 2015 гг. Оригинальная методика оперативного пособия

заключалась в выполнении ЭКРП с применением фармако-холодовой ишемии раствором Кустодиола без пересечения мочеточника с последующей ортотопической аутотрансплантацией.

Средний возраст больных составил $55,32 \pm 13,1$ года (21-73 года). Мужчин было 27 (73%), женщин – 10 (27%). Соотношение мужчин и женщин – 2,7:1. Поражение правой почки выявлено у 18 (48,6%) больных, левой – у 19 (51,4%). Двусторонние опухоли почек наблюдались у трех (8,1%) больных (66,7% – синхронные, 33,3% – метастатические), единственной и единственно функционирующей почки – у 6 (16,2%) пациентов. У одного (2,7%) пациента имело место сочетание ПКР единственной почки с фактом интралюминальной инвазии (каваренальная форма). Первично-множественный рак имел место у трех (8,1%) больных. Второй локализацией являлись: рак прямой кишки, рак пищевода и рак щитовидной железы.

Размеры опухоли оценивались в трех измерениях до оперативного пособия и по данным исследования операционного материала патоморфологом. Средние размеры опухоли до операции составили: $46,9 \pm 15,7$ мм, $41,4 \pm 14$ мм, $42 \pm 15,5$ мм. Данные по размерам образований представлены результатами мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости, подтвержденные интраоперационным УЗИ.

Определение стадии заболевания ограничивалось следующим распространением по системе TNM: pT1a-T3vN0M0-1G1-3. Стадия pT1a выявлена у 20 (54,1%) больных, pT1b – у 12 (32,4%), pT2 – у 2 (5,4%), pT3 – у 3 (8,1%). По данным морфологического исследования ни у одного больного не были выявлены регионарные метастазы. Один больной с ПКР единственной почки и интралюминальной инвазией (каваренальная форма) имел отдаленные метастазы: мелкие гематогенные легочные метастазы в количестве 8. В таблице 1 представлена краткая характеристика больных до операции. ■

Таблица 1. Краткая характеристика больных до операции

Критерий	Среднее значение \pm станд откл., частота встречаемости n(%)
Возраст, лет	$55,32 \pm 13,1$
Мужчины, n (%)	27 (73)
Женщины, n (%)	10 (27)
Сторона поражения, n (%)	
правая	18 (48,6)
левая	19 (51,4)
Размеры опухоли, мм	
1х	$46,9 \pm 15,7$
2х	$41,4 \pm 14$
3х	$42 \pm 15,5$
Синхронный ПКР, n (%)	3 (8,1)
синхронный	2 (66,7)
метастатический	1 (33,3)
Рак единственной почки, n (%)	6 (16,2)
Локализация опухоли, n (%)	
центральная	21 (56,8)
периферическая	16 (43,2)
Категория Т распространности, n (%)	
T1a	20 (54,1)
T1b	12 (32,4)
T2	2 (5,4)
T3	3 (8,1)
Категория N распространности, n (%)	
N0	37 (100)
Категория M распространности, n (%)	
M0	36 (97,3)
M1	1 (2,7)
СКФ, мл/мин	$77,78 \pm 18,4$

Опухоль локализовалась в верхнем полюсе у 11 (29,8%) больных, в нижнем – у 10 (27%), в области почечного синуса – у 16 (43,2%), в нескольких сегментах почки – у 15 (40,5%) больных. У всех больных опухоль, так или иначе, затрагивала чашечно-лоханочную систему (ЧЛС). В таблице 2 представлены нефрометрические показатели опухолей почки больных.

Таблица 2. Нефрометрические показатели опухолей почки пациентов, включенных в исследование

Нефрометрический показатель	Количество больных	
	Абс.	%
Размер опухоли		
< 4 см	8	21,6
> 4 см	29	78,4
Локализация опухоли:		
Верхний сегмент	11	29,7
Средний сегмент	16	43,3
Нижний сегмент	10	27
Заинтересованность ЧЛС:		
Деформация	10	27,2
Деформация и инвазия	27	72,8
Сумма баллов по шкале RENAL		
4-6	–	–
7-9	6	16,2
10 и более	31	83,8

Всем пациентам на предоперационном этапе проводилась мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с болюсным контрастным усилением с целью адекватной оценки размера опухоли, структуры, локализации и распространенности онкологического процесса, исключения тромбоза почечной и нижней полой вены, вторичного поражения лимфатических узлов и других органов брюшной полости.

Все исследования проводились на мультидетекторных компьютерных томографах (64 и 256 срезов) Philips Brilliance 64 CT и iCT Brilliance (Philips Medical Systems, Cleveland) с применением неионных контрастных веществ (Оптирей 350, Скандлюкс 370). Для запуска сканирования использовали программный пакет «bolus tracking». Изображение оценивали во все фазы исследования в трех стандартных проекциях. В нативную фазу сканирования средний показатель плотно-

сти опухоли составил $33,6 \pm 10$ ед.Н. В артериальную фазу плотность составила $110,9 \pm 40,7$ ед.Н, в венозную фазу $84,8 \pm 20,2$ ед.Н и в отсроченную – $62 \pm 14,1$ ед.Н. Цифровые значения денситометрической плотности светлоклеточного ПКР в артериальную фазу исследования были значительно выше ($131,9 \pm 29,6$ ед.Н), чем у папиллярного почечно-клеточного рака ($59,6 \pm 17,2$ ед.Н).

На основании МСКТ была получена нефрометрическая оценка почечных новообразований по шкале R.E.N.A.L., разработанной сотрудниками Онкологического центра Фокс Чейз при Медицинском университете Темпл (США) в 2009 году. Шкала R.E.N.A.L. подразумевала следующие характеристики: R – радиус (размер опухоли); E – экстра- или интратрениальный характер роста опухоли; N – близость опухоли к синусу почки или к чашечно-лоханочной системе; A – характеристика переднего (A) или заднего (P) расположения опухоли во фронтальной плоскости; L – расположение опухоли по отношению к полярным линиям.

Подавляющее большинство больных (n=31) относилось к группе с высоким нефрометрическим индексом R.E.N.A.L. (83,8%). Средний балл составил $10,32 \pm 0,94$. Таким образом, эта группа представляет сложную категорию больных для выполнения резекции почки in situ. Подробная характеристика нефрометрического индекса R.E.N.A.L. представлена в таблице 3.

Всем больным до операции выполняли ультразвуковое исследование на аппаратах Voluson 730Exp и Logiq E9 с применением стандартных методик (B-режим, цветовой, импульсно-волновой доплереграфии

и спектрального анализа скоростей потока). В связи со сложной сосудистой анатомией и для уточнения вовлечения сегментарных артерий в опухолевый процесс проводили трехмерную реконструкцию изображений в B-режиме и в режиме энергетического доплера у 15 (40,5%) больных. Всем больным выполняли интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) и динамическое наблюдение в послеоперационном периоде. Для получения более достоверных результатов исследование проводили по определенной методике и разработанному нами протоколу.

На дооперационном этапе в задачи УЗИ входило уточнение топографии и характеристик опухоли, описание взаимоотношения с ЧЛС и почечными сосудами, определение исходного внутривенного кровотока. У 34 (91,9%) больных при УЗИ почек была выявлена патология, при этом у 17 (45,9%) больных она была представлена солидными образованиями повышенной эхогенности, у 8 (21,6%) – гипоехогенными и у 9 (24,3%) изоэхогенными образованиями. Структура опухолей в большинстве наблюдений – 33 (89,2%) была неоднородная: за счет наличия анэхогенных жидкостных кистозных включений у 26 (78,7%) больных, гипоехогенных зон у 5 (15,2%) и у 2 – кальцинатов (6,1%). Во всех наблюдениях в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) выявляли перинодулярные сосуды, которые были представлены сегментарными и междолевыми артериями. По регистрации интранодулярного кровотока опухоли разделили на аваскулярные – 10 (27%) случаев, гиповаскулярные – 14 (37,8%) и гипер-

Таблица 3. Характеристика нефрометрического индекса R.E.N.A.L. у больных до операции

Анатомические характеристики	Медиана	Диапазон
Сумма нефрометрического индекса	$10,32 \pm 0,94$	4-12
Критерий R	$2,0 \pm 0,67$	1-3
Критерий E	$2,78 \pm 0,42$	1-3
Критерий N	$2,84 \pm 0,37$	1-3
Критерий L	$2,7 \pm 0,62$	1-3

васкулярные образования – 13 (35,2%). У 3 (8,1%) больных были выявлены кистозные опухоли, которые оценивались как тип 4 по шкале Bosniak.

В В-режиме и при построении трехмерной реконструкции определяли распространение опухоли на ЧЛС. Распространение опухоли на центральные структуры проявлялось в виде регистрации опухолевых масс в проекции синуса, нарушение типичного внутривисцерального рисунка, деформацию контуров ЧЛС. Подозрение на инвазию ЧЛС было описано у 27 (72,8%) больных. Точность в выявлении инвазии в структуры ЧЛС по данным УЗИ в В-режиме составила 87,5%, а в режиме трехмерной реконструкции – 91,7%.

Спектральный анализ кровотока проводили на уровне междольковых артерий во всех сегментах почки с измерением пиковой систолической скорости, конечной диастолической скорости, индексов резистивности и пульсативности, а также времени акселерации.

В послеоперационном периоде проводили УЗИ на 1, 3 и 7 сутки. В первую очередь оценивали зону резекции, забрюшинное пространство, малый таз на предмет наличия свободной или отграниченной жидкости. В оперированной почке измеряли показатели кровотока во всех сегментах и сравнивали с контрлатеральной почкой (при ее наличии). В первые сутки послеоперационного периода в 14 случаях (37,8%) регистрировалась высокая резистивность в оперированной почке: индекс резистивности (РИ) составил $0,72 \pm 0,05$. Во всех случаях нормализация гемодинамических показателей наблюдалась к 3-м суткам после операции. В таблице 4 приведены результаты инструментальных методов исследования больных после операции.

При патогистологическом исследовании (ПГИ) у 29 (78,4%) пациентов диагностирован светлоклеточный рак. В 51,7% случаев (n=15) были высококодифференцированные

Таблица 4. Данные инструментальных методов исследования больных после операции

Вид обследования	Среднее значение \pm станд откл., частота встречаемости n(%)
Контрастное усиление ткани опухоли на МСКТ, ед.Н	
Нативная фаза	33,6 \pm 10
Артериальная фаза	110,9 \pm 40,7
Венозная фаза	84,8 \pm 20,2
Отсроченная фаза	62 \pm 14,1
Спектральные характеристики внутривисцерального кровотока до операции	
ЛСК, м/с	0,31 \pm 0,09
РИ	0,67 \pm 0,07
Спектральные характеристики внутривисцерального кровотока после операции	
ЛСК, м/с	0,27 \pm 0,09
РИ	0,72 \pm 0,05

формы ПКР (G1). На долю умеренно и низкодифференцированных форм (G2-3) приходится 48,3% (n=14). Папиллярный ПКР наблюдался у 5 (13,5%) больных, и был представлен во всех случаях умеренно и низкодифференцированными формами ПКР (G2-3). У одного (2,7%) пациента был хромофобный тип рака с эозиноклеточным вариантом. В двух (5,4%) случаях имел место уротелиальный рак G1 и G3. При уротелиальном раке, выявленном на предоперационном этапе по данным КТ и МРТ, опухоль имела вид четко визуализируемых опухолевых узлов. В таблице 5 представлены морфологические типы опухолей у оперированных больных.

Таблица 5. Гистологические типы опухолей у оперированных больных

Гистологические типы опухолей	Частота встречаемости n(%)
Почечно-клеточный рак:	35 (94,6)
Светлоклеточный тип	29 (78,4)
G1	15 (51,8)
G2	11 (37,9)
G3	3 (10,3)
Папиллярный тип	5 (13,5)
G1	–
G2	3 (60)
G3	2 (40)
Хромофобный тип, эозиноклеточный вариант	1 (2,7)
Уротелиальный рак:	2 (5,4)
G1	1 (50%)
G2	–
G3	1 (50)

Таким образом, подавляющее большинство случаев представлено светлоклеточным ПКР. У двух больных уротелиальный рак был выявлен по результатам ПГИ, как морфологическая находка.

Во всех случаях проводилась регионарная лимфаденэктомия. При выполнении резекции правой почки выполнялась аортокавальная лимфаденэктомия; при резекции левой почки – парааортальная лимфаденэктомия. Количество удаленных лимфоузлов варьировало от 1 до 19. Среднее количество удаленных лимфоузлов составило 5,73 \pm 4,13.

В 8 (21,6%) случаях проводилось восстановление целостности резецированных сегментарных артерий. Пересеченные во время резекционного этапа сегментарные артерии под оптическим увеличением восстанавливались путем формирования косоанастомоза «конец в конец» нитью из полипропилена 8/0.

Во всех случаях производилась резекция чашечно-лоханочной системы почки. Интраоперационное антеградное стентирование мочеточника было выполнено в 27 (72,9%) случаях.

В 9 (24,3%) случаях выполнялась ипсилатеральная адреналэктомия, что определялось онкологическими показаниями.

В 12 (32,4%) случаях потребовалось выполнение протезирования почечной артерии протезом из политетрафторэтилена. Причем, частота стороны резекции была одинакова, как слева, так и справа – по 6 случаев соответственно.

В двух случаях была выполнена симультанная операция: резекция инфраренального отдела аорты с протезированием по поводу аневризмы аорты и экстирпация пищевода с одномоментной пластикой по поводу рака пищевода.

У 8 (21,6%) больных была аномалия развития почечных артерий. Количество артерий варьировало от 1-й до 3-х. Среднее значение составило 1,29 \pm 0,62. Аномалия почечных вен наблюдалась у 3 (8,1%) больных. Среднее значение составило 1,08 \pm 0,28. 

Температура режим почки *ex vivo* варьировала от 9,1 до 11,7 °С. Среднее значение температуры почки на протяжении всего экстракорпорального этапа составило $10,58 \pm 0,66$ °С.

У одного больного с раком единственной правой почки имелся опухолевый тромб, распространяющийся в просвет нижней полой вены (кава-ренальная форма). Опухолевый тромб распространялся на 48 мм антеградно от устья правой почечной вены и имел диаметр до 30 мм. Больному одномоментно была выполнена тромбэктомия с резекцией нижней полой вены и извлечение единственной правой почки из забрюшинного пространства с последующей резекцией почки, тромбэктомией из центральных сосудов почки с ортотопической реплантацией сосудов.

Характеристика интраоперационных данных представлена в таблице 6.

Таблица 6. Характеристика интраоперационных данных

Критерий	Среднее значение \pm станд откл., частота встречаемости n (%)
Количество удаленных лимфоузлов, n	5,73 \pm 4,13
Многофокусные опухоли, n(%)	2 (5,4)
Среднее количество удаленных опухолевых узлов, n	3
Стентирование мочеточника, n (%)	27 (72,9)
Размеры опухоли в трех измерениях по данным ПГИ, мм	
1х	43,49 \pm 17,28
2х	38,08 \pm 14,75
3х	35,49 \pm 12,89
Резекция и микрососудистая пластика сегментарных артерий, n (%)	8 (21,6)
Адреналэктомия, n (%)	9 (24,3)
Средняя температура холодной нефроплегии, °С	10,58 \pm 0,66
Протезирование почечной артерии, n (%)	12 (34,4)
Симультанная операция, n (%)	2 (5,4)
Количество почечных артерий, ср.	1,29 \pm 0,62
Количество почечных вен, ср.	1,08 \pm 0,28
Единственная почка, n (%)	6 (16,2)

Класс предоперационного риска по классификации ASA оценен как I – II у 29 (78,4%) больных, III – IV – у 8 (21,6%).

Методика выполнения экстракорпоральной резекции почки в условиях фармако-холодовой ишемии без пересечения мочеточника с ортотопической реплантацией почечных сосудов при почечно-клеточном раке

Доступ осуществляется путем выполнения лапаротомии. Применяется J-образная лапаротомия по общепринятой в клинике методике. Осуществляется доступ в правое (левое) забрюшинное пространство по линии Тольди. Почка мобилизуется вместе с паранефрием в пределах фасции Героты. На рис. 1 представлена МСКТ-грамма резецируемой почки.

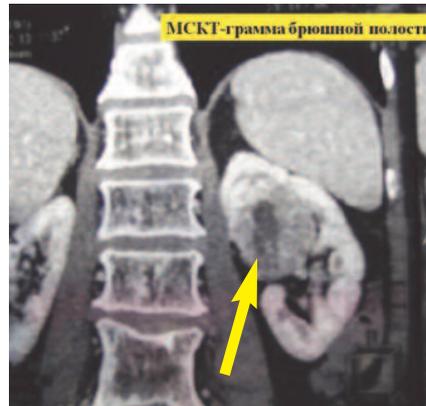


Рис. 1. МСКТ-грамма с опухолью правой почки центральной локализации

Проводится регионарная лимфаденэктомия. Справа удаляется аортокавальный лимфатический коллектор; слева – парааортальная группа лимфоузлов. Проводится мобилизация мочеточника на стороне поражения в верхней и средней трети; для хорошей визуализации, последний берется на провизорный резиновый турникет. Почка освобождается от всей паранефральной клетчатки. Клетчатка направляется на морфологическое исследование. Если опухоль имела экстраренальный тип, то прилежащая к опухоли зона клетчатки маркируется дополнительно. Выполняется тщательная диссекция элементов почечной ножки. Клетчатка с лимфоузлами области ворот почки направляется на морфологическое исследование. По-

чечные сосуды отдельно берутся на провизорные резиновые турникеты. Диссекция верхней трети мочеточника распространяется до лоханки для оптимальной визуализации всех элементов почечной ножки.

Интраоперационно проводится доплерографическое исследование почки, опухолевого узла с параметрической оценкой кровотока в паренхиме почки и опухоли. В случае с полностью интрапаренхиматозно-расположенной опухолью производится определение границ опухолевого узла, лоцируется максимально близкий и малотравматичный нефротомический доступ к опухоли. Регистрируются показатели кровотока по магистральным почечным сосудам, аорте и нижней полой вене.

Мобилизуется аорта в супра-, интра- и инфраренальном отделе. Выделяется левая (правая) почечная артерия и почечная вена на всем протяжении. При выделении правой почечной артерии мобилизуется нижняя полая вена, берется на провизорный резиновый турникет ниже анатомического устья почечной артерии, формируется канал под нижней полой веной для проведения правой почечной артерии при реимплантации в аорту. Производится системная гепаринизация 5000-7500 МЕд. Почечная артерия на сосудистых зажимах пересекается у устья. Проксимальная культя перевязывается и прошивается. Почечная вена на сосудистых зажимах также пересекается у устья.

В почечную артерию через в/в катетер вводится 500-1000 мл. раствора Кустодиол с целью профилактики ишемии почки и осуществления фармакоплегии. Почка на мобилизованном мочеточнике извлекается из забрюшинного пространства и погружается в лоток с ледяной крошкой изотонического раствора *ex vivo*. Сразу же налаживается система перфузии почки через просвет пересеченной почечной артерии (артерий) раствором Кустодиол для осуществления классической фармако-холодовой нефроплегии. На

рис. 2 представлен этап перфузии почки раствором Кустодиол.



Рис. 2. Этап перфузии почки охлажденным раствором Кустодиол

Физические параметры охлаждения почки.

- температура раствора – 5-8°С;
- скорость перфузии – 1,5 мл/мин/г оценочной массы почки (в среднем 150 г у взрослого человека);

- давление перфузии, измеряемое в месте ввода канюли в проствет почечной артерии, – 90-110 мм рт. ст. (емкость с раствором расположена на высоте 120-140 см над уровнем почки);

- время перфузии – не менее 8-10 мин (чтобы обеспечить гомогенное распределение раствора во внеклеточном пространстве, включая промежуточную ткань и систему почечных канальцев);

- дополнительные мероприятия: до начала перфузии рекомендуется обеспечить усиленный диурез с помощью мочегонных средств и/или гидратацией;

- методические указания: необходим контроль времени перфузии и высоты расположения емкости с раствором над уровнем почки либо, если раствор подается с помощью насоса, и контроль времени перфузии и давление на конце почечной канюли.

Охлажденная почка находится в препарате Кустодиол, охлажденном до 2-4°С весь период резекции оперативного пособия. Каждые 30 минут проводится определение температуры почки. При полном соблюдении правил охлаждения почки продолжительность защиты органа от ишемических повреждений достигает 24 – 48 часов.

После интраоперационной эхографии выполняется резекция опухоли острым путем. Опухолевый узел резецируется в пределах здоровых тканей. Отступ от края резекции должен составлять 2-3 мм. На рис. 3 представлена обширная пострезекционная рана почки.



Рис. 3. Почка после удаления опухоли

Если при удалении опухоли было отмечено повреждение интрапаренхиматозных артерий и/или вен (диаметром 1-2 мм), они, по возможности, анастомозируются косым анастомозом «конец в конец» нитью из полипропилена 8/0, или ушиваются наглухо той же нитью. Герметичность швов контролируется дополнительными инсуфляциями Кустодиола в почечную артерию. На рисунках 4-6 представлена пересеченная сегментарная артерия.

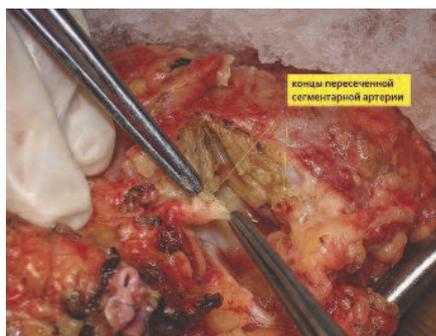


Рис. 4. Проксимальный и дистальный сегмент пересеченной сегментарной артерии

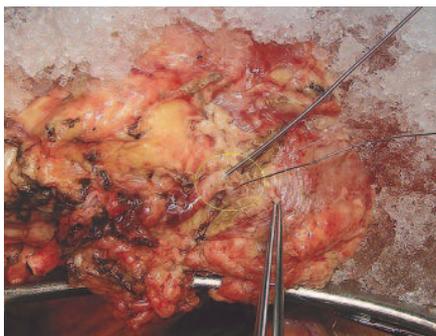


Рис. 5. Этап формирования артериального анастомоза «конец в конец» полипропиленовым швом 8/0



Рис. 6. Конечный вид артериального микрососудистого анастомоза «конец в конец»

Макропрепарат отправляется на морфологическое исследование при помощи увеличения проводится тщательная ревизия дна резекции. По показаниям (при обширном нарушении целостности ЧЛС) выполняется антеградное стентирование мочеточника. Используется стент внутреннего дренирования Ch № 6-8. Дефект в ЧЛС ликвидируется непрерывным викриловым швом 4/0. Зияющие сосуды под увеличением тщательно прошиваются Z-образными викриловыми швами 4-5/0. Герметичность швов контролируется дополнительными инсуфляциями Кустодиола в почечную артерию. Целостность паренхимы почки восстанавливается 2-3 этажными одиночными викриловыми швами 1-2/0. Если герметичность удовлетворительная почка перемещается в брюшинное пространство.

В почечную артерию вводится дополнительная доза Кустодиола (100-300 мл.) и приступают к реконструкции почечных сосудов и реваскуляризации почки. Почка ортотопически укладывается в брюшинное пространство. При реимплантации левой почечной артерии в инфраренальном отделе аорты по левой боковой стенке с помощью аортального «панча» выкраивается окно диаметром 5 мм, в которое имплантируется по типу конец в бок почечная артерия нитью из полипропилена 6-7/0 непрерывным обвивным швом. При реимплантации правой почечной артерии оценивается диастаз между культей почечной артерии и аортой. ■

На рис. 7 представлен этап реконструкции почечных сосудов.

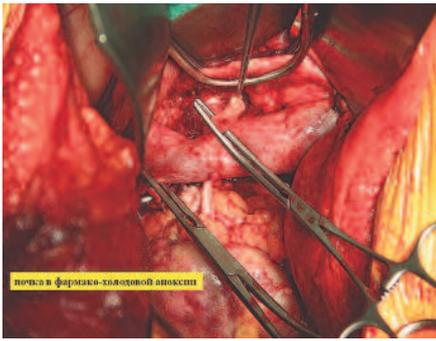


Рис. 7. Краевое отжатие аорты и проведение почечной артерии за нижней полой веной

Определяется необходимость протезирования почечной артерии. Если такой необходимости нет, то почечная артерия проводится в ранее сформированное окно под нижней полой веной к аорте. Далее в инферном отделе аорты по правой боковой стенке с помощью аортального «панча» выкраивается окно диаметром 8-10 мм, в которое имплантируется по типу конец в бок почечная артерия нитью из полипропилена 6/0 непрерывным обвивным швом. Затем формируется анастомоз по типу конец в конец между проксимальной и дистальной культей почечной вены нитью из полипропилена 5/0 непрерывным обвивным швом (с применением методики «расширения анастомоза» для профилактики стенозирования анастомоза). При наложении последних швов целесообразно ослабить зажим на сосудах для проверки герметичности сосудистого анастомоза и вымывания раствора Кустодиола из паренхимы почки током крови ($v=200-300$ мл).

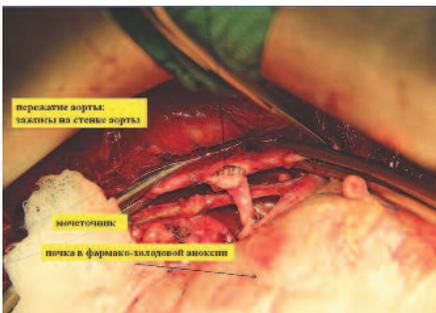


Рис. 8. Этап формирования аорто-артериального анастомоза

На рис. 8 представлен этап формирования аорто-артериального анастомоза.

После окончания реваскуляризации проводится макроскопическая оценка почки и интраоперационный эхографический контроль показателей кровотока на уровне междольковых и дуговых артерий во всех сегментах почки, почечных артериях и вены. Нейтрализация оставшейся дозы гепарина как правило не требуется. На рис. 9 представлен вид операционного поля после пуска кровотока.

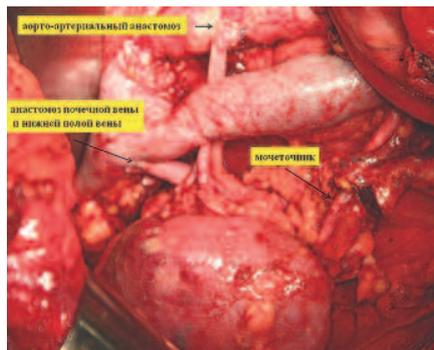


Рис. 9. Операционное поле после пуска кровотока

Иногда при благоприятных топографо-анатомических условиях основная почечная артерия реимплантируется в старое устье (очень редко).

При дефиците длины почечной артерии выполняется протезирование. В качестве протеза во всех случаях использовался протез диаметром 8 мм из политетрафторэтилена производства «Gore-Tex». Первым накладывался анастомоз *ex vivo* между почечной артерией и протезом, и уже в ортотопической позиции почки между протезом и аортой. На рис. 10 представлен этап протезирования почечной артерии.



Рис. 10. Протезирование почечной артерии

При наличии дополнительной почечной артерии, которая, как правило, кровоснабжает один из полюсов почки, она в подавляющем боль-

шинстве случаев имплантируется в основную ствол по типу конец в бок нитью из полипропилена 7-8/0 *ex vivo* или нитью из полипропилена 6-7/0 непрерывным обвивным швом. Очень редко дополнительная артерия самостоятельно имплантируется в аорту.

В случае артериального тромбоза почечной артерии проводится артериотомия с эвакуацией сгустков крови, отмывания просвета артерии и дополнительной гепаринизацией. Артериотомный дефект ликвидируется непрерывным швом полипропилена 8/0. Дополнительно проводится эхографическая оценка показателей кровотока по системе почечной артерии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Продолжительность оперативного вмешательства варьировала от 280 до 730 мин. Средняя длительности операции составила $413,97 \pm 89,14$ мин. Следует отметить, что продолжительность первых 5 операций была более 500 мин, что связано с освоением методики. Средняя продолжительность последующих 32 операций составила $388,8 \pm 58,2$ мин, что сопоставимо с литературными данными при ЭКРП с аутотрансплантацией в подвздошную область [15]. Общее время наркоза составило $485,95 \pm 98,8$ минут. Тепловая ишемия определялась периодом от момента пересечения почечной артерии до момента погружения почки в ледяную крошку с одномоментным началом перфузии охлажденным раствором Кустодиол. Среднее время тепловой ишемии составило $8,39 \pm 4,75$ мин. Продолжительность холодной ишемии варьировала от 70 до 240 мин, в среднем $151,41 \pm 41,29$ мин. Объем кровопотери равнялся $729,03 \pm 481,4$ мл и колебался от 200 мл до 2300 мл. В таблице 7 представлены данные, характеризующие операционный период.

Интраоперационные осложнения выявлены у трех (8,1%) больных. В двух случаях после пуска кровотока почка была признана нежизне-

способной. При нормально функционирующих магистральных сосудов в обоих случаях отсутствовал внутривенный кровоток. После безуспешных консервативных мероприятий по восстановлению внутривенного кровотока в обоих случаях было выполнено доудаление почки по типу радикальной нефрэктомии.

Таблица 7. Данные продолжительности операции, наркоза, ишемии

Критерий оперативного пособия	Среднее значения ± станд. откл.
Продолжительность операции, мин.	413,97±89,14
Продолжительность наркоза, мин.	485,95±98,8
Период тепловой ишемии, мин.	8,39±4,75
Период холодной ишемии, мин.	151,41±41,29
Кровопотеря, мл.	729,03±481,4

Еще в одном случае после пуска кровотока произошел тромбоз протезированной почечной артерии. После артериотомии и удаления сгустков вновь отмечен рецидив тромбоза. Однако на этом фоне имелся удовлетворительный внутривенный кровоток. Было принято решение не выполнять нефрэктомию. В послеоперационном периоде гладкое течение. Однако через 3 месяца по данным КТ зафиксировано сморщивание почки с отсутствием функции, что было обусловлено артериальным тромбозом протеза.

Для оценки тяжести послеоперационных осложнений использована общепринятая классификация Clavien-Dindo. При возникновении у пациента более одного осложнения, в анализ включалось осложнение, имевшее наиболее высокую степень [16].

Послеоперационные осложнения выявлены у 18 (48,6%) больных. У 15 (40,5%) больных в послеоперационном периоде по данным УЗИ, МСКТ и МРТ определялись гематомы в зоне резекции. В 5 случаях потребовалось пункционное дренирование гематом под УЗИ контролем. Остальные 10 больных велись консервативно с эхографическим контролем. Мы связываем столь частое осложнение с повышенной тех-

нической сложностью операций (множественные зоны резекций, их глубина и объем), травмой почки при резекциях в условиях *ex vivo*, интраоперационной гепаринизацией. Гематомы во всех случаях разрешились благополучно, без открытых повторных вмешательств.

В одном (2,7%) случае проводилось длительное консервативное лечение атаки острого необтурированного пиелонефрита оперированной почки.

Был один (2,7%) случай эвентрации на 6-е сутки после операции.

При резекции единственной почки (2,7%) с одномоментной тромбэктомией и резекцией нижней полой вены в течение трех суток наблюдалась острая почечная недостаточность. Было проведено три сеанса гемодиализа. Следует отметить отсутствие необходимости в гемодиализе в послеоперационном периоде у остальных 5 (13,5%) больных с единственной оперированной почкой. В этих случаях наблюдалось транзиторное повышение уровня азотистых шлаков, не требующее проведения гемодиализа.

У одного (2,7%) больного в первые сутки произошло внутрибрюшное кровотечение из зоны резекции почки. Была выполнена релапаротомия с дополнительным прошиванием шва резецированной почки. У этого же пациента на 8-е сутки отмечена массивная макрогематурия. По данным МСКТ с внутривенным усилением обнаружена артерио-венозно-чашечно-лоханочная фистула, которая была ликвидирована эндоваскулярной установкой окклюдера в сегментарную почечную артерию.

У одного (2,7%) больного послеоперационный период осложнился острым деструктивным панкреатитом.

Один (2,7%) летальный исход был обусловлен мезентериальным тромбозом, произошедшим на 4-е сутки послеоперационного периода с развитием последующей полиорганной недостаточности.

В структуре осложнений I сте-

пени все случаи представлены наличием гематомы в зоне резекции, не требующей хирургического вмешательства. Структура осложнений указана в таблице 8.

Таблица 8. Распределение послеоперационных осложнений по группам в соответствии со степенью тяжести по Clavien-Dindo

Степень тяжести осложнения по Clavien-Dindo	Частота встречаемости	
	Абс.	%
I степень	7	38,8
II степень	1	5,6
III a степень	4	22,2
III b степень	4	22,2
IV a степень	1	5,6
IV b степень	–	–
V степень	1	5,6

Не выявлено влияния на частоту послеоперационных кровотечений, гематом стороны поражения, размеров, локализации опухоли, категории Т, длительности холодной ишемии. Сравнивая с личным опытом резекций почек *in situ* в урологической клинике Института хирургии, отмечается значительное увеличение этих осложнений при выполнении *ex vivo* (2,3% и 43% соответственно).

Пол, возраст, сторона поражения, локализация, размеры опухоли и категория Т влияния на риск снижения почечной функции в раннем и позднем послеоперационном периоде не оказывали. Наличие второй функционирующей почки значительно снижало риски транзиторного повышения уровня азотистых шлаков. Частота и вид осложнений зависел от нефрометрических показателей по шкале R.E.N.A.L. Определялась связь с частотой гематом в области резекции и высоким индексом резистентности.

При плановом гистологическом исследовании по краю резекции опухолевые клетки не выявлены ни в одном случае. Сроки наблюдения после операции составили от 3 до 41 месяца (21,4±7,3). Данных за рецидив опухоли и прогрессирование опухолевого процесса не выявлено ни у одного больного. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 

до операции составляла $77,78 \pm 18,4$ мл/мин, а после $63 \pm 26,06$ мл/мин. При выписке ни один больной не был переведен в ренопривном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первая успешная трансплантация почки была выполнена 23 декабря 1954 г. М.Е. Murray. В 1990 г. хирург-пионер был награжден Нобелевской премией. Первыми пациентами были однояйцевые близнецы, что позволило избежать иммунологических проблем и обеспечило успех хирургического вмешательства. Выживаемость трансплантата составила 11 мес. В настоящее время 5-летняя выживаемость аллогенного трансплантата в Европе колеблется от 60 до 80%. В 1960-е годы велись активные эксперименты со все возрастающим числом различных ЭКРП, которые, как правило, выполнялись при хронических доброкачественных заболеваниях (хроническая почечная недостаточность) и редко — при ПКР. В 1970 г. наблюдался пик частоты выполнения подобных комплексных оперативных вмешательств, и ПКР стал принятым показанием к такому хирургическому лечению. 1980-е годы характеризовались снижением доли операций *ex vivo* параллельно с увеличением возможностей гемодиализа. В 1990-е годы сообщалось лишь о нескольких случаях использования экстракорпоральных хирургических вмешательств. Несмотря на это, в течение последних лет отмечается заметное оживление интереса к операциям на почке *ex vivo* с последующей ауотрансплантацией. Это может быть обусловлено несколькими причинами. Первой и, возможно, наиболее важной из них является резкое сокращение активности доноров почек, а также отсутствие приоритета больных ПКР в центрах трансплантологии. В связи с этим альтернативная стратегия, заключающаяся в нефрэктомии с последующей пересадкой донорской почки, ассоциирована с серьезными

сложностями, связанными с необходимостью длительного наблюдения, проведения программного диализа и наличием листа ожидания трансплантации. Во-вторых, программный гемодиализ достоверно снижает качество жизни, приводит к развитию соответствующих осложнений и летальности, а также является дорогостоящей процедурой [17-20].

При критической оценке нашего собственного опыта, представленного 37 наблюдениями, можно заключить, что ЭКРП с последующей ауотрансплантацией по поводу ПКР технически осуществима и оправдана. Следует подчеркнуть необходимость тщательного отбора больных, у которых есть абсолютные показания к органосохраняющему лечению при опухолях, ограниченных почкой, соблюдения мультидисциплинарного подхода и выполнения подобных операций в крупных центрах, где есть соответствующие технические возможности и опыт сложных оперативных вмешательств. При соблюдении этих условий ЭКРП с последующей ауотрансплантацией будет одним из относительно безопасных вариантов лечения этой сложной группы пациентов и будет находить все более широкое применение. В одном случае нами была благополучно выполнена одномоментная резекция единственной почки с тромбэктомией из нижней полой вены при ПКР с интралюминальной инвазией (рено-кавальная форма). По данным морфологического исследования местного статуса операция была радикально выполненной. Хирургическое лечение больных с ПКР в объеме ЭКРП является сложным и высокотехнологичным процессом. Ключевыми в терапии таких больных должны быть использование мультидисциплинарного подхода, а также индивидуализации алгоритмов лечения. Несмотря на актуальность представленной проблемы, анализ литературных данных свидетельствует о дефиците доказательной базы, в особенности рандомизированных исследований,

посвященных хирургическому лечению этой патологии. Основным критерием успешного лечения является возможность одновременного онкологического излечения и реализации органосохранного лечения. Это в большей степени касается резекций единственной почки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность органосохранного лечения при ПКР определяется несколькими важными причинами. Первой является незначительное количество больных ПКР в центрах трансплантологии в связи с длительной сопутствующей иммуносупрессией. В связи с этим альтернативная стратегия, заключающаяся в нефрэктомии с последующей пересадкой донорской почки, ассоциирована с серьезными сложностями, связанными с необходимостью длительного наблюдения, проведения программного диализа и наличием листа ожидания трансплантации. Во-вторых, программный гемодиализ достоверно снижает качество жизни, приводит к развитию соответствующих осложнений и летальности, а также является дорогостоящей процедурой. При правильно соблюдаемых условиях данной методики ЭКРП становится относительно безопасным вариантом органосохранного лечения этой сложной группы больных. Она позволяет на длительное время отключать почку из магистрального кровотока, использовать максимально допустимое время холодовой ишемии для выполнения полноценной резекции с тщательным восстановлением сосудистых и собирательных структур почки. Несмотря на всю сложность операции, она обладает рядом несомненных достоинств: практически неограниченный запас времени для работы на почке, идеальная визуализация, максимальная защита почечной паренхимы в условиях холодовой консервации, возможность выполнения срочного морфологического исследования границ резекции

почки. Данный метод позволяет выполнять радикальные резекции опухолей, значительно превышающих размер 40 мм. В связи с этим при данной операции необходимо выполнение парааортальной лимфаденэктомии, которая выполняется в расширенном варианте за счет мобилизации супра- и инфраренального отделов аорты и нижней полой вены до ворот печени. При данном варианте консервации почки возможно безопасно выполнять расширенные резекции почки, вплоть до одномоментной резекции единственной почки с тромбэктомией из нижней полой вены, резекцией нижней полой вены. Разработанный авторами метод позволяет произвести возврат почки на прежнее место с ортотопической реплантацией почечных сосудов, исключает выполнение дополнительного доступа с последующей потерей времени для диссекции и аутотрансплантации почки в подвздошную область, и также отсутствует необходимость пересечения мочеточника с последующим

наложением уретеро-уретероанастомоза или уретероцистоанастомоза.

Выводы

1. Разработанный метод экстракорпоральной резекции почки в условиях фармако-холодовой ишемии без пересечения мочеточника с ортотопической реплантацией почечных сосудов является эффективной и безопасной методикой органосохраняющего лечения.

2. Холодовая ишемия почки поддерживается контролируемой фармакопегией, что позволяет выполнять резекционный этап с реконструкцией внутрипочечных сосудов и собирательной системы почки любой сложности и длительности, с привлечением микрохирургической техники.

3. Данный метод позволяет выполнять резекции почки при внутривисцеральной и центральной локализации опухоли, вовлечении в опухолевый процесс артерий и вен почки, при размерах опухоли более 40 мм.

4. Ортотопическая реплантация сосудов почки позволяет исключить выполнение дополнительного доступа к подвздошной области и сосудам таза, значительно сокращая длительность и уменьшая травматичность операции.

5. Отсутствие необходимости пересечения мочеточника позволяет исключить вмешательства на мочеточнике и мочевом пузыре, что сокращает время операции, уменьшает риски развития послеоперационных осложнений со стороны мочевой системы.

6. Соблюдение всех онкологических принципов при данном оперативном вмешательстве (радикальное удаление опухоли, морфологический контроль по границам резекции почки, как паренхимы, так и собирательной системы почки, выполнение адекватной расширенной парааортальной лимфаденэктомии, удаление паранефральной клетчатки) позволяет добиться хороших ближайших и отдаленных онкологических результатов. ■

Резюме:

Наличие почечно-клеточного рака (ПКР) с внутривисцеральной и центральной локализацией при единственной, единственно функционирующей почке, а так же сочетание опухолевой и неопухолевой патологии контралатеральной почки является одним из наиболее сложных заболеваний при выборе лечебной тактики. Удаление единственного функционирующего жизненно важного органа с переводом на заместительную почечную терапию приводит к угрожающим жизни осложнениям и обуславливает серьезность прогноза.

Цель исследования: разработка метода экстракорпоральной резекции почки в условиях фармако-холодовой ишемии без пересечения мочеточника с ортотопической реплантацией почечных сосудов при почечно-клеточном раке.

Материалы и методы. В исследование включено 37 больных с морфологически подтвержденным ПКР со стадией pT1a-T3vN0M0-1G1-3 с интрапаренхиматозной и центральной локализацией опухоли и 6 больных с ПКР единственной и единственно функционирующей почки. Средний возраст больных составил 55,32±13,1 года.

Результаты. Средняя длительность операции составила 413,97±89,14 минут. Продолжительность холодовой ишемии равнялась в среднем 151,41±41,29 минут. Интраоперационные осложнения выявлены у 3 (8,1%) больных. Послеоперационные осложнения выявлены у 18 (48,6%) больных.

Заключение. Экстракорпоральная резекция почки в условиях фармако-холодовой ишемии без пересечения мочеточника с ортотопической реплантацией почечных сосудов при ПКР является относительно безопасным методом органосохраняющего лечения. Длительный период холодовой ишемии контролируем и позволяет выполнять резекционный этап с реконструкцией внутрипочечных сосудов и собирательной системы почки любой сложности и длительности. Возможно безопасное выполнение расширенных резекций, вплоть до одномоментной резекции единственной почки с тромбэктомией из нижней полой вены, резекцией нижней полой вены.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, экстракорпоральная резекция почки, холодовая ишемия, Кустодиол.

Key words: renal cell carcinoma, extracorporeal partial nephrectomy, cold ischemia, Custodiol.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году. М., 2015. С. 9-15.
- Широкоград В.И., Махсон А.Н., Ядыкова О.А. Состояние онкоурологической помощи в Москве. // Онкоурология. 2013. N 4. С.11-15.
- Bratslavsky G, Boris RS. Emerging strategies of nephron sparing surgery in patients with localized and recurrent renal cell carcinoma. // Malign Tumours. 2010. N 1. P. 5-14.
- Gill I. Laparoscopic radical nephrectomy for cancer. // Urol Clin North Am. 2000. Vol. 27, N 4. P. 707-719.
- Клиническая онкоурология. [Под ред. Б.П. Матвеева]. М.: ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». 2011. С.76-77.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch C. E, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. // N Engl J Med. 2004. Vol. 351, N 13. P. 1296-1305.
- Koenig P, Gill IS, Kamoi K, Aron M, Haber G, Singh AB, Weight CJ, Desai MM, Kaouk JH, Goldfarb DA, Poggio E.D. Kidney cancer and the risk for chronic kidney disease: matched-paired comparison with living donors. // J Urol. 2008. Vol. 179, Issue 4, Suppl. P. 170.
- McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. // Urology. 2002. Vol. 59, N 6. P. 816-820.
- System USRD.: Annual Data Report. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), National Institutes of Health (NIH), and US Department of Health and Human Services (DHHS). 2007.// URL: http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/kidney-disease/kidney-disease-of-diabetes/Documents/kdd_508.pdf
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. // Am J Kidney Dis. 1998. Vol. 32, 5, Suppl.3. P. 112-119.
- Rocco M, Frankenfield DL, Hopson SK, McClellan WM. Relationship between clinical performance measures and outcomes among patients receiving long-term hemodialysis. // Ann Intern Med. 2006. Vol. 145, N 7. P. 512-519.
- Neil N, Guest S, Wong L, Inglese G, Bhattacharyya S K, Gehr T, Walker DR, Golper T. The financial implications for Medicare of greater use of peritoneal dialysis. // Clin Ther. 2009. Vol. 31, N 4. P. 880-888.
- Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, Rush DN, Vazquez MA, Weir MR; The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. // Am J Transplant. 2001. Vol. 1, Suppl.2. p. 3-95
- Lin SJ, Koford JK, Baird BC, Habib AN, Reznik I, Chelamcharla M, Shihab FS, Goldfarb-Rumyantzev AS. The association between length of post-kidney transplant hospitalization and long-term graft and recipient survival. // Clin Transplant. 2006. Vol. 20, N 3. P. 245-250.
- Джеральд Г.Д. Микич. Почечно-клеточный рак: экстракорпоральная резекция почки с последующей аутотрансплантацией при локализованной форме заболевания. // Онкоурология. 2007. N 3. С. 16-20.
- Clavien P, Sanabria J, Strasberg S. Proposed classification of complication of surgery with examples of utility in cholecystectomy. // Surgery. 1992. Vol. 111, N 5. P. 518 -526.
- Bellinger MF, Koontz WW, Jr Smith MJ. Renal cell carcinoma: twenty years of experience. // Va Med. 1979. Vol. 106, N 11. P. 819-824.
- Montie JE. «Bench surgery» for renal cell carcinoma: a proper niche. // Mayo Clin Proc. 1992. Vol. 67, N 7. P. 701-702.
- Petritsch PH, Gruber H, Colombo T, Rauchenwald M, Breinl E, Ratschek M, Vilits P. Indications and results of ex vivo surgery of the kidney. // Wien Klin Wochenschr. 1995. Vol. 107, N 23. P. 731-735.
- Stormont TJ, Bilhartz DL, Zincke H. Pitfalls of «bench surgery» and autotransplantation for renal cell carcinoma. // Mayo Clin Proc. 1992. Vol. 67, N 7. P.621-628.



Обновленная версия Uro.TV работает не только на компьютерах и ноутбуках, но также на мобильных устройствах, включая iPhone и iPad!

Отдаленные результаты эндопротезирования мочеточника

Long-term outcomes of ureter endoprosthesis

B.G. Guliev, A.V. Zagazhehev

Aim of the study: to study the long-term outcomes of the endoprosthesis using the nitinol stent for the ureter obstruction.

Materials and methods. Implantation of the nitinol stents was performed in 48 patients with recurrent strictures of upper urinary tract (n=30) and tumor obstruction of the ureters (n=18). Among them 26 were male patients, 22 – female, age range was 28-75 years. Nineteen patients had the extended strictures of the abdominal ureter, 6 – of pyeloureteral junction (PUJ), 4 – the strictures of the ureter of transplanted kidney, and 1 – the stricture of the ureterocolicoanastomosis after the Neyvert operation. The causes of stenosis were rectal tumor in 6 patients and uteral cervix cancer in 11 patients. In one female patient with Bourneville-Pringle disease metallic prosthesis was implanted into the PUJ of the single right kidney.

Results. The passage through the upper tract was restored in all patients. Postoperatively hematuria was evident in 4, recurrence of chronic pyelonephritis in 3 patients. The long-term outcomes (follow-up range 8-65 months) were good in 31 (64.6%) and satisfactory in 13 (27.1%) of patients. Unsatisfactory results could be reported in 4 cases (8.3%) and were related to the obstruction of the prosthesis with proliferative tissue. In the Bourneville-Pringle disease patient re-obstruction was detected 16 months after the procedure due to the angioliomatose nodes. Therefore a second nitinol stent was placed retrogradely.

Conclusions. In long and recurrent ureteral strictures after the failed plastic surgery or contraindications to the surgery nitinol stent placement could be a procedure of choice.

Б.Г. Гулиев, А.В. Загазехев

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

Протяженные рецидивные сужения мочеточников являются показанием к выполнению сложных реконструктивных операций с использованием неизменных тканей мочевыводящих путей, изолированных сегментов тонкой кишки или ауто-трансплантации почки [1, 2, 3]. При неэффективности этих операций, тяжелом соматическом состоянии больных, не позволяющем проведения подобных вмешательств, приходится прибегать к пункционной нефростомии или внутреннему дренированию верхних мочевыводящих путей (ВМП) обычными или нитиновыми стентами. Однако наличие постоянного наружного дренажа, необходимость его периодической замены ухудшают качество жизни пациента, а стандартные полиуретановые или силиконовые стенты не позволяют дренировать ВМП в течение длительного времени. Альтернативой являются нитиновые стенты, которые в урологической практике активно применяются при лечении больных со стриктурой мочеточника и уретры, доброкачественной гиперплазией предстательной железы. За последние два десятилетия в литературе увеличилось количество публикаций о возможности хирургической коррекции сужений или облитераций мочеточника нитиновыми эндопротезами [4 – 8]. По данным большинства авторов частыми показаниями к их использованию являются опухолевые обструкции ВМП [4 – 6],

рецидивные протяженные сужения мочеточника [6 – 8] или стриктуры мочеточниково-кишечных анастомозов [9 – 10].

В отечественной литературе имеются несколько сообщений об эндопротезировании мочеточника [11–13].

Мы приводим результаты восстановления проходимости мочеточника нитиновыми стентами у 48 больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2003 по 2015 гг. в нашей клинике эндопротезирование мочеточника выполнено 48 больным. Показанием к операции у 30 больных были рецидивные стриктуры ВМП, а у 18 – опухолевые обструкции мочеточников. Мужчин было 26, женщин – 22, возраст больных колебался от 28 до 75 лет. У 19 пациентов были диагностированы протяженные сужения брюшного отдела мочеточника, у 6 – пиелoureтерального сегмента (ПУС) мочеточника, у 4 – мочеточника пересаженной почки, у одного – стриктура уретерокаlicoанастомоза после операции Нейверта. 4-м больным ранее была выполнена пересадка трупной почки по поводу хронической почечной недостаточности. Двум из них в связи с некрозом мочеточника донорской почки производилось анастомозирование собственного мочеточника с лоханкой пересаженной почки. Однако в обоих случаях отмечался рецидив стриктуры ПУС. У остальных двух пациентов было диагностировано сужение уретеро-

цистоанастомоза. Повторные реконструктивные и эндоскопические операции у этих больных также были безуспешными. Причиной стеноза мочеточника у 6 больных была опухоль прямой кишки, у 11 – рак шейки матки. Больному с болезнью Бурневилля-Прингла был установлен металлический протез в ПУС единственной правой почки.

Показаниями к эндопротезированию мочеточника были неэффективность пластических операций на ВМП и желание больных избавиться от наружных дренажей. Во всех случаях использовали нитиновые стенты из никелида титана. У 43 больных установили отечественный эндопротез фирмы «МИТ», а у 5 – дренирование ВМП осуществляли стентом Memokath. 47 больным было проведено одностороннее эндопротезирование мочеточника. Одному пациенту с болезнью Ормонда произведено эндопротезирование обоих мочеточников (рис. 1).



Рис. 1. Компьютерная томограмма. Эндопротезирование обоих мочеточников у больного с болезнью Ормонда

Нитиновые эндопротезы можно установить чрескожным антеградным или трансуретральным ретроградным доступом. Перкутанное эндопротезирование мочеточ-

ника произведено у 12 пациентов. Причиной использования чрескожного доступа было наличие нефростомического дренажа, установленного ранее в связи с обструктивным пиелонефритом. У больных с пересаженной почкой также технически сложно выполнить трансуретральную уретероскопию из-за девиации мочеточника.

При антеградном эндопротезировании в положении больного на животе бужировали нефростомический ход, устанавливали кожух Amplatz. После осмотра полостной системы почки антеградно в мочеточник проводили струну, выполняли эндоуретеротомию с бужированием суженного участка мочеточника до 14 Ch. Далее проводник эндопротеза устанавливали таким образом, что его рентгеноконтрастный дистальный конец располагался на 2 – 3 см ниже зоны стриктуры. После извлечения струны в проводник вводилось доставочное устройство со встроенным в него эндопротезом. Затем выполняли антеградную пиелоуретрографию, и при правильном положении стента извлекали его толкатель. Операция заканчивалась установкой нефростомического дренажа, который при хорошей проходимости мочеточника удалялся на 3 – 5 сутки.

У 36 больных эндопротезирование выполнялось ретроградным доступом. При этом операция началась с цистоскопии и уретероскопии. После осмотра мочевого пузыря и мочеточника этапы установки стента были аналогичными, как при антеградном доступе. Всегда после эндопротезирования с целью контроля за состоянием ВМП и стента выполняли уретеропиелографию, на которой отмечалась нормальная проходимость протеза. Некоторые авторы рекомендуют на несколько дней дополнительно установить обычный стент, но мы к нему не прибегали. В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная и симптоматическая терапия. Больных на 4–5

сутки выписывали на амбулаторное лечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех случаях удалось адекватно установить нитиновый стент в зону сужения мочеточника. Серьезных интра- и послеоперационных осложнений при эндопротезировании мочеточника мы не наблюдали. В послеоперационном периоде наблюдалась гематурия у 4-х и обострение хронического пиелонефрита у трех больных. Больным в различные сроки после операции выполнялись лабораторные и инструментальные исследования, направленные на уточнение функционального состояния ВМП и почек. Результаты эндопротезирования за период наблюдения от 8 до 65 месяцев были хорошими у 31 (64,6%), удовлетворительными – у 13 (27,1%) больных. Только у 4-х (8,3%) больных наблюдались неудовлетворительные результаты, связанные с обструкцией эндопротеза пролиферативной тканью, наблюдавшиеся через 10, 12, 20 и 24 месяцев после операции. Этим больным выполнена уретероскопия с реканализацией нитинового стента. За время наблюдения 8 из 17 онкологических пациентов умерли от прогрессирования опухолевого заболевания. Двум больным была выполнена нефрэктомия: в одном случае по поводу гнойного пиелонефрита, в другом – из-за отсутствия функции трансплантированной почки. Но проходимость нитинового эндопротеза у этих пациентов была адекватной. У больной с болезнью Бурневилля-Прингла спустя 16 мес после эндопротезирования ПУС наблюдалась обструкция мочеточника увеличивающимися ангиолипоматозными узлами. Поэтому ретроградно установлен второй нитиновый стент. У этой же больной в лоханочном конце проксимального эндопротеза образовался камень, по поводу

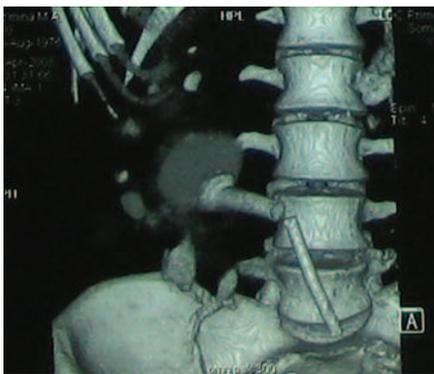


Рис. 2. Компьютерная томограмма. Два эндопротеза, ретроградно установленные в пиелoureтеральный сегмент единственной правой почки

чего проводилась перкутанная нефролитотрипсия. На компьютерной томограмме (рис. 2) визуализируются два эндопротеза, ретроградно установленные в пиелoureтеральный сегмент единственной правой почки. На лоханочном конце верхнего стента визуализируется камень. На рисунке 3 визуализируется лоханочный конец верхнего эндопротеза после контактной литорисии камня.



Рис. 3. Компьютерная томограмма. Лоханочный конец верхнего эндопротеза после контактной литорисии камня

Из 48 больных 30 (62,5%) имели единственную почку и в течение длительного времени дренирование ВМП осуществлялось с помощью нефростомического дренажа. Неоднократные операции на ВМП, протяженность сужения мочеточника, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний не позволяли провести у них реконструктивные вмешательства. Поэтому эндопротезирование мочеточника у них было методом выбора, что позволяло восстановить проходимость ВМП, избавить больных от наружных дренажей и улучшить качество их жизни.

Наш собственный опыт и данные других клиник позволяют уточнить показания к эндопротезированию мочеточника, изучить отдаленные результаты этих операций и оценить их эффективность. Показаниями к данной операции первоначально были опухолевые обструкции ВМП. Так А.С. Раратсорис и N. Buchholz 73 пациентам установили 86 эндопротезов. В 55 случаях причиной обструкции были рецидивные сужения мочеточника, в 31 случае – опухоли органов малого таза или забрюшинная лимфоаденопатия. За период наблюдения, равный в среднем 17,1 мес (от 1 до 55 мес), функция 68 (79%) эндопротезов была удовлетворительной. У 6 из остальных 18 случаев наблюдалась инкрустация эндопротеза, а у 12 – его миграция вниз по мочеточнику [6]. F.J. Burgos и соавт. выполнили эндопротезирование мочеточника 24 больным с экстенсивными сужениями ВМП [14]. Причиной нарушения уродинамики ВМП у 11 из них были опухоли органов малого таза, у 13 – протяженные стриктуры различного генеза. Эффективность дренирования нитиноловыми стентами за период наблюдения от 3 до 60 месяцев составила у 86,5%. Обструкция эндопротеза наблюдалась в двух случаях, поэтому были установлены обычные полиуретановые стенты. Онкологические больные умерли через 7, 8 и 9 месяцев после операции. У больного после облитерации эндопротеза мочеточника F.J. Burgos и соавт. выполняли аутотрансплантацию почки [15].

В литературе встречаются единичные публикации о возможности коррекции стриктур мочеточниково-кишечных анастомозов с помощью нитиноловых стентов [9, 10]. P. Palascak и соавт. сообщают о результатах антеградного эндопротезирования у 8 больных, у 7 из которых стриктура мочеточника была диагностирована в среднем через 20,9 месяцев после деривации мочи по Camey I и у одного больного – после уретероилеоанастомоза по

Wallace [10]. За период наблюдения от 7 до 68 месяцев у 7 пациентов с 9 стриктурами мочеточниково-кишечный анастомоз был проходим. У одного пациента образовался камень в дистальной части эндопротеза, по поводу чего проводилась дистанционная литотрипсия. Миграцию нитинолового стента, гематурию, боль и рецидив сужения авторы не наблюдали.

Недостатками эндопротезирования мочеточника являются гиперплазия уротелия или инкрустация стента, приводящие к нарушению его проходимости. Для исключения этих осложнений некоторые авторы предлагают покрывать нитиноловые стенты антипролиферативным веществом или слоем политетрафторэтилена [16 – 18]. Так E. Liatsikos и соавт. проводили экспериментальные исследования с использованием обычных нитиноловых стентов и эндопротезов, покрытых Paclitaxel-DES, обладающим антипролиферативным действием [17]. По их данным при применении покрытых Paclitaxel-DES эндопротезов гиперплазия и воспаление в стенке мочеточника менее выражены. Отечественная компания «МИТ» производит нитиноловые стенты с покрытием из политетрафторэтилена, который исключает контакт мочи и уротелия с нитями эндопротеза. Широкое использование данных эндопротезов позволит в дальнейшем оценить их эффективность в лечении больных с рецидивными и опухолевыми сужениями мочеточников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндопротезирование мочеточника является малоинвазивным и эффективным способом восстановления проходимости ВМП при протяженных рецидивных или опухолевых стриктурах мочеточника. Для получения хороших отдаленных результатов необходимо использовать нитиноловые эндопротезы адекватной длины, чтобы после установки концы протеза распо-

лагались проксимальнее и дистальнее сужения на 0,5 – 1,0 см. В отличие от реконструктивных операций на ВМП эндопротезирование мочеточника не

является радикальным способом хирургического лечения больных с органической обструкцией ВМП. Однако у определенной группы больных с

опухолевыми и рецидивными протяженными сужениями мочеточников эндопротезирование является операцией выбора. ■

Резюме:

Цель: Изучение отдаленных результатов восстановления проходимости мочеточника нитиноловыми эндопротезами.

Материалы и методы. Эндопротезирование мочеточника нитиноловыми стентами выполнено 48 больным. Показанием к операции у 30 больных были рецидивные стриктуры верхних мочевыводящих путей (ВМП), а у 18 – опухолевые обструкции мочеточников. Мужчин было 26, женщин – 22, возраст колебался от 28 до 75 лет. У 19 пациентов были диагностированы протяженные сужения брюшного отдела мочеточника, у 6 – пиелоретерального сегмента (ПУС), у 4 – мочеточника пересаженной почки, у 1 – стриктура уретерокаликаноанастомоза после операции Нейверта. Причиной стеноза мочеточника у 6 больных была опухоль прямой кишки, у 11 – рак шейки матки. Больной с болезнью Бурневилля-Прингла металлический протез был установлен в ПУС единственной правой почки

Результаты. Проходимость ВМП удалось восстановить во всех случаях. В послеоперационном периоде наблюдалась гематурия у 4, обострение хронического пиелонефрита у трех больных. Результаты эндопротезирования за период наблюдения от 8 до 65 месяцев были хорошими у 31 (64,6%), удовлетворительными – у 13 (27,1%) больных. Только в четырех (8,3%) случаях наблюдались неудовлетворительные результаты, связанные с обструкцией эндопротеза пролиферативной тканью. У больной с болезнью Бурневилля-Прингла спустя 16 мес после эндопротезирования ПУС наблюдалась обструкция мочеточника увеличивающимися ангиолипоматозными узлами. Поэтому ретроградно установлен второй нитиноловый стент.

Заключение. При протяженных и рецидивных стриктурах мочеточника после неэффективных пластических операций на ВМП или противопоказаниях к их выполнению методом выбора является эндопротезирование мочеточника.

Ключевые слова: мочеточник, стриктура, нитиноловый стент, эндопротезирование.

Key words: ureter, stricture, nitinol stent, endoprosthesis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г. Хирургия протяженных сужений мочеточников. СПб., Диалект, 2005. 256 с.
2. Wolf B, Chartier-Kastler E, Mozer P, Haerting A, Bittker MO, Roupert M. Long-term functional outcomes after ileal ureter substitution: a single-center experience. // Urology. 2011. Vol. 78, N 3. P. 692-695.
3. Knight RB, Hudak SJ, Morey AF. Strategies for open reconstruction for upper ureteral strictures. // Urol Clin North Am. 2013. Vol. 40, N 3. P. 351-361.
4. Barbalias GA, Siablis D, Liatsikos E.N. et al. Metal stents: a new treatment of malignant ureteral obstruction. // J. Urol. 1997. Vol.158 (1). P. 54.
5. Lang EK, Winer AG, Abbey-Mensah G, Anne R, Allaei A, Friedman F, Thomas R, La Nasa J, Davis R. Long-term results of metallic stents for malignant ureteral obstruction in advanced cervical carcinoma. // J Endourol. 2013. Vol. 27, N 5. P. 645-651.
6. Papatsoris AG, Buchholz N. A novel thermo-expandable ureteral metal stent for the minimally invasive management of ureteral strictures. // J. Endourol. 2010. Vol. 24, N 3. P. 487-491.
7. Slavis SA, Wilson RW, Jones RJ, Swift C. Long-term results of permanent indwelling wallstents for benign mid-ureteral strictures. // J. Endourol. 2000. Vol. 14, N 7. P. 1189-1193.
8. Bourdumis A, Kachrilas S, Kapoor S, Zaman F, Papadopoulos G, Buchholz N, Masood J. The use of a thermo-expandable metal alloy stent in the minimally invasive management of retroperitoneal fibrosis: a single center experience from the United Kingdom. // J Endourol. 2014. Vol. 28, N 1. P. 96-99/
9. Barbalias GA, Liatsikos E.N, Karnabatidis D, Yarmenitis S, Siablis D. Ureteroileal anastomotic strictures: an innovative approach with metallic stents. // J Urol. 1998. Vol. 160, N 4. P. 1270.
10. Palascak P, Bouchareb M, Zchoval R, Urban M, Sauvain JL, Palascak R. Treatment of benign ureterointestinal anastomotic strictures with permanent ureteral Wallstents after Camey and Wallace urinary diversion: long-term follow-up. // J Endourol. 2001. Vol. 15, N 6. P. 575-580 (в другом журнале)
11. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Ларионов И.Н., Голубев М.Ю. Комбинированное лечение папиллярных опухолей лоханки и мочеточника единственной почки в сочетании с эндопротезированием мочеточника. // Урология. 2005. N 5. С. 62-64.
12. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г. Эндопротезирование мочеточника. // Урология. 2006. N 3. С. 50-53.
13. Гулиев Б.Г., Загазев А.М. Результаты эндопротезирования протяженных сужений мочеточника нитиноловыми стентами. // Эндоскопическая хирургия. 2013. N 2. С. 31-35.
14. Burgos FJ, Linares A, Gomez V, Seanz J., Pascual J., Briones G., Llorente M.T. Efficacy of self-expanding metallic stents for treatment of ureteral obstruction. // Eur. Urol. Suppl. 2001. Vol. 39 (5). P. 86.
15. Burgos RJ, Peres P, Arias F, Rodriguez R.P, Gomez I, Fernandez E. Renal autotransplantation: an alternative after metallic ureteral stricture. // XIXth Congress of the European Association of Urology. Eur. Urol. Suppl. 2004. Vol. 3, N 2. P. 227.
16. Tekin MI, Aytakin C, Aygun C, PeSkircioglu L, Boyvat F, Ozkardeş H. Covered metallic ureteral stent in the management of malignant ureteral obstruction: preliminary results. // Urology. 2001. Vol. 58, N 6. P. 919-923.
17. Liatsikos EN, Karnabatidis D, Kagadis GC, Rokkas K, Constantinides C, Christeas N, Flaris N, Voudoukis T, Scopa CD, Perimenis P, Filos KS, Nikiforidis GC, Stolzenburg JU, Siablis D. Application of Paclitaxel – Eluting metal mesh stents within the pig ureter: an experimental study. // Eur Urol. 2007. Vol. 51, N 1. P. 217-223.
18. Kallidonis PS, Georgiopoulos IS, Kyriazis ID, Al-Aown AM, Liatsikos EN. Drug-eluting metallic stents in urology. // Indian J Urol. 2014. Vol. 30, N 1. P. 8-12.

Связь одностороннего и двустороннего уролитиаза с генетическими факторами

Correlation of unilateral and bilateral urolithiasis and genetic factors

*O.I. Apolikhin, A. V. Sivkov,
O. V. Konstantinova,
P.A. Slonimskiy, T.V. Tupitsina,
D.N. Kalinichenko*

We have investigated the relationship between unilateral and bilateral urolithiasis and single nucleotide polymorphisms (SNP) in known urolithiasis-related genes in Russian population. Overall, 115 adult patients from the Central Russia – 71 male patients (61.7%) and 44 female patients (38.3%) - were included as study group, and 188 healthy adults as control group (from the corresponding region). The mean age of the study group patients was 44.5±14 years. Among the patients of study group 41 had unilateral and 74 bilateral urolithiasis. Venous blood was the source of DNA. Real-time PCR (Applied Biosystems) was used to detect spectrum and allele frequency of 3 candidate genes: gene of the vitamin D receptor (*VDR*, rs1540339), gene of extracellular calcium-sensitive receptor (*CASR*, rs2202127), and gene-modulator of the calcium release activator 1 (*ORAI1*, rs7135617). Using Fisher angle transformation and chi-square statistics the relationship was shown for SNPs of *ORAI1* and unilateral urolithiasis in the Russian population, and for *CASR* and bilateral urolithiasis. *VDR* gene SNPs showed no significant associations to any form of urolithiasis. The results obtained show that the genetic factors could be of significant importance for the development of uni- and bilateral urolithiasis in the Russian population, namely SNPs of the genes *ORAI1* and *CASR*, correspondingly.

**О.И. Аполихин¹, А.В. Сивков¹, О.В. Константинова¹,
П.А. Сломинский², Т.В. Тупицына², Д.Н. Калининченко¹**

¹НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

²Институт молекулярной генетики РАН

Одно из ведущих мест в структуре урологической заболеваемости занимает мочекаменная болезнь (МКБ). Доля больных с МКБ в урологических стационарах составляет 30-40% [1, 2]. По данным официальной статистики, в 2012 году показатель заболеваемости МКБ на 100 тыс. населения по Российской Федерации составил 550,5, а абсолютное число зарегистрированных пациентов – 787 555, прирост количества заболевших по сравнению с 2002 г. составил 25,1%. В регионах Российской Федерации заболеваемость различна – в 2012 году самые высокие показатели заболеваемости были отмечены в Алтайском крае (1234,7), Ненецком автономном округе (989,7), Амурской (939,1) и Новгородской областях (926,9), а самые низкие – в Республике Калмыкия (272,1) и Республике Бурятия (317,5) [3].

В последние годы в мире одним из основных аспектов изучения проблемы мочекаменной болезни является поиск генетических факторов риска развития уролитиаза: выявление его ассоциации с полиморфными вариантами того или иного гена. В нашей стране, в НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина, в течение нескольких лет проводится исследование, направленное на поиск полиморфных вариантов кандидатных генов мочекаменной болезни в российской популяции: обнаружена связь между полиморфизмом генов *VDR* и *ORAI1* с возникновением уролитиаза. Для генов *TNFRSF11B*, *TNFSF11*, *ESR1*, *KL*,

CASR, *SLC26A6* такой зависимости не установлено [4]. Выявлена ассоциация полиморфизма гена *ORAI1* с развитием кальций-оксалатного формы заболевания [5]. Также была определена связь между рецидивным уролитиазом и полиморфизмом гена *ORAI1*, между рецидивным течением и полиморфизмом гена *CASR* [6].

В публикациях, посвященных генетическим факторам риска возникновения МКБ, приводятся результаты исследования связи развития заболевания или его рецидивирования с полиморфными вариантами генов [7, 8, 9, 10]. Однако не менее важной является проблема прогнозирования характера течения мочекаменной болезни: одностороннего или двустороннего, что позволит выбрать адекватную тактику ведения больного уролитиазом.

В связи с этим целью данного исследования явился поиск ассоциаций одностороннего и двустороннего течения уролитиаза с полиморфными вариантами кандидатных генов МКБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью методов генетического анализа обследовано 115 пациентов с МКБ (основная группа) и 188 здоровых человека из общей российской популяции (контрольная группа). Средний возраст больных основной группы – 44,5±14 лет. Основную группу составили 71 мужчина (61,7%) и 44 женщины (38,3%). У 41 пациента диагностировали односторонние камни и у 74 двусторонние.

Для проведения анализа поли-

морфных ДНК-маркеров в кандидатных генах пациентов и лиц контрольной группы были созданы две коллекции ДНК, выделенной из венозной крови обследуемых лиц посредством стандартного фенолхлороформного метода или с использованием набора AxyPrepBlood Genomic DNA MiniPrep Kit («Axygene», США).

Для генетического исследования были выбраны полиморфизмы с учетом аналогичных работ по этим генам. Полиморфные варианты анализируемых трех генов: ген рецептора витамина D (*VDR*, rs1540339), ген внеклеточного кальций-чувствительного рецептора (*CASR*, rs2202127), ген модулятора активатора высвобождения кальция 1 (*ORAI1*, rs7135617) определяли методом ПЦР с TaqMan-зондами в режиме реального времени с использованием тест-систем компании «Applied Biosystems» у лиц контрольной группы и у больных МКБ. Для определения достоверности различия частот встречаемости аллелей между сравниваемыми группами использовался метод углового преобразования Фишера. Для определения достоверности различия частот встречаемости генотипов между сравниваемыми группами использовался критерий χ^2 . Для достоверных различий по этому критерию рассчитывалось отношение шансов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования позволили установить частоты встречаемости вариантов генотипов и аллелей трех кандидатных генов мочекаменной болезни в контрольной группе и у пациентов с МКБ и провести их сравнительный анализ. Учитывая современные тенденции в проведении ассоциативных исследований группы с односторонним и двусторонним уролитиазом отдельно каждая сравнивались с контрольной группой. В таблицах (табл. 1 и 2) представлены данные о частоте встречаемости генотипов и аллелей и достоверности различия в группах больных.

При определении полиморфизма гена *VDR* отличия в частотах встречаемости генотипов и аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с односторонними камнями были недостоверными (для генотипов $p = 0,802$, для аллелей $p = 0,51$).

Также установлено, что для гена *CASR* отличия в частотах встречаемости генотипов и аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с односторонними камнями были недостоверными (для генотипов $p = 0,763$, для аллелей $p = 0,464$) (табл. 1).

Для гена *ORAI1* частота генотипов следующая: в контрольной группе G/G – 13,2%; G/T – 50,8%; T/T – 36,0%, у пациентов с односторонним уролитиазом G/G – 36,6%; G/T – 31,7%; T/T – 31,7%. Выявлено, что отличия в частоте генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ являются достоверными, $p = 0,001$,

$\chi^2 = 13,33$ (отношение шансов = 1,21). Частота аллелей в контрольной группе G – 38,6%; T – 61,4%, в основной G – 52,4%; T – 47,6%. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с односторонним уролитиазом являются достоверными, $p = 0,015$ (табл. 1).

При исследовании возможной связи двустороннего уролитиаза с полиморфизмами генов МКБ установлено, что для гена *VDR* не выявлено достоверных отличий в частотах генотипов и аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ (для генотипов $p = 0,14$, для аллелей $p = 0,054$) (табл. 2).

Для гена *CASR* частота генотипов следующая: в контрольной группе A/A – 47,0%; A/G – 42,5%; G/G – 10,5%, у пациентов с двусторонним уролитиазом A/A – 35,1%; A/G – 51,4%; G/G – 13,5%. Выявлено, что отличия

Таблица 1. Сравнение частоты встречаемости генотипов и аллелей в контрольной группе и группе больных с односторонним уролитиазом

№	Ген	Варианты генотипов и аллелей	Частота генотипов и аллелей, %		Достоверность различий
			Контрольная группа	Пациенты с односторонним уролитиазом	
1	<i>VDR</i>	G/G	26,5	24,4	$p = 0,802$ $\chi^2 = 0,44$
		G/A	50,8	56,1	
A/A	22,7	19,5			
		G	51,9	52,4	$p = 0,51$
		A	48,1	47,6	
2	<i>CASR</i>	A/A	47	51,2	$p = 0,763$ $\chi^2 = 0,54$
		A/G	42,5	36,6	
		G/G	10,5	12,2	
		A	68,3	69,5	$p = 0,464$
		G	31,7	30,5	
3	<i>ORAI1</i>	G/G	13,2	36,6	$p = 0,001$ $\chi^2 = 13,33$
		G/T	50,8	31,7	
		T/T	36,0	31,7	
		G	38,6	52,4	$p = 0,015$
		T	61,4	47,6	

Таблица 2. Сравнение частоты встречаемости генотипов и аллелей в контрольной группе и группе больных с двусторонним уролитиазом

№	Ген	Варианты генотипов и аллелей	Частота генотипов и аллелей, %		Достоверность различий
			Контрольная группа	Пациенты с односторонним уролитиазом	
1	<i>VDR</i>	G/G	26,5	37,8	$p = 0,14$ $\chi^2 = 3,92$
		G/A	50,8	43,3	
A/A	22,7	18,9			
		G	51,9	59,5	$p = 0,054$
		A	48,1	40,5	
2	<i>CASR</i>	A/A	47	35,1	$p = 0,165$ $\chi^2 = 3,6$
		A/G	42,5	51,4	
		G/G	10,5	13,5	
		A	68,3	60,8	$p = 0,047$
		G	31,7	39,2	
3	<i>ORAI1</i>	G/G	13,2	24,3	$p = 0,091$ $\chi^2 = 4,79$
		G/T	50,8	44,6	
		T/T	36,0	31,1	
		G	38,6	46,6	$p = 0,057$
		T	61,4	53,4	

в частоте генотипов в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ являются недостоверными, $p = 0,165$, $\chi^2 = 3,6$. Частота аллелей в контрольной группе А – 68,3%, G – 31,7%, в основной А – 60,8%, G – 39,2%. Отличия в частоте аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с двусторонним уролитиазом являются достоверными, $p = 0,047$ (табл. 2).

Для гена *ORAI1* не выявлено достоверных отличий в частоте генотипов и аллелей в контрольной выборке и выборке пациентов с МКБ (для генотипов, $p = 0,091$, для аллелей $p = 0,057$) (табл. 2).

Таким образом определены достоверные отличия в частоте полиморфизмов гена *ORAI1* между контрольной группой и группой больных с односторонними камнями. Отличия достоверны как по генотипам, так и по аллелям. Анализ частот генотипов и аллелей показывает, что у больных мочекаменной болезнью повышается встречаемость аллеля G с 38,6% до 52,4%, генотипа G/G с 13,2% до 36,6% по сравнению с контрольной

группой. Это свидетельствует об ассоциации развития мочекаменной болезни с этим геном, в частности с развитием одностороннего камнеобразования. Сравнение полученных данных с результатами, полученными Y. Chou [9] в единственной зарубежной работе по данному гену, проведенной в китайской популяции указывает на то, что связь мочекаменной болезни с геном *ORAI1* выявлена и в российской и в китайской популяциях. Однако в китайскую работу были включены только пациенты с кальциевым уролитиазом и не проводилось изучение возможной связи между формированием односторонних мочевых камней и полиморфизмом указанного гена.

Для двустороннего уролитиаза получены достоверные отличия в частоте аллелей только для гена *CASR*. Анализ частот аллелей показывает, что у больных мочекаменной болезнью повышается частота аллеля G с 31,7% до 39,2% по сравнению с контрольной группой. При сравнении полученных результатов с данными зарубежных

исследований необходимо отметить, что есть работы, указывающие на связь развития мочекаменной болезни с геном *CASR* [10], но не проводилось изучение возможной ассоциации с формированием двусторонних камней.

Выводы

Существуют разные генетические факторы риска одностороннего и двустороннего течения МКБ в российской популяции. Выявлена ассоциация одностороннего течения мочекаменной болезни с полиморфизмом гена модулятора активатора высвобождения кальция 1 (*ORAI1*, rs7135617), как по генотипам, так и по аллелям. Зависимости между односторонними и двусторонним уролитиазом и полиморфизмом гена рецептора витамина D (*VDR*, rs1540339) в российской популяции не обнаружено. Установлена ассоциация двустороннего уролитиаза с полиморфизмом гена внеклеточного кальций-чувствительного рецептора (*CASR*, rs2202127) по аллелям. ■

Резюме:

Проведено изучение ассоциации одностороннего и двустороннего уролитиаза с полиморфизмами кандидатных генов уролитиаза. Обследовано 115 взрослых пациентов с мочекаменной болезнью – 71 мужчина (61,7%) и 44 женщины (38,3%) – (основная группа) из Центральной России и 188 здоровых взрослых лиц (контрольная группа) из этого же региона. Средний возраст больных основной группы – 44,5±14 лет. Основную группу составили 41 пациент с односторонними камнями и 74 больных с двусторонними. Материалом для исследований служили образцы венозной крови. С помощью метода ПЦП с TaqMan-зондами в режиме реального времени с использованием тест-систем компании «Applied Biosystems» определяли спектр и частоты полиморфных вариантов трех кандидатных генов МКБ: гена рецептора витамина D (*VDR*, rs1540339), гена внеклеточного кальций-чувствительного рецептора (*CASR*, rs2202127) и гена модулятора активатора высвобождения кальция 1 (*ORAI1*, rs7135617). С помощью методов углового преобразования Фишера и χ^2 установлена связь одностороннего течения мочекаменной болезни с полиморфными вариантами гена *ORAI1* в российской популяции. Установлена ассоциация двустороннего течения уролитиаза с аллелем гена *CASR*.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в российской популяции в развитии одностороннего и двустороннего уролитиаза могут играть роль разные генетические факторы, в частности, полиморфные варианты генов *ORAI1* и *CASR*, соответственно.

Ключевые слова: уролитиаз, двусторонний, односторонний, генетические исследования, *ORAI1*, *VDR*, *CASR*, полиморфные гены.

Key words: urolithiasis, bilateral, unilateral, genetic research, *ORAI1*, *VDR*, *CASR*, gene polymorphism.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. 384С.
2. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г. (под ред.). Избранные лекции по урологии // М.: Литтерра; 2008.
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012 гг.). // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. N 2. С. 4-12.
4. Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., Тупицына Т.В. Калиниченко Д.Н. Поиск полиморфных вариантов кандидатных генов мочекаменной болезни в российской популяции. // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. – №3. – С. 56-60.
5. Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., Тупицына Т.В. Калиниченко Д.Н. Генетические факторы риска различных форм уролитиаза в российской популяции. // Тезисы докладов XXII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2015, С. 16
6. Константинова О.В., Аполихин О.И., Сивков А.В., Сломинский П.А., Тупицына Т.В. Калиниченко Д.Н. Генетические факторы риска рецидивирования мочекаменной болезни в российской популяции. // Тезисы докладов XXII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2015, С. 54.
7. Monaco C, Weinstein A, Jiang Z. Phenotypic and functional analysis of human SLC26A6 variants in patients with familial hyperoxaluria and calcium oxalate nephrolithiasis // American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2008. Volume 6, pp.1096-1103.
8. Soleimani M. The role of SLC26A6-mediated chloride/oxalate exchange in causing susceptibility to nephrolithiasis // J. Physiol. 2008, Volume pp.1205-1206.
9. Chou Y, Juo S, Chiu Y A polymorphism of the *ORAI1* gene is associated with the risk and recurrence of calcium nephrolithiasis // The Journal of urology. 2011. Volume 5, pp.1742-1746.
10. Vezzoli G., Terranegra A., Arcidiacono T., R990G polymorphism of calcium-sensing receptor does produce a gain-of-function and predispose to primary hypercalciuria // Kidney international, 2007, Vol.11, pp. 1155-1162

Наши ВОЗМОЖНОСТИ

Биохимическая
лаборатория
НИИ урологии



В настоящее время НИИ урологии имеет необходимую методическую и приборную базу для выполнения **диагностики метаболических факторов риска МКБ:**

- диагностическая панель биохимических тестов (мочи и крови пациентов) для диагностики видов литогенных нарушений, рекомендованная Европейским обществом урологов (Guidance on Urolithiasis, 2012-2013, EUA);



- точный анализ минерального состава мочевых камней у пациентов - с помощью современного инфракрасного спектрофотометра (Nicolet iS10, США) со встроенной библиотекой спектров. На основании полученных данных проводится целенаправленное противорецидивное лечение МКБ, ее эффективная метафилактика.

Онкоурология:

- Определение онкомаркеров рака предстательной железы (PSA, хромогранин А)

- Определение онкомаркеров рака мочевого пузыря (BTA, UBC, NMP22, CYFRA 21.1).



Трансплантология:

- мониторинг концентрации иммуносупрессоров (такролимуса, циклоспорина, сиролимуса) в крови больных после трансплантации почки.

Перспективы: дальнейшее совершенствование методов диагностики урологических заболеваний.

Подходы к оценке литогенности мочи у пациентов с оксалатным уролитиазом

Approaches to the urine lithogenicity assessment in patients with oxalate urolithiasis

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

We have investigated the crystal-forming activity of the urine in 111 patients (age 23-67 years) with oxalate urolithiasis, among them – 68 patients with non-recurrent form (39 male and 29 female patients) and 43 patients with recurrent form (27 men and 16 women). Eighty-six healthy patients without urological diseases were used as control (38 male and 48 female patients) with the age 21-62 years.

The speed of crystal formation of calcium oxalate was calculated based on the dynamics of calcium concentration decrease. The initial speed of crystal formation (ISKF) was estimated when urine from healthy patients or from patients with oxalate urolithiasis was added into the model system.

Index of the relative oversaturation of the urine – ROS (CaOx), as surrogate of the calcium oxalate lithogenesis, – was 2.52 times more in patients compared to healthy individuals. Diagnostic specificity of the ROS (CaOx) index was high – 87.5% with the sensitivity of 67.8% ($p < 0.0001$).

ROS (CaOx) was also considered in the connection with ISKF, which reflects the dynamics of the crystal formation for calcium oxalate in system. Combined index showed better diagnostic properties with the sensitivity of 74.4% (ISKF only – 59.6%, $p = 0.029$) and high specificity of 85.7%.

Combined index of ROS (CaOx) and ISKF allows the detailed estimation of the lithogenic properties of the urine in patients with oxalate urolithiasis and its characterization from different sides, showing the high sensitivity and specificity. This index could be used for the estimation of the risk for development of oxalate urolithiasis along with the common metabolic lithogenic factors, and also for efficacy control of the treatment.

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

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

Растущая распространенность мочекаменной болезни (МКБ) продолжает оставаться серьезной проблемой для здравоохранения развитых стран [1-6]. Воздействие социальных факторов и изменение стиля жизни населения считаются главными причинами роста частоты случаев МКБ за последние десятилетия [7].

Оксалат кальция представляет на сегодняшний день основную минеральную фазу, обнаруживаемую в уролитах в 70-75% случаях МКБ [8, 9]. Высокая частота рецидивов кальций-оксалатных камней (около 50%) [3] и неудовлетворительные результаты метафилактики, проводимой зачастую неадекватно, указывают на необходимость разработки новых методов как выявления индивидуальных причин возникновения и развития оксалатного уролитиаза, как и методов совершенствования мониторинга противорецидивного лечения.

Нередко оксалатный уролитиаз развивается, несмотря на то, что индивидуальные лабораторные показатели пациентов лежат в соответствующих диапазонах нормы. И этот факт становится общей проблемой в повседневной урологической практике. В большинстве случаев образование кальций-оксалатных камней является процессом идиопатическим. В 70-85% случаев у пациентов с оксалатными камнями отсутствуют изменения известных лабораторных показателей, свидетельствующих о литогенных нарушениях [10, 11, 12], поскольку процесс камнеобразования

является результатом сложного дисбаланса между многочисленными промоторными и ингибиторными факторами мочи [13, 14].

К показателям риска развития уролитиаза относят, главным образом, биохимические показатели мочи, в частности, показатели избыточной экскреции с мочой таких литогенных ионов и веществ, как кальций, оксалаты, ураты, фосфаты и показатели сниженной экскреция цитратов и магния. Важными параметрами являются также значения рН мочи и объем суточной мочи. Степень риска камнеобразования обычно оценивают по соотношению между промоторами (инициаторами и ускорителями) и ингибиторами этого процесса.

С использованием биохимических и физико-химических показателей мочи было предложено большое разнообразие диагностических индексов и коэффициентов, отражающих соотношение промоторов (кальция, оксалатов) и ингибиторов (цитратов, магния) оксалатного литогенеза [15-18].

Наиболее известен индекс Тизелиуса [AP(CaOx)], применяемый для оценки риска развития кальций-оксалатного уролитиаза, наиболее распространенного вида МКБ [19]. AP(CaOx) индекс Н.Г. Тиселиуса разработал в качестве аналитического инструмента для расчета произведения ионной активности по отношению к оксалату кальция на основе данных биохимических показателей мочи [20]. AP(CaOx) объединяет наиболее влияющие параметры мочи в соответствующий индекс и рассчитывается как: $APCaOx = (1.9 \times Ca^{0.84} \times Ox) / (Mg^{0.12} \times Cit^{0.22} \times V^{1.03})$,

где AP [activity product] – *произведение активности ионов кальция и оксалата*; V(мл) суточный объем мочи, значения суточной экскреции (мМоль/сут) кальция (Ca), оксалата (Ox), магния (Mg), и цитратов (Cit) [20, 21].

Другой тип индексов риска основан на компьютерном воспроизведении известных моделей термодинамического равновесия, описывающих сложные химические взаимодействия наиболее важных компонентов мочи. С помощью этих моделей в результате многократных итераций рассчитываются ионные активности и концентрации потенциально возможных сосуществующих комплексов, на основе анализа исходного химического состава мочи. Учитываются лишь некоторые важные компоненты, такие как $[H_3O^+]$, $[Na^+]$, $[K^+]$, $[Ca^{2+}]$, $[Mg^{2+}]$, $[NH_4^+]$, $[SO_4^{2-}]$, $[PO_4^{3-}]$, $[Cit^{2-}]$ – лимонная кислота, $[Ox^{2-}]$ – щавелевая кислота, что позволяет в итоге рассчитать значения относительной перенасыщенности и индексы насыщения для всех возможных преципитирующих солей. Этими функциями обладают компьютерные программы EQUIL [22, 23] и JESS [24-26].

Такие подходы на основе классической термодинамики дают лучшие результаты по оценке перенасыщенности мочи, но используют в анализе большее количество исходных химических компонентов мочи (23 параметра в улучшенной версии EQUIL93 [22]). Однако, по-видимому, именно большое число вводимых переменных и связанные с этим трудозатраты мешают, также как и для индекса Тизелиуса, широкому использованию программ EQUIL и JESS.

В тоже время, описанные методы и подходы не способны учесть влияния на процесс кристалло- и камнеобразования целой группы веществ более сложной структуры, обладающих способностью модулировать процесс формирования кристаллов и уrolитов. Это так называемые макромолекулы мочи, экскретируемые в мочу клетками тубулярного эпителия [27-29]. Среди них – гликопротеид Тамма-Хорсфалла [30-32], гли-

козаминогликаны [33, 34] остеопонтин (уропонтин) [35-37], нефрокальцин [38, 39], протромбин F1 (фрагмент протромбина) [40, 41], бикунин (фрагмент интер-альфа-ингибитора (I-alpha-I) трипсина) [42, 43] и даже «неидентифицированные биомacroмолекулы» [44].

Влияние макромолекул на процесс образования кристалло- и камнеобразования довольно сложное. При одних условиях макромолекулы оказывают ингибиторное влияние, при других – промоторное. Например, гликопротеид Тамма-Хорсфалла у здоровых лиц обладает ингибиторным влиянием на нуклеацию и агрегацию кристаллов оксалата кальция. У больных оксалатным уrolитиазом, особенно в сочетании с гипероксалатурией и/или гиперкальциурией, этот белок способен активировать оба эти процесса, а также процесс адгезии микрокристаллов на поверхности эпителия сосочков и чашечек [45]. Другой сложный белок мочи – нефрокальцин способен ингибировать нуклеацию и так же, как белок Тамма-Хорсфалла замедляет агрегацию кристаллов. Однако в отличие от здоровых лиц оба этих белка у больных уrolитиазом проявляют лишь слабую антиагрегационную активность, а при гиперкальциурии белок Тамма-Хорсфалла может даже ускорять агрегацию кристаллов оксалата кальция [45]. Подобные функциональные различия выявляются среди некоторых фракций гликозаминогликанов. К примеру, гепаран-сульфат мочи здоровых людей активнее ингибирует рост кристаллов оксалата кальция, чем аналогичная фракция, выделенная из мочи больных [46].

Таким образом, инициация процесса кристаллообразования, а в дальнейшем и камнеобразования, зависит от баланса трех важных сил, ответственных за сохранение метастабильного состояния мочи – промоторов, ингибиторов и макромолекул мочи.

В связи с этим возникает необходимость в разработке особых дополнительных методов и подходов в

диагностическом исследовании, которые позволили бы выявить этот дисбаланс. Такие методы должны давать интегральную оценку литогенному потенциалу мочи с учетом всех участвующих в кристаллообразовании факторов.

Одним из методов такого рода является метод расчета Боннского индекса риска – Bonn-Risk-Index (BRI) при оксалатном уrolитиазе [47]. BRI численно соответствует количеству ионов оксалата $[Ox^{2-}]$ (или мМоль оксалата аммония), требуемого для индукции образования кристаллов оксалата кальция в 200,0 мл суточной мочи, что регистрируется по началу падения концентрации ионизированного кальция $[Ca^{2+}]$.

Однако в процессе сбора суточной мочи может происходить изменение свойств макромолекул мочи и/или других модификаторов кристаллообразования. Предварительная фильтрация мочи, применяемая в этом методе, может менять литогенные свойства мочи, поскольку при этом удаляются нативные кристаллы оксалата кальция. Отсутствие стандартизации условий запуска кристаллообразования делает невозможным нивелировать влияние различных исходных концентраций главных взаимодействующих ионов $[Ca^{2+}]$ и $[Ox^{2-}]$ на характер процесса формирования кристаллов, что, в конечном счете, не дает полного представления о состоянии системы промоторы-ингибиторы у пациента.

В связи с этим предложен метод для оценки динамики кристаллообразования, с помощью которого можно оценить результирующий эффект взаимодействия ингибиторов и промоторов, включая макромолекулы мочи и другие субстанции, способные влиять на этот процесс. При этом используется нативная утренняя моча пациентов, в которой присутствуют естественные потенциальные модификаторы кристаллообразования (например, макромолекулы мочи и другие). Кроме того, исключен прямой эффект различия концентраций главных ионов, ■

формирующих кристаллы оксалата кальция, так как индукция кристаллообразования выполняется при стандартных условиях (при одинаковых стартовых концентрациях $[Ca^{2+}]$ и $[Ox^{2-}]$).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Кристаллообразующую активность мочи исследовали у 111 пациентов (в возрасте 23 до 67 лет) с оксалатным уролитиазом, который у 68 человек (39 мужчин и 29 женщин) имел рецидивное течение. У 43 пациентов (27 мужчин и 16 женщин) была выявлена рецидивная форма оксалатного уролитиаза.

В качестве контроля исследовались биохимические показатели 86 практически здоровых людей (38 мужчины и 48 женщин) в возрасте от 21 года до 62 лет, не имевших урологических заболеваний.

Скорость образования кристаллов оксалата кальция оценивали по разработанной в лаборатории оригинальной методике [48]. Регистрировали показатель *начальной скорости кристаллообразования* (НСК) по динамике падения концентрации ионов кальция с использованием прибора Microlyte 3+2 (Копе, Финляндия) при добавлении в модельную систему мочи больных оксалатным уролитиазом.

Цельная моча в большинстве подобных экспериментальных систем не используется, вследствие ее высокой ингибиторной активности [49]. Требуется разведение мочи для достижения полной ионизации кальция и доведения его уровня до стандартной концентрации [49, 50]. Учитывая это обстоятельство, в данной работе условия измерения были подобраны таким образом, чтобы достичь одинаковой стартовой концентрации общего кальция (4,0 мМоль/л) и практически полной его ионизации.

Для исследования использовали порцию утренней мочи. Всем больным проводили клинический анализ мочи с микроскопией осадка. При наличии лабораторных признаков воспалительного процесса мочу пациента исключали из дальнейшего исследования.

Перед исследованием мочу разводили в 5 раз физиологическим раствором. Концентрацию ионизированного кальция (Ca^{2+}) в разведенной моче больных доводили 10% раствором $CaCl_2$ до 4 мМоль/л. Реакцию запускали добавлением равного объема двух миллимолярного раствора оксалата натрия при постоянном перемешивании на магнитной мешалке. Скорость падения ионов Ca^{2+} в системе регистрировали через 10 сек, 5 мин, 10 мин и 30 мин после инициации кристаллообразования.

Расчет индекса *относительной перенасыщенности мочи* (ОПМ) при оксалатном уролитиазе [индекс ОПМ(CaOx)] проводили с помощью программы EQUIL2 [22, 23]. Входными данными служили величины концентрации в моче калия, натрия, кальция, магния, фосфатов, оксалатов, цитратов, мочевой кислоты и значения pH. Производили расчет параметров образующихся в данных условиях и теоретически возможных ионных пар и, в конечном счете – индекса относительной перенасыщенности мочи для выбранной пары ионов (в нашем случае – ионов $[Ca^{2+}]$ и $[Ox^{2-}]$).

Рассчитывали также индекс Тизелиуса [AP (CaOx)] [19] и сходный с ним упрощенный концентрационный коэффициент – индекс **CaOxCitr**, предложенный нами. Последний представляет собой отношение концентраций в моче (мМоль/л) основных промоторов и ингибиторов кальций-оксалатного кристаллообразования и рассчитывается как: индекс **CaOxCitr** = $[Ca^{2+}] \times [Ox^{2-}] / [Citr^{2-}]$.

Для оценки диагностической чувствительности и диагностической специфичности данного индекса был использован ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приёмника, технический термин и статистический метод, заимствованный из систем обработки сигналов). ROC-анализ выполнялся с помощью программы MedCalc.v12.3.0.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая большие возможности программы EQUIL2, эту программу использовали для расчета индекса ОПМ(CaOx) у здоровых лиц и больных оксалатным уролитиазом. Высокая точность вычислений с помощью программы EQUIL2 была подтверждена эмпирическими данными лабораторных исследований физико-химических свойств растворов в эксперименте, а также результатами ряда клинических наблюдений [51-54].

Таблица 1. Индексы риска камнеобразования у здоровых лиц и больных оксалатным уролитиазом

Индекс	Здоровые		Больные		P	AUC	ДЧ* (%)	ДС* (%)
	M ± m	n1	M ± m	n2				
ОПМ(CaOx)	7,74 ± 0,702	55	19,54 ± 1,193	90	<0,00001	0,865	67,8	87,5
НСК	1,58 ± 0,020	83	1,69 ± 0,017	109	<0,00005	0,685	59,6	76,2
ОПМ(CaOx)-НСК	12,39 ± 1,205	55	32,12 ± 2,049	90	<0,00001	0,875	74,4	85,7
CaOxCitr	0,50 ± 0,079	97	1,69 ± 0,379	91	<0,01	0,806	75,8	75,0
CaOxCitr-НСК	0,81 ± 0,131	67	2,85 ± 0,589	92	<0,005	0,811	77,2	75,0
AP(CaOx)	1,51 ± 0,168	67	2,88 ± 0,217	92	<0,00001	0,776	70,7	75,0
AP(CaOx)-НСК	2,41 ± 0,280	67	4,86 ± 0,361	92	<0,00001	0,787	75,0	73,5

p – статистический показатель достоверности различия между здоровыми (n1) и больными (n2); AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой; ДЧ – диагностическая чувствительность (Sensitivity) и ДС – диагностическая специфичность (Specificity);

*P < 0,0001 при указанных значениях AUC, ДЧ и ДС;

ОПМ(CaOx) – индекс относительной перенасыщенности мочи, рассчитанный с помощью программы EQUIL2; НСК – индекс начальной скорости кристаллообразования в значениях остаточной концентрации ионизированного кальция (мМоль/л), регистрируемой через 10 сек. после индукции кристаллообразования; ОПМ(CaOx)-НСК – комбинированный индекс, где ОПМ(CaOx)-НСК = ОПМ(CaOx) x НСК; CaOxCitr – комбинированный индекс, равный $[Ca^{2+}] \times [Ox^{2-}] / [Citr^{2-}]$; AP(CaOx) – индекс Тизелиуса (см. формулу в тексте); AP(CaOx)-НСК – комбинированный индекс, равный AP(CaOx) x НСК

Метастабильное состояние мочи зависит от сложного взаимодействия различных видов ионов, растворенных веществ и их производных. На метастабильное состояние мочи оказывает влияние степень диссоциации веществ, ионная сила и активность ионов, что, в конечном счете, определяет склонность литогенных соединений к формированию твердых фаз, то есть кристаллов.

Алгоритм оценки метастабильности мочи, реализованный в программе EQUIL2 [22, 23], учитывает взаимовлияние ионов друг на друга в моделях термодинамического равновесия, описывающих поведение каждой ионной пары при данных условиях температуры, ионного окружения и значениях pH.

Результаты значений всех индексов и их производных представлены в таблице 1 и на рисунках 1 и 2.

Можно видеть, что средние значения всех индексов статистически значимо отличались у больных и здоровых. Так, индекс относительной перенасыщенности мочи – индекс ОПМ(CaOx) – у больных оксалатным уролитиазом более, чем вдвое превышал соответствующий показатель у здоровых лиц ($19,54 \pm 1,193$ и $7,74 \pm 0,702$ соответственно, $p < 0,00001$).

Однако для использования всех указанных индексов в диагностических целях требуется определять для каждого из них значения диагностической чувствительности и диагно-

стической специфичности. Это выполняется с помощью построения ROC-кривых с вычислением величин порога или точки отсечения (cut-off value).

В результате этого анализа строится ROC-кривая, отражающая зависимость количества верно классифицированных положительных примеров (наличие признака или заболевания) от количества неверно классифицированных отрицательных примеров (отсутствие признака или заболевания).

В идеальном случае график ROC-кривой должен проходить через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100% (идеальная чувствительность), а доля ложно положительных примеров равна нулю (идеальная специфичность). Поэтому чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели. Наоборот, чем ближе кривая к диагональной прямой (Рис. 2А, ROC-кривая для индекса НСК), тем менее эффективна модель при различении двух классов (например, больных и здоровых).

Применение индекса ОПМ(CaOx) в ROC-анализе показало, что диагностическая специфичность его была достаточно высокой – 87,5% при умеренно выраженной диагностической чувствительности в 67,8%, (табл. 1), $p < 0,0001$).

Как отмечалось выше, индекс ОПМ(CaOx) описывает только фи-

зико-химические взаимодействия ионов, не учитывая влияния других активных модификаторов мочи на процесс кристаллообразования, например, группы макромолекул мочи.

В связи с этим был использован метод, дающий возможность непосредственной регистрации параметров скорости формирования кристаллов. Для интегральной оценки активности образования кристаллов использовали такой физико-химический параметр, как показатель начальной скорости кристаллообразования (НСК). Этот показатель был выбран в силу того, что, как ранее было нами отмечено [48], гиперкальциурия у больных оксалатным уролитиазом, по-видимому, способна повреждать защитные механизмы, направленные на поддержание метастабильности мочи, что проявляется замедлением начальной скорости кристаллообразования.

Показатель начальной скорости кристаллообразования (НСК), выражали величиной остаточной концентрации ионизированного кальция, которую регистрировали через 10 сек. после индукции кристаллообразования. У больных оксалатным уролитиазом этот показатель был выше ($1,69 \pm 0,017$ мМоль/л), чем у здоровых ($1,58 \pm 0,020$ мМоль/л, $p < 0,00005$), хотя диагностическая чувствительность показателя начальной скорости кристаллообразования (НСК) была невысокой и составляла 59,6%, при диагностической специфичности 76,2% (табл. 1, $p < 0,0001$).

Следует подчеркнуть, что оба показателя характеризуют разные независимые процессы. Так, индекс ОПМ(CaOx) указывает на степень перенасыщения мочи и уровень ее метастабильности, а показатель НСК отражает динамику процесса индуцированного кристаллообразования по скорости включения ионизированного кальция в состав образующихся кристаллов оксалата кальция.

Поэтому с целью повышения качества диагностики свойства каждого из этих индексов были объединены в единый комплексный показатель –

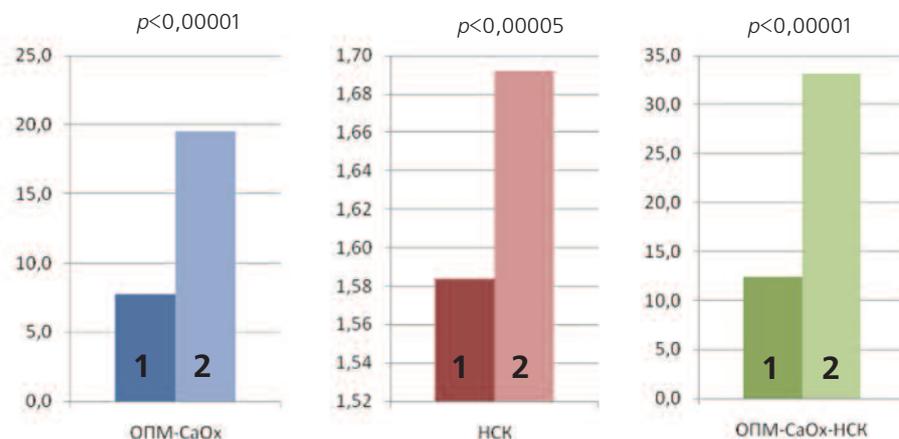


Рис. 1. Диагностические индексы для здоровых лиц (1) и больных оксалатным уролитиазом (2). ОПМ-CaOx – индекс относительной перенасыщенности мочи, рассчитанный с помощью программы EQUIL2; НСК – индекс начальной скорости кристаллообразования в значениях остаточной концентрации ионизированного кальция (мМоль/л), регистрируемой через 10 сек. после индукции кристаллообразования; ОПМ-CaOx-НСК – комбинированный индекс, рассчитанный как произведение индексов ОПМ-CaOx и НСК

индекс ОПМ(CaOx)-НСК, который вычислялся как ОПМ(CaOx) x НСК.

Полученный комбинированный индекс ОПМ(CaOx)-НСК у здоровых ($12,39 \pm 1,205$; $n=55$) и больных ($32,12 \pm 2,049$; $n=90$) имел выраженные отличия при высокой степени статистической достоверности ($p < 0,00001$, фактически $p = 0,00000000001$).

Сочетание свойств обоих показателей в комбинированном индексе ОПМ(CaOx)-НСК дает повышение уровня диагностической чувствительности с 59,6% (при использовании только индекса НСК) до 74,4% ($p = 0,029$) при сохранении достаточно высокой диагностической специфичности – 85,7% (табл. 1, рис. 2)

Что касается других индексов – CaOxCitr, AP(CaOx) и их сочетаний с индексом НСК, то при почти одинаковых с индексом ОПМ(CaOx)-НСК значениях показателей диагностической чувствительности (70,7 – 77,2%), показатели диагностической специфичности у них не смогли превысить значения 85,7%, характерного для индекса ОПМ(CaOx)-НСК (табл. 1, рис. 2Б).

Визуальное сравнение кривых ROC не всегда позволяет выявить наиболее эффективную модель классификации. Чаще всего методом сравнения ROC-кривых является оценка площади под кривыми, (Area

Under Curve) – показатель AUC. Существует экспертная шкала для значений AUC, по которой можно судить о качестве модели [55], используемой для классификации.

Согласно этой шкале модель с использованием только показателя НСК относится к моделям среднего качества (значение AUC в пределах 0,6-0,7). К моделям с хорошим качеством классификации признаков (AUC в пределах 0,7-0,8) относятся индексы AP(CaOx) и AP(CaOx)-НСК. Очень хорошим качеством классификации обладают индексы имеющие AUC в пределах 0,8-0,9.

Можно видеть, что индексы ОПМ(CaOx) и особенно ОПМ(CaOx)-НСК, имеющие значения AUC 0,865 и 0,875 соответственно, обладают поэтому более высоким качеством классификации и различия больных и здоровых, по сравнению с индексами CaOxCitr и CaOxCitr-НСК, имеющими значения AUC, близкие к 0,8 (табл. 1, рис. 2А).

Однако применение комбинированного индекса ОПМ(CaOx)-НСК не позволило четко дифференцировать больных с рецидивной формой (37 больных) от пациентов со спорадическим типом оксалатного уролитиаза (56 больных). Уровень диагностической чувствительности составлял 57,1%, диагностической специфично-

сти 54,1% ($p = 0,65$), значение AUC было равно 0,528, что характерно для моделей классификации неудовлетворительного качества.

По-видимому, в литогенезе рецидивной формы оксалатного уролитиаза в большей степени участвуют другие механизмы, способные изменять состав и пассаж внутриканальной мочи, активируя тем самым нуклеацию и рост кристаллов оксалата кальция [56]. Возможно, патогенетические механизмы этой формы уролитиаза способны проявлять себя, нарушая адгезивные свойства уротелия с образованием бляшек Рэндалла [57, 58], либо повреждая другие процессы, ответственные за периодичность формирования уролитов и требующие дальнейшего изучения.

Тем не менее, сочетание различных диагностических подходов дает возможность выбрать комбинированный диагностический индекс, основанный на оценке степени перенасыщенности мочи и начальной скорости кристаллообразования – **ОПМ(CaOx)-НСК**. Этот индекс позволяет более детально оценивать литогенные свойства мочи у больных оксалатным уролитиазом, характеризуется оптимальным сочетанием достаточно высоких значений диагностической чувствительности и специфичности. С практической точки зрения альтернативой ему может быть выбор более простого индекса **CaOxCitr**, дающего удовлетворительные результаты по диагностической чувствительности и специфичности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенные подходы могут быть использованы для оценки риска развития оксалатной формы МКБ наряду с общепринятым определением метаболических литогенных факторов, а также для контроля качества проводимого профилактического лечения. ■

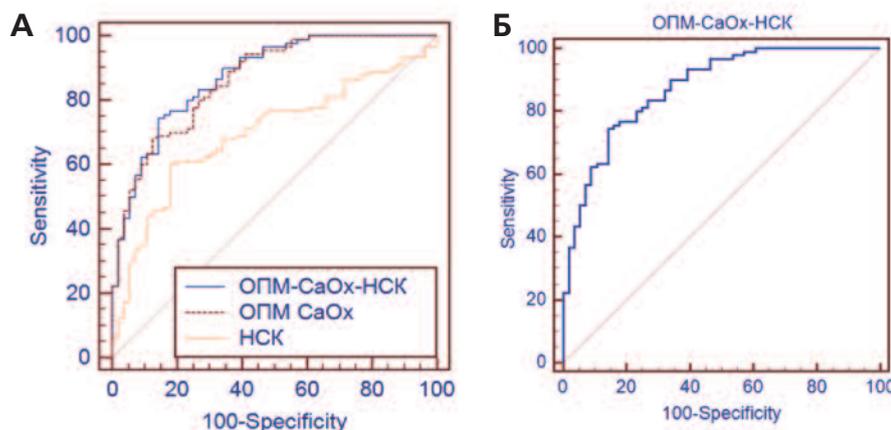


Рис. 2. ROC-кривые диагностических индексов.

А - сравнение ROC-кривых для трех индексов: НСК, ОПМ(CaOx) и ОПМ(CaOx)-НСК
Б – ROC-кривая индекса ОПМ(CaOx)-НСК с оптимальными значениями диагностической чувствительности (74,4%) и диагностической специфичности (85,7%) при значении точки отсечения 18,75

Ключевые слова: формирование кристаллов оксалата кальция в моче, оксалатный уролитиаз, оксалатная форма мочекаменной болезни, относительная перенасыщенность мочи при оксалатных камнях, индексы риска развития оксалатного уролитиаза.

Key words: formation of calcium oxalate crystals in the urine, oxalate urolithiasis, form of oxalate urolithiasis, relative saturation of urine with calcium oxalate stones, indices risk of calcium oxalate urolithiasis.

Резюме:

Исследована кристаллообразующая активность мочи у 111 пациентов (в возрасте 23 до 67 лет) с оксалатным уролитиазом, который у 68 человек (39 мужчин и 29 женщин) имел нерезидивное течение. У 43 пациентов (27 мужчин и 16 женщин) была выявлена рецидивная форма оксалатного уролитиаза. В качестве контроля исследовались биохимические показатели 86 практически здоровых людей (38 мужчины и 48 женщин) в возрасте от 21 года до 62 лет, не имевших урологических заболеваний.

Скорость образования кристаллов оксалата кальция оценивали по динамике падения концентрации ионов кальция. Регистрировали показатель начальной скорости кристаллообразования (НСК) при добавлении в модельную систему мочи здоровых лиц или больных оксалатным уролитиазом.

Индекс относительной перенасыщенности мочи – ОПМ(CaOx), отражающий потенциал мочи к кальций-оксалатному литогенезу, у больных оксалатным уролитиазом в 2,52 раза превышал соответствующий показатель у здоровых лиц. Диагностическая специфичность индекса ОПМ(CaOx) была достаточно высокой – 87,5% при умеренно выраженной диагностической чувствительности в 67,8%, ($p < 0,0001$). В целях улучшения диагностических возможностей индекса ОПМ(CaOx) он был объединен с показателем начальной скорости кристаллообразования (НСК), характеризующим собственно динамику формирования кристаллов оксалата кальция в системе.

Сочетание свойств обоих показателей в комбинированном индексе ОПМ(CaOx)-НСК способствовало улучшению диагностических свойств нового индекса. При этом уровень диагностической чувствительности повышался с 59,6% (при использовании только индекса НСК) до 74,4% ($p = 0,029$) при сохранении достаточно высокой диагностической специфичности – 85,7%.

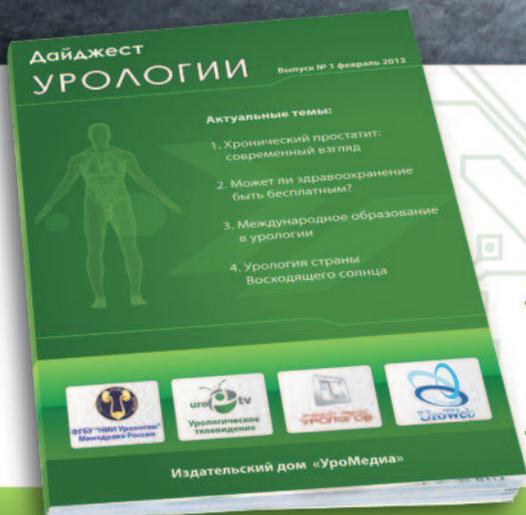
Предложенный комбинированный индекс ОПМ(CaOx)-НСК позволяет более детально оценивать литогенные свойства мочи у больных оксалатным уролитиазом, характеризуя различные стороны оксалатного литогенеза, отличается оптимальным сочетанием достаточно высоких значений диагностической чувствительности и специфичности. Он может быть использован для оценки риска развития оксалатной формы мочекаменной болезни наряду с общепринятым определением метаболических литогенных факторов, а также для контроля качества проводимого профилактического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Trinchieri A. (Epidemiological trends in urolithiasis: impact on our health-care systems. // *Urol Res.* 2006. Vol. 34. P. 151–156.
- Ansari MS, Gupta NP. Impact of socioeconomic status in etiology and management of urinary stone disease. // *Urol Int.* 2003. Vol. 70. P. 255–261.
- Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. // *BJU Int.* 2003. Vol. 91. P.:758–767.
- Hesse A, Brandle E, Wilbert E, Köhrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. // *Eur Urol.* 2003. Vol. 44. P. 709–713.
- Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors. // *Rev Urol.* 2010. Vol. 12, N 2/3. P. 86-96.
- Lee MC, Bariol SV. Changes in upper urinary tract stone composition in Australia over the past 30 years. // *BJU Int.* 2013. Vol. 112, Suppl 2. P. 65-68.
- López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. // *Pediatr Nephrol.* 2010. Vol. 25, N 1 P. 49–59.
- Berg W, Schanz H, Eisenwinter B, Schorch P. The incidence distribution and development of a trend of urinary stone substances: an evaluation of the data on over 210,000 urinary stone analyses from the area of the former DDR. // *Urologe A.* 1992. Vol. 31. P. 98–102.
- Schubert G. Stone analysis. // *Urol Res.* 2006. Vol. 34. P. 146–150.
- Smith LH. The medical aspects of urolithiasis: an overview. // *J Urol.* 1989. Vol. 141, N 2. P. 707-710.
- Mandel NS, Mandel GS. Urinary tract stone disease in the United States veteran population, II. Geographical analysis of variations in composition. // *J Urol.* 1989. Vol. 142. P. 1516-1521.
- Lemann J Jr. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis. // In: Coe FL, Favus MJ, eds. Disorders of bone and mineral metabolism. New York: Raven Press, 1992. P. 685-706.
- Batinić D, Milosević D, Blau N, Konjevoda P, Stambuk N, Barbarić V, Subat-Dezulović M, Votava-Raić A, Nizić L, Vrljick K. Value of the urinary stone promoters/inhibitors ratios in the estimation of the risk of urolithiasis. // *J Chem Inf Comput Sci.* 2000. Vol. 40. P. 607–610.
- Laube N, Rodgers A, Allie-Hamdulay S, Straub M. Calcium oxalate stone formation risk—a case of disturbed relative concentrations of urinary components. // *Clin Chem Lab Med.* 2008. Vol. 46. P. 1134–1139.
- Berg W, Mäurer F, Brundig P, Bothor C, Schulz E. Possibilities of computing urine parameters as a means of classification of normals and patients suffering from calcium oxalate lithiasis. // *Eur Urol.* 1983. Vol. 9. P. 353–358.
- King JS Jr, O'Connor FJ Jr, Smith MJ, Crouse L. The urinary calcium magnesium ratio in calcigerous stone formers. // *Invest Urol.* 1968. Vol. 6. P. 60–65.
- Parks JH, Coe FL: A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. // *Kidney Int.* 1986. Vol. 30. P. 85–90.
- Tiselius HG. Different estimates of the risk of calcium oxalate crystallization in urine. // *Eur Urol.* 1983. Vol. 9. P. 231–234.
- Knoll T. Epidemiology, pathogenesis and pathophysiology of urolithiasis. // *Eur Urol Suppl.* 2010. Vol. 9. P. 802–806.
- Tiselius HG. Risk formulas in calcium oxalate urolithiasis. // *World J Urol.* 1997. Vol. 15. P. 176–185.
- Tiselius HG. An improved method for the routine biochemical evaluation of patients with recurrent calcium oxalate stone disease. // *Clin Chim Acta.* 1982. Vol. 122. P. 409–418.
- Brown CM, Ackermann DK, Purich DL. EQUIL93: a tool for experimental and clinical urolithiasis. // *Urol Res.* 1994. Vol. 22. P. 119–126.
- Werness PG, Brown CM, Smith LH, Finlayson B. EQUIL 2: a basic computer program for the calculation of urinary supersaturation. // *J Urol.* 1985. Vol. 134. P. 1242–1244.

ЛИТЕРАТУРА

24. May PM, Murray K: JESS, a joint expert specification system-I. // *Talanta*. 1991. Vol. 38. P. 1409–1417.
25. May PM, Murray K. JESS, a joint expert specification system—II. The thermodynamic database. // *Talanta*. 1991. Vol. 38. P. 1419–1426.
26. Rodgers A, Allie-Hamdulay S, Jackson G. Therapeutic action of citrate in urolithiasis explained by chemical specification: increase in pH is the determinant factor. // *Nephrol Dial Transplant*. 2006. Vol. 21. P. 361–369.
27. Worcester EM. Urinary calcium oxalate crystal growth inhibitors. // *J Am Soc Nephrol*. 1994. Vol. 5, Suppl. 1. P. 46–53.
28. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. // *Bio Med Res Int*. 2013. Vol. 2013. 21 p.
29. Khan SR, Kok DJ. Modulators of urinary stone formation. // *Front Biosci*. 2004. Vol. 9. P. 1450–1482.
30. Gokhale JA, Glenton PA, Khan SR. Characterization of Tamm-Horsfall protein in a rat nephrolithiasis model. // *J Urol*. 2001. Vol. 166. P. 1492–1497.
31. Mo L, Huang HY, Zhu XH, Shapiro E, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. // *Kidney Int*. 2004. Vol. 66. P. 1159–1166.
32. Hess B. The role of Tamm-Horsfall glycoprotein and nephrocalcin in calcium oxalate monohydrate crystallization processes. // *Scanning Microsc*. 1991. Vol. 5. P. 689–695.
33. Miyake O, Yoshimura K, Tsujihata M, Yoshioka T, Koide T, Takahara S, Okuyama A. Possible causes for the low prevalence of pediatric urolithiasis // *Urology*. 1999. Vol. 53, N 6. P. 1229–1234.
34. Erturk E, Kiernan M, Schoen SR. Clinical association with urinary glycosaminoglycans and urolithiasis. // *Urology*. 2002. Vol. 59, N 4. P. 495–499.
35. Christensen B, Petersen TE, Sørensen ES. Posttranslational modification and proteolytic processing of urinary osteopontin. // *Biochem J*. 2008. Vol. 411. P. 53–61.
36. Wang LJ, Zhang W, Qiu SR, Zachowicz WJ, Guan X, Tang R, Hoyer JR, De Yoreo JJ, Nancollas GH. Inhibition of calcium oxalate monohydrate crystallization by the combination of citrate and osteopontin. // *J Cryst Growth*. 2006. Vol. 291. P. 160–165.
37. Konya E, Umekawa T, Iguchi M, Kurita T. The role of osteopontin on calcium oxalate crystal formation. // *Eur Urol*. 2003. Vol. 43. P. 564–571.
38. Nakagawa Y. Properties and function of nephrocalcin: mechanism of kidney stone inhibition or promotion. // *Keio J Med*. 1997. Vol. 46, N 1. P. 1–9.
39. Lieske J.C., Deganello S. Nucleation, adhesion, and internalization of calcium-containing urinary crystals by renal cells. // *J Am Soc Nephrol*. 1999. Vol. 10, Suppl. 14. P. 422–429.
40. Grover PK, Ryall RL. Inhibition of calcium oxalate crystal growth and aggregation by prothrombin and its fragments in vitro: relationship between protein structure and inhibitory activity // *Eur J Biochem*. 1999. Vol. 263, N 1. P. 50–56.
41. Cook AF, Grover PK, Ryall RL. Face-specific binding of prothrombin fragment 1 and human serum albumin to inorganic and urinary calcium oxalate monohydrate crystals. // *BJU Int*. 2009. Vol. 103, N 6. P. 826–835.
42. Médétognon-Benissan J, Tardivel S, Hennequin C, Daudon M, Drüeke T, Lacour B. Inhibitory effect of bikunin on calcium oxalate crystallization in vitro and urinary bikunin decrease in renal stone formers. // *Urol Res*. 1999. Vol. 27, N 1. P. 69–75.
43. Atmani F, Khan SR. Role of urinary bikunin in the inhibition of calcium oxalate crystallization. // *J Am Soc Nephrol*. 1999. Vol. 10, N 14. P. 385–388.
44. Sørensen S, Hansen K, Bak S, Justesen SJ. An unidentified macromolecular inhibitory constituent of calcium oxalate crystal growth in human urine. // *Urol Res*. 1990. Vol. 18. P. 373–379.
45. Worcester EM. Urinary calcium oxalate crystal growth inhibitors. // *J Am Soc Nephrol*. 1994. Vol. 5, Suppl 1. P. 46–53.
46. Shum DK, Gohel MD. Separate effects of urinary chondroitin sulphate and heparan sulphate on the crystallization of urinary calcium oxalate: differences between stone formers and normal control subjects. // *Clin Sci*. 1993. Vol. 85, N 1. P. 33–39.
47. Laube N, Schneider A, Hesse A. A new approach to calculate the risk of calcium oxalate crystallization from unprepared native urine. // *Urol Res*. 2000. Vol. 28. P. 274–280.
48. Голованов С.А., Дрожжева В.В. Кристаллообразующая активность мочи при оксалатном уролитиазе // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010. N 2. С. 24–29
49. Tiselius H.-G., Fornander A.M., Nilsson A. Inhibition of calcium oxalate crystallization in urine // *Urol Res*. 1987. Vol. 15. P. 83–86.
50. Sarig S, Garti M, Azoury R, Wax Y, Perlberg P. A Method for discrimination between calcium oxalate stone formers and normals // *J Urol*. 1982. Vol. 128. P. 645–649.
51. Ogawa Y, Hatano T. Comparison of the Equil2 program and other methods for estimating the ion-activity product of urinary calcium oxalate: a new simplified method is proposed. // *Int J Urol*. 1996. Vol. 3, N 5. P. 383–385.
52. Hoppe B, Leumann E, von Unruh G, Laube N, Hesse A. Diagnostic and therapeutic approaches in patients with secondary hyperoxaluria. // *Front Biosci*. 2003. Vol. 8. P. 437–443.
53. Agrawal V, Liu XJ, Campfield T, Romanelli J, Enrique Silva J, Braden GL. Calcium oxalate supersaturation increases early after Roux-en-Y gastric bypass. // *Surg Obes Relat Dis*. 2014. Vol. 10, N 1. P. 88–94.
54. Milošević D1, Batinić D, Turudić D, Batinić D, Topalović-Grković M, Gradiški IP. Demographic characteristics and metabolic risk factors in Croatian children with urolithiasis. // *Eur J Pediatr*. 2014. Vol. 173, N 3. P. 353–359.
55. Файнзильберг Л.С., Жук Т.Н. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа. // *Управляющие системы и машины*. 2009. N 5. С. 3–13.
56. Robertson WG. Potential role of fluctuations in the composition of renal tubular fluid through the nephron in the initiation of Randall's plugs and calcium oxalate crystalluria in a computer model of renal function. // *Urolithiasis*. 2014. Vol. 43, Suppl. 1. P. 93–107.
57. Evan AI, Lingeman J, Coe FL, Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. // *Kidney Int*. 2006. Vol. 69, N 8. P. 1313–1318.
58. Matlaga BR1, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. // *J Urol*. 2007. Vol. 177, N 1. P. 31–38.



Актуальные темы:

1. Хронический простатит: современный взгляд
2. Может ли здравоохранение быть бесплатным?
3. Международное образование в урологии
4. Урология страны Восходящего солнца

➤ Профессиональное **БЕСПЛАТНОЕ** издание для урологов, онкологов, урогинекологов, андрологов, детских урологов, фитизиоурологов и врачей смежных специальностей, научных работников, ординаторов, аспирантов.

➤ Информация о современных методах профилактики, диагностики и лечения урологических заболеваний, результаты клинических исследований, научные аналитические обзоры, оригинальные дискуссионные статьи по фундаментальным и прикладным проблемам урологии, материалы конференций и съездов, лекции ведущих российских и зарубежных специалистов, эксклюзивные клинические случаи, новые медицинские технологии, написанные в новостном формате.

➤ Открытый бесплатный доступ на сайте журнала

Метафилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии

Metaphilactics of the infectious kidney stones after percutaneous nephrolithotripsy

U.A. Radzhabov, T.S. Perepanova

Urolithiasis is one of the actual problems of the routine urological practice, given the high prevalence and high recurrence rates. In the urological clinics the patients with urolithiasis make up approximately 40% of the contingent. Majority of them are in the most productive age of 30-50 years old. Nearly 30% of the stones have infectious genesis, caused by the production of urease, changes in the urine pH, biofilm formation and followed by the precipitation of the salts. Bacterial colonies form the organic matrices, serving as the core for the stone formation and growth. Percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) is a standard of care for staghorn stones with the clinical efficacy of 73-91%, nevertheless stone-free rate is not achievable in some cases. Despite the wide application of the high effective and non-invasive methods of the diagnostics and treatment of urolithiasis, the recurrence rate could be as high as 38.4%. The recurrence risk in patients with residual infectious stones is higher, than that in sterile calculi. Given that bacteria could stay long in the biofilms in the renal stones, they come out as a new core for the stone formation, which could be the most significant cause for recurrence. The destruction of stones during the PCNL could be a starting point for the activation of microorganism from the biofilms; their migration into the blood circulation and toxins could give a rise to infectious-inflammatory and septic complications. The biofilm rests on the pelvic mucosa and bacteriuria are the common risk factors for the stone recurrence postoperatively. This warrants the further search of the methods and medications to prevent the recurrence after PCNL.

У.А. Раджабов, Т.С. Перепанова

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

Проблема мочекаменной болезни (МКБ) сохраняет свою актуальность во всем мире. Причем во многих странах, в том числе и России, неблагоприятные эндемичные регионы и социальные условия быта predispose к росту заболеваемости и заставляют искать новые подходы к диагностике и лечению больных мочекаменной болезнью [1]. Заболеваемость МКБ варьирует в различных странах, составляя 1-5% в Азии, 5-9% в Европе, 13% в Северной Америке и до 20% в Саудовской Аравии [2]. Абсолютное число зарегистрированных больных мочекаменной болезнью в Российской Федерации в период с 2002 по 2009 гг. увеличилось на 17,3%: с 629 453 до 738 130 случаев, динамика заболеваемости в целом имела тенденцию к росту [3].

В основе МКБ лежит ряд экзогенных и эндогенных факторов, приводящих к развитию нефролитиаза. Эндогенными причинами камнеобразования могут быть инфекции мочевых путей, особенно при формировании фосфатных камней [1]. Известна роль уреазопродуцирующих микроорганизмов в подщелачивании мочи, что способствует кристаллообразованию и формированию так называемых «инфекционных камней», которые составляют 30% всех мочевых камней [4]. Эта микрофлора является этиологическим фактором образования струвитных камней и причиной развития одного из осложнений МКБ – калькулезного пиелонефрита [5]. Огромное количество бактериальных клеток в виде колоний, наряду с единичными бактериальными клетками, образуют

органические матрицы, которые выполняют роль ядра для последующего формирования и роста камня [6]. Фермент уреазы является существенным фактором вирулентности бактерий, вовлеченных в процесс формирования камня. Наиболее частыми уреазопродуцирующими бактериями являются: *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, некоторые виды *Staphylococcus* [7, 8]. Более половины всех инфекций мочевыводящих путей вызваны уреазопродуцирующими микроорганизмами [9]. Мочевина мочи в присутствии бактериальной уреазы сначала гидролизует до аммиака и углекислого газа. Щелочная реакция мочи, получаемая в результате этой реакции (рН 7,2 – 8,0), благоприятствует образованию аммония. В присутствии бактериальной уреазы аммоний продолжает образовываться, вызывая дальнейшее повышение рН мочи. Щелочная реакция также способствует гидратации углекислого газа до угольной кислоты, диссоциирующей на ионы. Этот химический каскад, вместе с физиологической концентрацией магния, представляет необходимое условие для преципитации струвита. Карбонат апатит начинает кристаллизоваться при уровне рН мочи равной 6,8. Струвит выпадает в осадок при рН мочи больше 7,2 [10, 11]. Повышенная концентрация кальция, фосфата и карбоната способствуют преципитации апатита карбоната и гидроксипатита, тем самым эти кристаллы включаются в состав инфекционных камней [12]. Более того, микроорганизмы из микроколоний на слизистой лоханки и чашечек формируют биопленку. В последующем, в результате продолжающейся жизнедеятельности

тельности бактерий биопленка в сочетании с мукопротеинами и другими включениями мочи создает скелет матрикса, который постепенно минерализуется, способствуя росту камня. Только находясь в составе биопленки, микроорганизмы могут защититься от иммунной системы организма хозяина и действия антибиотиков [13,14]. В последние годы активно проводятся исследования по изучению роли биопленок в образовании «инфекционных камней». В работах Д.К. Эгамбердиева, было показано влияние бактериурии на частоту развития рецидивов камней. Наличие бактериурии – статистически доказанный фактор риска развития рецидива камней после перкутанной нефролитотрипсии и после других операций по поводу МКБ [15]. В этой связи особый интерес вызывает оценка роли бактериальных биопленок в развитии уролитиаза, поскольку именно биопленка совмещает в едином структурном образовании и экзополисахаридный матрикс и бактерии. Биопленка является резервуаром персистирующей инфекции и именно с ней связывают наличие осложнений (уросепсиса) при нефролитиазе [16]. В исследованиях Л. В. Диденко, Т. С. Перепановой и соавт., при электронной микроскопии на поверхности и внутри камней почек были обнаружены структуры, морфология которых была полностью идентична структуре биопленок, ранее изученных в экспериментальных условиях [17].

К настоящему времени накопилось значительное количество данных о том, что микроорганизмы в составе биопленки влияют на течение хронических воспалительных заболеваний. Биопленки обладают высоким уровнем толерантности к антителам, антибиотикам, антисептикам, дезинфектантам и фагоцитам [18]. Бактерии в составе биопленки координируют свое поведение через «quorum sensing» – это тип процесса принятия решений, в которых поведение координируется через химический словарь, как внутри одного вида бактерий, также и в микст – биопленке, между различными видами микроорганизмов, и может регулиро-

вать множество различных процессов, по существу служить в качестве простой сети связи. В качестве сигналов может быть использовано множество различных молекул [19]. Инфекционные камни растут быстро и обеспечивают безопасное окружение для бактерий, адгезированных в биопленке внутри камня [20].

Несмотря на широкое внедрение новых высокоэффективных неинвазивных методов диагностики и лечения мочекаменной болезни, частота рецидива продолжает оставаться высокой, достигая 38,4% [21]. Риск развития рецидива камней у пациентов с резидуальными фрагментами после лечения «инфекционных» камней почек более высок, чем при конкрементах другого состава. Так как бактерии способны длительно находиться в почечных камнях в составе биопленки после дробления, оставшиеся мелкие фрагменты, выступают в качестве нового центра камнеобразования и это является одним из значимых причин рецидива нефролитиаза. Разрушение камней во время операции может являться пусковым механизмом активации роста микроорганизмов, интегрированных в биопленку, а миграция бактерий или их токсинов в сосудистое русло вызывать инфекционно-воспалительные и септические осложнения. Остатки биопленок на слизистой лоханки почки и бактериурия являются основными факторами риска рецидива камней в послеоперационном периоде [17]. Резидуальные фрагменты могут явиться причиной рецидива камней, который в сроки от 2 до 10 лет отмечается у 26 – 65% больных, причем, наличие микроорганизмов в моче перед операцией предрасполагает к дальнейшему росту остаточных конкрементов или рецидиву камнеобразования после эндоскопического лечения, в то время как взаимосвязи метаболических нарушений с ростом оставшихся камней не выявлено [22].

Риск развития рецидива камней почек у пациентов с резидуальными фрагментами после лечения «инфекционных» конкрементов более высок, чем при камнях неинфекционного ге-

неза. Так, в работе Е.М. Beck и соавт. отмечено, что через 3 месяца после дистанционной литотрипсии у 78% пациентов с фрагментами камней отмечали прогрессирование заболевания, т.е. рост камней [23].

Следует отметить, что рецидивное камнеобразование зависит от химической структуры камня. Так, образование рецидивного фосфатного или струвитного конкремента может произойти в первый месяц послеоперационного периода с последующим ростом до коралловидной формы в течение 4–6 недель. Апатитовые камни, которые считаются «условно инфекционными», ассоциируются с формированием их в слабощелочной, нейтральной или слабощелочной среде при pH выше 6,6. Рецидив этих камней может происходить в течение первого года или в более отдаленные сроки [24]. Характерно, что из струвита состоят в основном коралловидные камни почек. Вырастают они довольно быстро, чаще у женщин, страдающих хроническим циститом, пиелонефритом. В.П. Авдошин и соавт. указывают, что больные с нелеченными коралловидными почечными камнями теряют функцию почек на 50%, при двусторонней патологии больные через 5 лет умирают в 25% случаев, через 10 лет – в 40% [25]. N. Johri и соавт. высокий риск рецидивирования инфекционных камней связывают с бактериурией и наличием мелких фрагментов камней, оставшихся после операции. Кроме того авторы показали, что в моче и камнях почек у одного и того же пациента имеются различные микроорганизмы. Поэтому для профилактики рецидива камнеобразования они рекомендуют учитывать результаты бактериологического исследования не только мочи пациента, но и камня почки, извлеченного во время оперативного вмешательства. Если профилактические мероприятия не проводятся, то рецидив камнеобразования в течение трех лет отмечается почти у 40% пациентов [26].

Высокий риск рецидива инфекционных камней после перкутанной нефролитотрипсии является актуальной

проблемой и требует новых средств профилактики и лечения, разработки адекватных режимов и новых подходов антибактериальной профилактики [27, 28].

Стандартные методы антибактериального лечения направлены на отдаленно существующие планктонные клетки, в то время как бактерии внутри биопленки размножаются и вновь диссеминируют после завершения курса лечения, нередко формируя очаги хронической персистирующей инфекции, способствуя рецидиву заболевания [29]. На сегодняшний день подавляющее большинство исследователей считают, что антибактериальная профилактика значительно снижает частоту инфекционно-воспалительных осложнений и необходима при перкутанной и эндоскопических оперативных вмешательствах на почках и мочевых путях. Предпочтительным считается внутривенный путь введения антибактериального препарата, который, в отличие от внутримышечного и особенно перорального, обеспечивает создание гарантированной и прогнозируемой бактерицидной концентрации лекарственного препарата. Выбор последнего определяется диагнозом больного, видом оперативного вмешательства, а также фармакокинетическими особенностями вводимого вещества. По мнению В.А. Максимова и соавт. отсутствие роста микрофлоры при посеве мочи не является поводом к отмене антибактериальной профилактики [30].

В работах Т.С. Перепановой и соавт. показана эффективность продленного внутривенного введения ципрофлоксацина на протяжении всей операции для предупреждения послеоперационных инфекционных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии [31].

Проблема профилактики рецидива инфекционных камней после перкутанной нефролитотрипсии требует поиска альтернативных антимикробных препаратов. Особый интерес при этом представляют пробиотики – препараты, содержащие живые бактерии нормофлоры. В последние годы в Российской Федерации применяются зарубежные и отечественные препараты на основе живых бактерий рода *Bacillus*. Многосторонними механизмами действия бацилл являются антагонистическая активность в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, высокая энзимная активность, продукция лизоцима, антибиотиков и антибиотик – подобных веществ, детоксицирующая активность [32]. К числу препаратов, содержащих в основе бактерии рода *Bacillus*, относится российский споровый пробиотик споробактерин сухой (штамм *Bacillus subtilis* 534). Препарат применяется в клинической практике для лечения воспалительных процессов и ран различного генеза, профилактики гнойно-септических осложнений до и после хирургических операций, профилактики послеоперационных гнойно – септи-

ческих осложнений в гинекологии [33].

Еще одним эффективным методом воздействия на биопленки является применение ультразвуковых волн, влияние которых приводит к усилению метаболических изменений в бактериях. Это делает их более уязвимыми к антибиотикам, и увеличивает проницаемость бактериальной стенки. Известно что, при непрерывном воздействии на биопленки низкочастотные волны более эффективны, чем высокочастотные волны [34]. Z.M. Patel и соавт. показали, что сочетание низкочастотного ультразвука с антибиотиком, может значительно повысить его бактерицидную активность и в отношении образования биопленки [35]. В работе Z. Hazan и соавт. было показано что, низкочастотные ультразвуковые волны (от 100 до 300 кГц) уменьшали формирование биопленок, позволяя катетерам фактически очищаться от адгезированных микроорганизмов. Авторы подтвердили свои результаты *in vivo* на кроликах в течение одной недели лечения. Лечение УЗИ волнами показало сильное ингибирование бактериальных биопленок [36].

Лечебные мероприятия при мочекаменной болезни должны заключаться не только в удалении камня, но и в проведении необходимого профилактического лечения с целью предотвращения рецидивного камнеобразования. ■

Резюме:

Мочекаменная болезнь является актуальной проблемой в повседневной урологической практике в связи с высокими показателями заболеваемости и рецидива данного заболевания. Пациенты с мочекаменной болезнью составляют до 40% от всего контингента урологических стационаров. У большинства пациентов мочекаменная болезнь выявляется в наиболее трудоспособном возрасте – 30-50 лет. Около 30% камней почек имеют инфекционный генез, что обусловлено уреазо-продукцией, изменением pH мочи, биопленкообразованием, ведущим к преципитации солей в моче. Огромное количество бактериальных клеток в виде колоний образуют органические матрицы, которые приводят к формированию камня в роли ядра для роста камня. Перкутанная нефролитотрипсия при лечении коралловидных камней почек прочно зарекомендовала себя, обеспечивая клиническую эффективность в 73-91% наблюдений, однако не всегда удается удалить все фрагменты камней из почек. Несмотря на широкое внедрение новых высокоэффективных, неинвазивных методов диагностики и лечения мочекаменной болезни, частота рецидива продолжает оставаться высокой, достигая 38,4%. Риск развития рецидива камней у пациентов с резидуальными фрагментами после лечения «инфекционных» камней почек более высок, чем при стерильных конкрементах. Так как бактерии способны длительно находиться в почечных камнях в составе биопленки, оставшиеся мелкие фрагменты выступают в качестве нового центра камнеобразования и это является одной из значимых причин рецидива нефролитиаза. Разрушение камней во время операции может являться пусковым механизмом активации роста микроорганизмов, интегрированных в биопленку, а миграция бактерий или их токсинов в сосудистое русло вызывать инфекционно-воспалительные и септические осложнения. Остатки биопленок на слизистой лоханки почки и бактериурия являются основными факторами риска рецидива камней в послеоперационном периоде.

Поиск методов и лекарственных препаратов для снижения частоты рецидива инфекционных камней после перкутанной нефролитотрипсии требует изучения.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, инфицированные камни, биопленки, профилактика рецидивов, метафилактика.

Key words: *nephrolithiasis, infected stones, biofilm, desias recurrence prevention, metaphylaxis*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзеранов Н.К., Лопаткин Н.А. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. М.: Изд-во «Оверлей» 2007. С. 10-14.
2. Ramello A, Vitale C, Marangella D. Epidemiology of nephrolithiasis. // J Nephrol. 2000. Vol. 13, Suppl 3. P. 45-50.
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А., Зайцевская Е.В. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002-2009 годах по данным официальной статистики. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. N 1. С. 4-10.
4. Preminger GM, Assimos DG, Lingemmen JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS. AUA guideline on management of staghorn calculi: Diagnosis and treatment recommendations. // J Urol. 2005. Vol. 173, N 6. P. 1991-2000.
5. Сулейманов С.И., Кадыров З.А., Истратов В.Н., Рамишвили В.Ш. Роль инфекционного фактора в патогенезе уролитиаза. // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. N 7. С. 18-23.
6. Asplin JR, Mande NS, Coe FK. Evidence of calcium phosphate super saturation in the loop of Henle. // Am J Physiol. 1996. Vol. 270, N 4, Pt 2. P. 604-613.
7. Ansari MS, Gupta NP, Hemal AK, Dogra PN, Seth A, Aron M, Singh TP. Spectrum of stone composition: structural analysis of 1050 upper urinary tract calculi from northern India. // Int J Urol. 2005. Vol. 12, N 1. P. 12-16.
8. Черненко В.В., Ключ А.Л., Черненко Д.В., Савчук В.И., Желтовская Н.И. Метафилактика фосфорнокислого нефролитиаза в условиях определения его этиологических факторов. // Здоровье мужчины. 2013. N2. С. 111-114.
9. Thompson RB, Stamey TA. Bacteriology of infected stones. // Urology 1973. Vol. 2, N 6. P. 627-633.
10. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, Lahme S, Schmidt M, Hesse A, Koehrmann KU. 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. Vol. 23, N 5. P. 309-323.
11. Schwartz BE, Stoller ML. Nonsurgical management of infection-related renal calculi. // Urol Clin North Am. 1999. Vol. 26, N 4. P. 765-778.
12. Stoller ML, Meng MV. Urinary stone disease: the practical guide to medical and surgical management. Totowa NJ: Humana Press. 2007. P. 309-325.
13. Вощула В.И., Лыш Е.Я., Станкевич С.И. Инфекция в этиопатогенезе мочекаменной болезни. // Медицинские новости. 2007. N 11. P. 113-118.
14. Choong S, Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology. // В J U International 2000. Vol. 86, N 8. P. 939-941.
15. Эгамбердиев Д.К. Роль инфекции мочевых путей в генезе камней почек: Дисс. ... кан. мед. наук. М., 2013. С. 20-84.
16. Marcus RJ, Post JC, Stoodley P, Hall-Stoodley L, McGill RL, Sureshkumar KK, Gahlot V. // Biofilms in nephrology. J Med Microbiol. 2003. Vol. 52, N 6. P. 471-477.
17. Диденко Л.В., Перепанова Т.С., Толордава Э.Р., Боровая Т.Г., Шевлягина Н.В., Эгамбердиев Д.К. К вопросу об инфекционном генезе камней почек. (электронно-микроскопическое исследование) // Урология. 2012. N 3. С. 4-7.
18. Афиногенова А.Г., Даровская Е.Н. Микробные биопленки: состояние вопроса. // Травматология и ортопедия России. 2011. N 3. С. 119-125.
19. Higgins DA, Pomianek ME, Kraml CM, Taylor RK, Semmelhack MF, Bassler BL. The major Vibrio cholera autoinducer and its role in virulence factor production. // Nature. 2007. N 6. P. 883-886.
20. Nickel JC, Olson M, McLean RJ, Grant SK, Costerton JW. An ecological study of infected urinary stone genesis in an animal model. // Br J Urol. 1987. Vol. 59, N 1. P. 21-30.
21. Лопаткин Н.А., Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Дзеранов Н.К. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия: прошлое, настоящее, будущее. // Урология. 2007. N 6. С. 3-13.
22. El-Nahas AR, Eraky I, Shokeir AA, Shoma AM, El-Assmy AM, El-Tabey NA, Soliman S, Elshal AM, El-Kappany HA, El-Kenawy MR. Factors affecting stone free rate and complications of percutaneous nephrolithotomy for treatment of staghorn stone. // Urology 2012. Vol. 79, N 6. p. 1236-1241.
23. Beck EM, Riehle RA. The fate of residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy of infection stones. // J Urol. 1991. Vol. 145, N 1. P. 6-9.
24. Черненко В.В., Черненко Д.В., Ключ А.Л. Фитопрофилактика рецидивного нефролитиаза. // Medical Nature. 2010. N 3. С. 32-33.
25. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Исрафилов М.Н. Комплексное лечение и метафилактика уратного и смешанного уролитиаза. М. 2013. С. 3-28.
26. Johri N, Cooper B, Robertson W, Choong S, Rickards D, Unwin R. An update and practical guide to renal stone management. // Nephron Clin. Pract. 2010. Vol. 116, N 3. p. 159-171.
27. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В., Дементьева А.В. Антибактериальная профилактика и терапия при урогинекологических операциях. // Российский медицинский журнал. 2007. Т. 15, N 12. С. 1000-1003.
28. Ishizaka K, Kobayashi S, Machida T, Yoshida K. Randomized prospective comparison of fosfomicin and cefotiam for prevention of postoperative infection following urological surgery. // J Infect Chemother. 2007. Vol. 13, N 5. P. 324-31.
29. Lewis K. Persister cells and the riddle of biofilm survival. // Biochemistry. 2005. Vol. 70, N 2. P. 267-274.
30. Максимов В.А., Яровой С.К., Странадко М.В., Мисякова О.А. Эмпирическая антибактериальная профилактика в урологии. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. N 1. С. 76-84
31. Перепанова Т.С., Зырянов С.К., Тищенко И.Ф., Круглов А.Н., Голованов С.А., Меринов Д.С., Арустамов Л.Д., Раджабов У.А. Поиск новых режимов антибиотикопрофилактики септических осложнений после перкутанной нефролитотрипсии. // Урология. 2014. N 6. С. 92-94.
32. Пушкарев А.М. Эффективность пробиотика бактиспорина в терапии внутригоспитальных инфекций. // Урология. 2005. N 4. С. 48-53.
33. Давыдов Д.С. Экспериментальное обоснование клинического применения споробактерина в кардиохирургии: Автореф. дисс. ... кан. биол. наук. 2010. 104 с.
34. Scherba G, Weigel RM, O'Brien WD. Quantitative assessment of the germicidal efficacy of ultrasonic energy. // Appl Environ Microbiol. 1991. Vol. 57, N 7. P. 2079-2084.
35. Patel ZM, Hwang PH, Chernomorsky A, Bravo DT, Nguyen BL, Nestorova K, Nayak JV. Low-frequency pulsed ultrasound in the nasal cavity and paranasal sinuses: A feasibility and distribution study. // Int Forum Allergy Rhinol. 2012. Vol. 2, N 4. P. 303-308.
36. Hazan Z, Zumeris J, Jacob H, Raskin H, Kratysh G, Vishnia M, Dror N, Barliya T, Mandel M, Lavie G. Effective prevention of microbial biofilm formation on medical devices by low-energy surface acoustic waves. // Antimicrob Agents Chemother. 2006. Vol. 50, N 12. P. 4144-4152.

Кристаллурия при мочекишлом и кальций-оксалатном уролитиазе

Crystalluria urate and calcium during oxalate urolithiasis

O.V. Konstantinova,
V.A. Shaderkina

We have examined 2 group of patients, overall 137 patients, with the age range 21-74 years, 76 female and 61 male patients. Urate stones were present in 49 patients, calcium oxalate (CaOx) and mixed with prevalence of CaOx in 88 patients. Recurrent urolithiasis was diagnosed in 135 patients. Long-term surveillance (2-15 years) was the case in 93 patients. The following investigations were carried out in patients: anamnesis, urinalysis, serum and urine biochemical panel (14 parameters), analysis of the stone composition. It was determined, that in urate urolithiasis osmolarity of the urine could be a prognostic criteria for the uric acid and sodium urate crystalluria outbreak. The high risk of precipitation is present in case of hyperuricemia and hyperuricuria with the osmolarity approaching 700 mosm/l (716 ± 16 mosm/l). In the CaOx form of the urolithiasis hyperuricemia contribute to the emergence of the calcium oxalate crystals in urine. Concentration of uric acid in serum at the level 0.411 ± 0.038 mmol/l in case of uricemia and uricuria could be used as the prognostic criterion for oxalate crystalluria. High effective agent for the treatment and prophylaxis of uric acid and oxalate crystalluria is blemaren.

О.В. Константинова, В.А. Шадеркина

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

Кристаллурия – один из важных и наиболее информативных показателей метаболического состояния больных уролитиазом и одно из патогенетических звеньев камнеобразования [1, 2, 3, 4]. При назначении консервативного лечения, направленного на коррекцию нарушений обмена веществ, учитываются не только уровни сывороточной концентрации и почечной экскреции камнеобразующих веществ, но и наличие кристаллов в моче [5, 6, 7]. Нередко появление солевого осадка иного химического состава, чем конкремент, является прогностическим признаком течения болезни [8, 9, 10]. Существование общих и специфических нарушений обмена веществ при мочекишлом, кальций-оксалатном и кальций-фосфатной формах мочекаменной болезни позволяет предположить наличие особенностей кристаллурии, связанных с формой заболевания [11, 12, 13]. Для своевременного и правильного выбора тактики медикаментозного воздействия необходимо знать не только текущее состояние больного, но и предвидеть возможность преципитации литогенных веществ.

В связи с вышеизложенным была поставлена следующая цель исследования – определить биохимические критерии возникновения кристаллурии мочевой кислоты или ее солей при мочекишлом уролитиазе и кристаллурии оксалатов при кальций-оксалатной форме заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 2 группы пациентов, всего 137 человек в возрасте 21-74 года. Среди них было 76 женщин и 61 мужчина. У 49 больных диагностированы мочекишлые конкременты, у 88 пациентов – кальций-оксалатные или смешанные по составу камни с превалированием оксалата кальция. У 135 больных имел место рецидивный уролитиаз. 93 человека находились под длительным (в течение 2-15 лет) амбулаторным наблюдением. Обследование включало сбор анамнестических данных, общий анализ мочи, биохимическое исследование сыворотки крови и мочи по 14 показателям, анализ химического состава камня. Общий анализ мочи осуществляли общепринятым стандартным методом. Биохимическое исследование проводили с помощью автоматического анализатора «Labsistem», осмолярность крови и мочи определяли на аппарате «Osmete». Для анализа химического состава мочевых камней использовали инфракрасный спектрофотометр «Jasco». Статистический анализ данных осуществляли с помощью Т-критерия Стьюдента, дисперсионного и корреляционного анализа [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обследования 49 больных мочекишлым уролитиазом установлено, что встречаемость уратурии (мочевой кислоты и урата натрия) при мочекишлом уролитиазе составляет 69%. У 24% больных вы-

явлены в моче кристаллы мочевой кислоты, урата натрия и оксалата кальция. Осаждение соли урата аммония наблюдали в единичных случаях. У 7% пациентов была отмечена кристаллурия оксалатов. При кальций-оксалатных камнях уратурия была только в сочетании с кристаллами оксалата кальция и зафиксирована у 23% больных.

При изучении 14 метаболических показателей в двух группах больных мочекислым уролитиазом (наличие или отсутствии кристаллов

мочевой кислоты и ее солей) достоверные различия обнаружены только в осмолярности мочи (табл.1). Этот показатель при наличии кристаллов уратов оказался выше, чем при их отсутствии: 716 ± 29 мосм/л по сравнению с 548 ± 23 мосм/л, соответственно ($p=0,029$). Для уточнения полученных данных были проведены корреляционный и дисперсионный анализы, результаты которых подтвердили вышесказанное (F статистика=5,121; $p=0,0291$; коэффициент корреляции $r = 0,39$).

Таблица 1. Состояние обмена веществ у больных мочекислым уролитиазом при наличии и отсутствии уратурии

Биохимический показатель: крови (ммоль/л)	Среднее значение показателя		Т-критерий	P (уровень значимости)	Достоверность различий
	уратурии нет	уратурия есть			
Креатинин крови	0,115±0,003	0,117±0,006	-0,021	0,961	не достов.
Общ, белок крови	72,9±1,4	73,5±2,1	-0,531	0,674	не достов.
Альбумины крови	46,5±3,3	45,4±4,4	0,674	0,583	не достов.
Глобулины крови	27,9±1,6	28,0±3,2	-0,018	0,981	не достов.
Мочевая к-та крови	0,382±0,032	0,405±0,041	-1,522	0,134	не достов.
Осмолярность крови (мосм/л)	295±14	297±18	-0,139	0,891	не достов.
Калий мочи	51,1±6,4	54,9±7,1	-0,796	0,428	не достов.
Натрий мочи	205,7±12,0	206,3±18,4	-0,027	0,915	не достов.
Кальций мочи	5,37±0,31	5,56±0,62	-0,245	0,222	не достов.
Фосфор мочи	25,0±2,8	25,6±4,1	-0,773	0,517	не достов.
Мочевая к-та мочи	4,46±0,59	4,98±0,61	-0,816	0,181	не достов.
Оксалаты мочи	0,44±0,12	0,55±0,11	-0,294	0,187	не достов.
pH мочи	5,52±0,41	5,68±0,33	-0,211	0,263	не достов.
Осмолярность мочи (мосм/л)	548±23	716±29	-2,262	0,029	достоверно

Таблица 2. Состояние обмена веществ у больных кальций-оксалатным уролитиазом при наличии и отсутствии оксалурии

Биохимический показатель: крови (ммоль/л)	Среднее значение показателя		Т-критерий	P (уровень значимости)	Достоверность различий
	уратурии нет	уратурия есть			
Креатинин крови	0,122±0,010	0,128±0,009	-1,298	0,277	не достов.
Общ, белок крови	74,2±3,8	72,7±5,2	-0,519	0,626	не достов.
Альбумины крови	45,9±6,4	45,7±4,1	0,021	0,979	не достов.
Глобулины крови	28,0±2,9	27,1±3,1	-0,228	0,865	не достов.
Мочевая к-та крови	0,365±0,017	0,411±0,008	-3,101	0,003	достоверно
Осмолярность крови (мосм/л)	296±22	291±13	-0,749	0,403	не достов.
Калий мочи	51,2±4,6	53,8±3,7	-0,381	0,712	не достов.
Натрий мочи	196±54	233±66	-1,514	0,124	не достов.
Кальций мочи	7,37±0,98	8,56±1,12	-1,499	0,162	не достов.
Фосфор мочи	23,4±2,5	24,2±1,9	-0,427	0,651	не достов.
Мочевая к-та мочи	4,27±0,79	4,54±0,88	-1,339	0,192	не достов.
Оксалаты мочи	0,52±0,08	0,49±0,06	-0,629	0,538	не достов.
pH мочи	5,74±0,31	5,60±0,24	1,315	0,243	не достов.
Осмолярность мочи (мосм/л)	675±89	748±81	-1,855	0,094	не достов.

Нельзя не отметить, что, несмотря на отсутствие достоверных различий между уровнями содержания мочевой кислоты в сыворотке крови и моче в двух группах больных, при появлении кристаллов в моче выявляется тенденция к увеличению гиперурикемии – их уровни составляют $0,405 \pm 0,041$ ммоль/л и $0,382 \pm 0,032$ ммоль/л при наличии и отсутствии уратурии соответственно ($p=0,13$) и гиперурикурии, и $4,98 \pm 0,61$ ммоль/сут и $4,46 \pm 0,59$ ммоль/сут соответственно ($p=0,18$).

При кальций-оксалатной форме заболевания оксалурия выявлена у 74% пациентов, в сочетании с уратурией или кристаллурией мочевой кислоты – у 23% больных. Анализ результатов биохимического обследования пациентов с кальций-оксалатным литиазом при наличии и отсутствии кристаллурии оксалатов показал, что метаболическое состояние пациентов при появлении осадка оксалата кальция в моче изменяется (табл. 2).

При кристаллурии оксалатов повышается сывороточная концентрация мочевой кислоты, она составляет $0,411 \pm 0,008$ ммоль/л по сравнению с $0,365 \pm 0,017$ ммоль/л в период отсутствия кристаллов оксалата кальция. Значимость изменения уровня содержания мочевой кислоты в сыворотке крови подтверждена дисперсионным анализом: F-статистика = 4,495 при $p=0,0375$. Обнаружена тенденция к увеличению суточной почечной экскреции мочевой кислоты, общего кальция, натрия и осмолярности мочи, что вполне закономерно: повышение сывороточной концентрации мочевой кислоты может приводить к увеличению ее почечной экскреции, а увеличение содержания в суточной моче натрия – сопровождаться повышением суточной экскреции общего кальция.

Кристаллурия – важное звено в патогенезе мочекаменной болезни, поскольку является начальным этапом камнеобразования. Для предупреждения и лечения кристаллурии мочевой кислоты и кальция оксалата на протяжении нескольких десятков лет успешно применяют цитратные смеси. ■

Основной механизм действия препаратов указанной группы заключается в подщелачивании мочи. К этой группе препаратов относится блемарен (производитель-немецкая компания Esparma). Основу препарата составляют три вещества: лимонная кислота, калия гидрокарбонат и натрия цитрат. НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина имеет большой положительный опыт назначения блемарена больным мочекистым и кальций-оксалатным уролитиазом с лечебной и профилактической целью. Дозировка препарата подбирается строго индивидуально и варьировала от 6 до 18 г в сутки в 2-3 приема. Критерием правильно подобранной дозы служил показатель pH мочи, который определялся с помощью индикаторных полосок и цветовой шкалы, прилагаемых к препарату, и должен был находиться в интервале

значений 6,2–6,8. При применении блемарена для лечения и предупреждения кристаллурии мочево́й кислоты и ее солей или кристаллурии кальция оксалата 48 пациентам с мочекистым уролитиазом в течение 1 месяца эффективность препарата составила 100%. При назначении блемарена с аналогичной целью 51 пациенту с кальций-оксалатными камнями в течение 1 месяца отсутствие кристаллурии было выявлено у 49 больных и его эффективность составила 96%. Необходимо отметить, что препарат возможно и целесообразно сочетать с аллопуринолом, ингибитором ксантиноксидазы, уменьшающим эндогенное образование мочево́й кислоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При мочекистом уролитиазе осмолярность мочи может служить

прогностическим критерием возникновения кристаллурии мочево́й кислоты или урата натрия. Приближение значения показателя к 700 мосм/л (716 ± 16 мосм/л) при гиперурикемии и гиперурикурии свидетельствует о высокой степени риска образования осадка. При кальций-оксалатной форме мочекаменной болезни гиперурикемия способствует появлению кристаллов оксалата кальция в моче. Уровень содержания мочево́й кислоты в сыворотке крови, достигающий $0,411 \pm 0,038$ ммоль/л при наличии гиперурикурии и гиперкальциурии, может быть использован как прогностический признак кристаллурии оксалатов. Препаратами выбора для лечения и предупреждения кристаллурии мочево́й кислоты и оксалатов являются цитратные смеси. К ним относится высокоэффективное лекарственное средство блемарен. ■

Резюме:

Обследовано две группы пациентов, всего 137 человек в возрасте 21-74 года. Среди них было 76 женщин и 61 мужчина. У 49 больных диагностированы мочекистые конкременты, у 88 пациентов – кальций-оксалатные или смешанные по составу камни с превалированием оксалата кальция. 135 больных имели рецидивный уролитиаз. 93 человека находились под длительным, в течение 2-15 лет, амбулаторным наблюдением. Обследование включало сбор анамнестических данных, общий анализ мочи, биохимическое исследование сыворотки крови и мочи по 14 показателям, анализ химического состава камня. Установлено, что при мочекистом уролитиазе осмолярность мочи может служить прогностическим критерием возникновения кристаллурии мочево́й кислоты или урата натрия. Приближение значения показателя к 700 мосм/л (716 ± 16 мосм/л) при гиперурикемии и гиперурикурии свидетельствует о высокой степени риска образования осадка. При кальций-оксалатной форме мочекаменной болезни гиперурикемия способствует появлению кристаллов оксалата кальция в моче. Уровень содержания мочево́й кислоты в сыворотке крови, достигающий $0,411 \pm 0,038$ ммоль/л при наличии гиперурикурии и гиперкальциурии может быть использован как прогностический признак кристаллурии оксалатов. Высокоэффективным лекарственным средством для лечения и предупреждения кристаллурии мочево́й кислоты и оксалатов является блемарен.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, кристаллурия, мочекистый уролитиаз, кальций-оксалатный уролитиаз, лечение, Блемарен.

Key words: urolithiasis, crystalluria, urate urolithiasis, calcium oxalate urolithiasis, treatment, Blemaren.

ЛИТЕРАТУРА

- Asplin J, Parks J, Lingeman J, Kahnoski R, Mardis H, Lacey S, Goldfarb D, Grasso M, Coe F. Supersaturation and stone composition in a network of dispersed treatment sites. // J Urol. 1988. V. 159, N 6. P. 1821-1825.
- Ryall RL. Urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and their potential role in stone formation. // World J Urol. 1997. Vol. 15, N 3. P. 155-164.
- Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. // Kidney Int. 2008. Vol. 73, N 4. P. 489-496.
- Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. // Am J Med. 2004. Vol. 115, N 1. P. 26-32.
- Kourambas J, Aslan P, Teh CL, Mathias BJ, Preminger GM. Role of stone analysis in metabolic evaluation and medical treatment of nephrolithiasis. // J Endourol. 2001. Vol. 15, N 2. P. 181-186.
- Ortiz-Alvarado O, Miyaoka R, Kriedberg C, Moeding A, Stessman M, Monga M. Pyridoxine and dietary counseling for the management of idiopathic hyperoxaluria in stone-forming patients. // Urology. 2011. Vol. 77, N 5. P. 1054-1058.
- Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, Garimella PS, MacDonald R, Rutks IR, Brasure M, Kane RL, Monga M. Recurrent nephrolithiasis in adults: comparative effectiveness of preventive medical strategies. // Comparative Effectiveness Review No. 61. AHRQ Publication No. 12-EHC049-EF. Agency for Healthcare Research and Quality 2012.
- Parks JH, Coward M, Coe FL. Correspondence between stone composition and urine supersaturation in nephrolithiasis. // Kidney Int. 1997. Vol. 51, N 3. P. 894-900.
- Dolin DJ, Asplin JR, Flagel L, Grasso M, Goldfarb DS. Effect of cystine-binding thiol drugs on urinary cystine capacity in patients with cystinuria. // J Endourol. 2005. Vol. 19, N 3. P. 429-432.
- Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology 2015.// URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf
- Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. 384 с.
- Hussain M, Rizvi SA, Askari H, Sultan G, Lal M, Ali B, Naqvi SA. Management of stone disease: 17 years experience of a stone clinic in a developing country.// J Pak Med Assoc. 2009. Vol. 59, N 12. P. 843-846.
- Eisner BH, Goldfarb DS, Pareek G. Pharmacologic treatment of kidney stone disease. // Urol Clin North Am. 2013. Vol. 40, N 1. P. 21-30
- Пакет статистических компьютерных программ SPSS

Не держи камень в почках! БЛЕМАРЕН®

ЦИТРАТ
№1
В ГЕРМАНИИ**



ОТПУСК
БЕЗ
РЕЦЕПТА

БЛЕМАРЕН®
растворяет камни:

- ✓ Уратные
- ✓ Смешанные*
- ✓ Оксалатные

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



esparma®

* При содержании оксалатов менее 25% ** По данным компании IMS за 2011 год

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

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Регистрационное удостоверение
ЛСР – 001331/07 от 28.06.2011. Реклама

Методы первичной неинвазивной оценки нарушений функции нижних мочевыводящих путей у больных с ДГПЖ (обзор литературы)

The primary methods of noninvasive evaluation of the lower urinary tract disorders in BPH patients (literature review)

A.Y. Bablunyan, A.A. Kamalov

In this review we systemize data on the modern approaches to the non-invasive evaluation of the infravesical obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). The following investigations are discussed: questionnaires, ultrasound for prostatic status (volume of transitional zone, gland form, protrusion into the bladder, 3D-study) and bladder status (residual urine volume, thickness of the bladder wall, bladder mass). Perspective methods are the evaluation of the blood supply to the prostate and bladder with the color Doppler study, where the disturbances in the blood circulation correlate with the severity of the micturition storages and also allow the prediction of pharmacotherapy and surgical treatment efficacy in patients with BPH. These methods warrant further investigations.

А.Ю. Баблунян, А.А. Камалов

Республиканский медицинский центр «Армения», клиника урологии.
Кафедра урологии ЕРГМУ им. М.Гераци

В Рекомендациях Европейского общества урологов отмечено, что исследование состояния функции мочевыводящих путей (НМВП) должно проводиться пациентам, у которых предполагается оперативное вмешательство, или в случаях, когда объем мочеиспускания не превышает 150 мл, при максимальной скорости мочеиспускания <15 мл/сек, у больных в возрасте 50-80 лет, при наличии остаточной мочи более 300 мл, при подозрении на нейрогенный характер расстройств мочеиспускания, при двустороннем гидронефрозе и после радикальных операций в области таза или неэффективных инвазивных вмешательств [1]. Безусловно, наиболее информативным методом исследования состояния функции НМВП является комплексное уродинамическое исследование [2-5]. Исследование зависимости «объем/давление» и параметров мочеиспускания дает информацию в отношении сократимости детрузора и наличия у больного инфравезикальной обструкции (ИВО), тогда как инфузионная цистометрия дает информацию о емкости мочевого пузыря, эластичности его стенки и наличии гиперактивности детрузора (ГАМП). Однако, эти исследования являются инвазивными, создают определенный дискомфорт для больного в связи с продолжительностью исследования, а также несут риск развития мочевой инфекции, гематурии. Кроме того, неясно, насколько показаны эти иссле-

дования для рутинной практики, а также не определена их возможность предсказывать исход оперативного лечения больных с синдромом нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП) [6]. В связи с этим, актуальным является вопрос изучения возможностей неинвазивной оценки состояния функции НМВП у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и СНМП [7, 8].

АНКЕТИРОВАНИЕ ПО IPSS

Ориентиром для целенаправленного обследования пациентов с ДГПЖ и выявления показаний к оперативному лечению служит анкетирование по IPSS. Учитывая важность субъективной оценки выраженности нарушения акта мочеиспускания самими больными, необходимо все же отметить недостаточную диагностическую ценность этого теста в плане разграничения анатомических и функциональных причин дисфункции мочеиспускания. На основании анализа результатов обследования 400 больных с СНМП Р. Rodrigues et al. установили, что в 80,2% случаев нарушения мочеиспускания были обусловлены обструкцией нижних мочевых путей, причем у 42,4% из этих пациентов обструкция сопровождалась гиперактивностью детрузора [9]. По результатам IPSS-анкетирования не было возможности разделить паци-

ентов со стабильным и гиперактивным мочевым пузырем.

При сравнении диагностической ценности анкетирования по IPSS с другими опросниками (Датской шкалы симптомов простаты (PPSS) опросник для мужчин Международного общества по континенции (ICS)) M.J. Barry сделал вывод, что ни один из опросников не позволяет точно определить, связаны ли симптомы дисфункции мочеиспускания с ИВО, или они обусловлены другими причинами [10].

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

УЗИ предстательной железы

Трансабдоминальное и трансректальное исследование размеров предстательной железы (ПЖ) не позволяет выделить связь между степенью увеличения органа и выраженностью симптомов расстройств мочеиспускания. Однако, объем переходной зоны и ее отношение к общему объему ПЖ в большей степени коррелирует с параметрами уродинамики и выраженностью клинической симптоматики [11].

Форма увеличенной ПЖ также может указывать на наличие ИВО, так как за счет сопротивления капсулы гиперплазированная ПЖ все больше приближается по форме к шару и все больше может сдавливать уретру. По данным M. Kojima и соавт. [12] и J.L. St. Sauver и соавт. [13] при соотношении вертикального, горизонтального и саггитального размеров железы более 0,8-0,9 высока вероятность наличия у больного ИВО.

Другим возможным диагностическим параметром является протрузия ПЖ в мочевой пузырь (ИРР). Более выраженная протрузия (оценивали группы больных с протрузией до 5мм, 5-10мм и более 10мм) повышает вероятность наличия ИВО, а также может служить указанием на прогрессирование СНМП, в том числе и на фоне медикаментозной терапии [14-16]. Однако ряд авторов

опровергают эти данные [17, 18].

С внедрением трансректального 3D УЗ-исследования ПЖ стало возможным определять соотношение стромального и железистого компонентов в узлах гиперплазии, которое по данным S. Elwagdy и соавт. коррелирует с тяжестью СНМП и наличием остаточной мочи, а также с точностью до 98% позволяет прогнозировать гистологическую форму ДГПЖ [19]. Однако, эта методика требует специального обучения и дальнейших исследований ее информативности.

Современные возможности использования цветового доплеровского исследования позволяют оценить состояние кровоснабжения капсулярных артерий предстательной железы, которые могут сдавливаться увеличенной переходной зоной органа. При значениях индекса резистивности капсулярных простатических артерий, рассчитанного на основании соотношений систолического и диастолического кровотока, более 0,69 чувствительность этого метода диагностики ИВО составляет 78%, а специфичность – 86% [20]. Однако, на результаты исследования могут влиять такие факторы, как частота сердцебиения, сопутствующий атеросклероз магистральных артерий, прием вазоактивных препаратов, неправильная позиция датчика [21]. Есть данные, что определение индекса резистивности простатических артерий может иметь прогностическое значение в отношении развития острой задержки мочи и качества восстановления мочеиспускания после оперативного лечения больных ДГПЖ [22].

УЗИ мочевого пузыря

Одним из основных УЗИ-параметров состояния мочевого пузыря является определение остаточного объема мочи после мочеиспускания, что может свидетельствовать как о наличии ИВО, так и о снижении сократимости детрузора. Однако, учитывая отсутствие значимой корре-

ляции между объемом остаточной мочи, максимальной скоростью мочеиспускания (Q_{max}), объемом ПЖ и возрастом больного, а также в связи с вариабельностью объема остаточной мочи в разные дни исследования сам по себе этот показатель не может рассматриваться в качестве индикатора наличия ИВО и чаще всего используется в комбинации с урофлоуметрией как метод обследования первой линии [6, 23].

Утолщение стенки мочевого пузыря или ее мышечного слоя, определяемое при УЗИ, может служить индикатором выраженности гипертрофии детрузора, что косвенно характеризует выраженность ИВО. Обязательным условием в этом случае является наполнение мочевого пузыря более чем 250 мл [24]. Разные авторы определяли различные значения степени утолщения стенки мочевого пузыря, при которых, по их мнению, можно констатировать ИВО. Так, по данным M. Oelke и соавт. ИВО может быть диагностирована при утолщении стенки до ≥ 2 мм (выявляемость ИВО 95,5%) [24], по данным T.M. Kessler и соавт. – более 2,9 мм (точность позитивного предсказания 100%, точность негативного предсказания 54%, специфичность 100%, чувствительность 43%) [25], а по данным E. Bright и соавт. и J.S. Park и соавт. лишь утолщение стенки мочевого пузыря до 5 мм и более коррелирует с выраженным нарушением уродинамики и свидетельствует о наличии ИВО [26, 27]. При этом J.S. Park и соавт. показали, что у больных со значительным утолщением стенки мочевого пузыря эффективность терапии α -блокаторами в отношении ирритативных симптомов оказалась выше, чем у больных с невыраженной гиперплазией детрузора [27]. В то же время O.W. Nakenberg и соавт. и A.H. Blatt и соавт. не выявили различий по этому параметру между больными без нарушения уродинамики, имеющими признаки ИВО или ГАМП [28, 29].

Различия интерпретации 

данных в определении диагностической значимости утолщения стенки мочевого пузыря привели к появлению нового параметра, характеризующего степень гипертрофии мочевого пузыря – определению веса мочевого пузыря, оцениваемого путем расчета параметров УЗИ этого органа. Сопоставление веса мочевого пузыря, определенного на аутопсийном материале, с УЗИ-определенным весом органа выявило хорошую корреляцию этих параметров, причем этот показатель не зависел от степени наполнения мочевого пузыря. При его значениях более 35 г точность диагностики составила 85% [30, 31]. По данным Н. Akino и соавт., масса мочевого пузыря более 35 г при сумме баллов IPSS более 20 является прямым показанием к оперативному лечению больных ДГПЖ [32]. При сравнении различных показателей предоперационного обследования больных, которые впоследствии перенесли трансуретральную резекцию предстательной железы (ТУРПЖ) и были разделены на две группы в зависимости от функционального результата операции (удовлетворительный или неудовлетворительный), статистически значимые различия были выявлены только по трем показателям: индексу резистивности простатических артерий, толщине стенки мочевого пузыря и его массе [33]. Использование 3D-УЗИ еще больше повышает информативность показателя степени увеличения массы мочевого пузыря для диагностики ИВО [34]. Однако, имеются публикации, ставящие под сомнение значимость этого показателя как характеристики степени ИВО, так как авторами не было выявлено взаимосвязи между ним, выраженностью обструктивной симптоматики и параметрами уродинамики [31, 35].

ЦИСТОУРЕТРОГРАФИЯ

Хотя при цистоуретрографии необходимо введение инородного тела (катетера) в уретру, то есть,

имеется определенная степень инвазивности, тем не менее, вероятность развития осложнений после этого исследования минимальна, что позволяет рассмотреть этот вид диагностики в представленном обзоре. По данным ряда авторов определенной информационной значимостью в отношении ИВО имеет увеличение угла между простатическим и мембранозным отделами уретры, определяемым по средне-сагитальным рентгенограммам. Увеличение этого угла до $34-35^\circ$ и более коррелирует с более высокими значениями максимального давления закрытия уретры и индекса ИВО, а также общей суммой баллов IPSS и их обструктивного компонента [36, 37]. Кроме того, W.J. Bang и соавт. отметили обратную корреляцию значений между «мембранозно-простатическим углом уретры» и Q_{max} : при значениях этого показателя в $52,2^\circ \pm 7,3^\circ$, $45,0^\circ \pm 7,9^\circ$ и $39,8^\circ \pm 7,9^\circ$ Q_{max} составляла <10 , $10-20$ и >20 мл/сек соответственно [38].

УРОДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее информативными параметрами урофлоуметрии являются Q_{max} , средняя скорость мочеиспускания (Q_{mid}), а также форма кривой изменения скорости мочеиспускания, которые могут указывать на повышенное сопротивление уретры потоку мочи, в том числе и за счет увеличенной предстательной железы. Однако, следует учитывать, что у больных с высоким внутрипузырным давлением могут сохраняться нормальные показатели мочеиспускания, несмотря на наличие ИВО. Достоверность диагностики ИВО на основании данных урофлоуметрии при $Q_{max} < 10$, $10-15$ и >15 мл/сек составляет 89%, 71% и 48% соответственно. При $Q_{max} < 10$ мл/сек специфичность диагностики ИВО составляет 70%, позитивное предсказание диагноза – 70% и специфичность 47% [39].

Для повышения диагностиче-

ской значимости неинвазивных методов исследования уродинамики используются специальные устройства и приемы. Одним из таких методов, характеризующих состояния мочевого пузыря, является кондом-катетер-метод, суть которого заключается в определении изоволюмического давления (Pves.iso), развиваемого мочевым пузырем при попытке мочеиспускания через пережатый катетер или катетер, соединенный с кондомом, который окклюзируется на определенных стадиях мочеиспускания. Исследования по корреляции этого метода с параметрами, регистрируемыми инвазивным способом, выявили определенные различия (завышение данных на 10-15%) [40], но, в целом, показали его информативность с диагностической значимостью в 94% и воспроизводимостью, сопоставимой с результатами инвазивных методов [41, 42]. Однако, результаты измерения Pves.iso зависят от скорости потока мочи, которая по данным J.J. Pel и соавт. и С.А. D'Ancona и соавт. должна быть более 5,4 мл/сек, что позволяет диагностировать ИВО с точностью 70% [43, 44].

Еще одним неинвазивным тестом является тест с пенильной манжеткой, который может использоваться в двух вариантах. В первом случае на половой член надевают манжетку, которую раздувают до полного пережатия уретры. Больного просят попытаться помочиться, на этом фоне манжетку постепенно сдувают и при начале мочеиспускания регистрируют давление в уретре, которое должно в этих условиях соответствовать внутрипузырному давлению, и скорость потока мочи [45]. В соответствии с другой методикой надетую на половой член манжетку раздувают на фоне уже начатого мочеиспускания до полного пережатия уретры, после чего быстро сдувают, регистрируя пиковые значения потока мочи (Q_{surg}) и его стабильные значения (Q_{ss}) [46]. Рассчитанный на основании этих данных индекс

ликвидации сдавления полового члена (PCR=Qsurg-Qss/Qss) при значениях более 100% свидетельствует о наличии ИВО с 74% вероятности [47]. При сравнении данных теста с пенильной манжеткой с инвазивными методами исследования уродинамики точность позитивной диагностики ИВО составила 82%, а точность исключения ИВО – 88% [48]. Разработанные номограммы позволяют прогнозировать характер восстановления мочеиспускания после ТУР ПЖ [49, 50]. Только у 56% больных, у которых по данным теста с пенильной манжеткой не было ИВО, отмечена нормализация мочеиспускания в послеоперационном периоде. В то же время, некоторые авторы отмечают недостатки этого

метода в виде отсутствия регистрации внутрибрюшного давления, что может исказить результаты, а также в высоком проценте получения неинформативных данных. Кроме того, сомнительными являются преимущества этого метода перед традиционной урофлоуметрией при снижении Qmax ниже 10 мл/сек [49]. Техническая модификация метода позволила повысить достоверность и воспроизводимость результатов этого обследования [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеется много методов неинвазивной оценки состояния функции НМВП у больных ДГПЖ, способных в той или иной

степени характеризовать выраженность ИВО у этих больных и обосновать необходимость оперативного лечения. Однако, ни один из методов при изолированном использовании не позволяет достичь высокой степени диагностики. Наиболее перспективными являются оценка резистивности капсулярных артерий ПЖ, а также определение толщины стенки и массы мочевого пузыря. Комбинация различных методов по данным ряда авторов позволяет достичь более высокой степени диагностики ИВО, сопоставимой с данными инвазивных методов оценки состояния функции НМВП. Проведенный анализ свидетельствует о перспективности дальнейших исследований в этом направлении. ■

Резюме:

В обзоре литературы представлены данные по современным возможностям неинвазивной оценки выраженности инфравезикальной обструкции у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Отмечается, что, хотя комплексное уродинамическое исследование по-прежнему остается основным методом диагностики инфравезикальной обструкции у больных ДГПЖ, инвазивный характер исследования, его дороговизна и необходимость в специально подготовленном персонале делает актуальным поиск скрининговых неинвазивных методов диагностики этого состояния.

Приведены данные о диагностической значимости анкетирования больных, ультразвуковых методов обследования в отношении параметров, характеризующих состояние как предстательной железы (объем переходной зоны, форма железы, степень протрузии в мочевой пузырь, 3D-исследование), так и мочевого пузыря (объем остаточной мочи, толщина стенки мочевого пузыря, масса мочевого пузыря). Перспективным методом является оценка состояния кровоснабжения предстательной железы и мочевого пузыря методом цветовой доплерографии. При этом степень нарушения кровоснабжения органов не только коррелирует с выраженностью расстройств мочеиспускания, но и позволяет прогнозировать эффективность медикаментозной терапии или хирургического лечения больных ДГПЖ.

Диагностическая значимость неинвазивной диагностики инфравезикальной обструкции возрастает при комбинированном использовании различных методов. Отмечается перспективность дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, состояния функции нижних мочевыводящих путей, инфравезикальная обструкция, неинвазивные методы диагностики.

Key words: benign prostatic hyperplasia, function of the lower urinary tract, infravesical obstruction, non-invasive.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), including Benign Prostatic Obstruction (BPO). // EAU Guidelines, edition presented at the 27th EAU Annual Congress, Paris 2012.
2. Akino H, Gobara M, Okada K. Bladder dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia: relevance of cystometry as a prognostic indicator of the outcome after prostatectomy. // Int. J. Urol. 1996. Vol. 3, N 6. P. 441-447.
3. Сивков А.В., Егоров А.А., Ромих В.В., Суриков В.Н. Уродинамические критерии прогноза эффективности терапии альфа-1-адреноблокаторами больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. // Урология. 2002. № 5. С. 13-22.
4. Чепуров А.К., Школьников М.Е., Буланцев Д.Ю. Роль комбинированного уродинамического исследования в выборе тактики лечения у больных доброкачественной гиперплазией простаты. // Мат. 3 Всес. конф. «Мужское здоровье», Москва. 2006. С. 125-126.

5. Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э. Диагностика инфравезикальной обструкции у больных аденомой предстательной железы. // Урология, 2006. № 2. С. 41-45.
6. Parsons BA, Bright E, Shaban AM, Whitehouse A, Drake MJ. The role of invasive and non-invasive urodynamics in male voiding lower urinary tract symptoms. *World J Urol.* 2011. Vol. 29, N 2. P. 191-197.
7. Elterman DS, Chughtai B, Lee R, Te AE, Kaplan SA. Noninvasive methods to evaluate bladder obstruction in men. // *Int. Braz. J. Urol.* 2013. Vol. 39, N 1. P. 4-9. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.01.02.
8. Losco G, Keedle L, King Q. Non-invasive urodynamics predicts outcome prior to surgery for prostatic obstruction. // *BJU Int.* 2013. Vol. 112, Suppl. 2. P. 61-64.
9. Rodrigues P, Meller A, Campagnari JC, Alcântara D, D'Império M. International prostate symptom score – IPSS-AUA as a discriminant scale in 400 male patients with low urinary tract symptoms (LUTS). // *Int. Braz. J. Urol.*, 2004. Vol. 30, N 2. P. 135-141.
10. Barry MJ. Evaluation of symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. // *Urology.* 2001. Vol. 58, N 6, Suppl 1. P. 25-32.
11. Witjes WP, Aarnink RG, Ezz-el-Din K, Wijkstra H, Debruyne EM, de la Rosette JJ. The correlation between prostate volume, transition zone volume, transition zone index and clinical and urodynamic investigations in patients with lower urinary tract symptoms. // *Br. J. Urol.* 1997. Vol. 80, N 1. P. 84-90.
12. Kojima M, Ochiai A, Naya Y, Ukimura O, Watanabe M, Watanabe H. Correlation of presumed circle area ratio with infravesical obstruction in men with lower urinary tract symptoms. *Urology.* 1997. Vol. 50, N 4. P. 548-555.
13. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Nehra A, Lieber MM. Presumed circle area ratio of the prostate in a community-based group of men. // *BJU Int.* 2009. Vol. 104, N 1. P. 58-62.
14. Cumanas AA, Botoca M, Minciu R, Bucuras V. Intravesical prostatic protrusion can be a predicting factor for the treatment outcome in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic obstruction treated with tamsulosin. // *Urology.* 2013. Vol. 81, N 4. P. 859-863.
15. Franco G, De Nunzio C, Leonardo C, Tubaro A, Ciccariello M, De Dominicis C. Ultrasound assessment of intravesical prostatic protrusion and detrusor wall thickness—new standards for noninvasive bladder outlet obstruction diagnosis? // *J Urol.* 2010. Vol. 183, N 6. P. 2270-2274.
16. Lee LS, Sim HG, Lim KB, Wang D, Foo KT. Intravesical prostatic protrusion predicts clinical progression of benign prostatic enlargement in patients receiving medical treatment. // *Int J Urol.* 2010. Vol. 17, N 1. P. 69-74.
17. Lee JW, Ryu JH, Yoo TK, Byun SS, Jeong YJ, Jung TY. Relationship between intravesical prostatic protrusion and postoperative outcomes in patients with benign prostatic hyperplasia. // *Korean J Urol.* 2012. Vol. 53, N 7. P. 478-482.
18. Seo YM, Kim HJ. Impact of intravesical protrusion of the prostate in the treatment of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia of moderate size by alpha receptor antagonist. // *Int. NeuroUrol. J.* 2012. Vol. 16, N 4. P. 187-190.
19. Elwagdy S, Samy E, Sayed M, Gamal AH. Benign prostatic hyperplasia: clinical benefits on Three-Dimensional Ultrasound Extended Imaging (3D-XI). // *Int J Urol.* 2008. Vol. 15, N 4. P. 332-339.
20. Zhang X, Li G, Wei X, Mo X, Hu L, Zha Y. Resistive index of prostate capsular arteries: a newly identified parameter to diagnose and assess bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. // *J Urol.* 2012. Vol. 188, N 3. P. 881-887.
21. Lovvik A, Yaqub S, Oustad H, Sand TE, Nitti VW. Can noninvasive evaluation of benign prostatic obstruction be optimized? // *Curr Opin Urol.* 2012. Vol. 22, N 1. P. 1-6.
22. Shinbo H, Kurita Y, Takada S, Imanishi T, Otsuka A, Furuse H. Resistive index as risk factor for acute urinary retention in patients with benign prostatic hyperplasia. // *Urology.* 2010. Vol. 76, N 6. P. 1440-1445.
23. Kranse R, van Mastrigt R. Weak correlation between bladder outlet obstruction and probability to void to completion. // *Urology.* 2003. Vol. 62, N 4. P. 667-671.
24. Oelke M, Hofner K, Wiese B, Grunewald V, Jonas U. Increase in detrusor wall thickness indicates bladder outlet obstruction (BOO) in men. // *World J Urol.* 2002. Vol. 19, N 6. P. 443-452.
25. Kessler TM, Gerber R, Burkhard FC, Studer UE, Danuser H. Ultrasound assessment of detrusor thickness in men—can it predict bladder outlet obstruction and replace pressure flow study? // *J Urol.* 2006. Vol. 175, N 6. P. 2170-2173.
26. Bright E, Oelke M, Tubaro A, Abrams P. Ultrasound estimated bladder weight and measurement of bladder wall thickness—useful noninvasive methods for assessing the lower urinary tract? // *J Urol.* 2010. Vol. 84, N 5. P. 1847-1854.
27. Park JS, Lee HW, Lee SW, Moon HS, Park HY, Kim YT. Bladder wall thickness is associated with responsiveness of storage symptoms to alpha-blockers in men with lower urinary tract symptoms. // *Korean J Urol.* 2012. Vol. 53, N 7. P. 487-491.
28. Hakenberg OW, Linne C, Manseck A, Wirth MP. Bladder wall thickness in normal adults and men with mild lower urinary tract symptoms and benign prostatic enlargement. // *NeuroUrol. Urodyn.* 2000. Vol. 19, N 5. P. 585-593.
29. Blatt AH, Titus J, Chan L. Ultrasound measurement of bladder wall thickness in the assessment of voiding dysfunction. // *J Urol.* 2008. Vol. 179, N 6. P. 2275-2278.
30. Kojima M, Inui E, Ochiai A, Naya Y, Ukimura O, Watanabe H. Noninvasive quantitative estimation of infravesical obstruction using ultrasonic measurement of bladder weight. // *J Urol.* 1997. Vol. 157, N 2. P. 476-479.
31. Bright E, Pearcy R, Abrams P. Ultrasound estimated bladder weight in men attending the uroflowmetry clinic. // *NeuroUrol. Urodyn.* 2011. Vol. 30, N 4. P. 583-586.
32. Akino H, Maekawa M, Nakai M, Shioyama R, Ishida H, Oyama N. Ultrasound-estimated bladder weight predicts risk of surgery for benign prostatic hyperplasia in men using alphaadrenoceptor blocker for LUTS. // *Urology.* 2008. Vol. 72, N 4. P. 817-820.
33. Huang T, Qi J, Yu YJ, Xu D, Jiao Y, Kang J. Predictive value of resistive index, detrusor wall thickness and ultrasound estimated bladder weight regarding the outcome after transurethral prostatectomy for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. // *Int J Urol.* 2012. Vol. 19, N 4. P. 343-350.
34. Han DH, Lee HW, Sung HH, Lee HN, Lee YS, Lee KS. The diagnostic efficacy of 3-dimensional ultrasound estimated bladder weight corrected for body surface area as an alternative nonurodynamic parameter of bladder outlet obstruction. // *J Urol.* 2011. Vol. 185, N 3. P. 964-969.
35. Almeida FG, Freitas DG, Bruschini H. Is the ultrasound-estimated bladder weight a reliable method for evaluating bladder outlet obstruction? // *BJU Int.* 2011. Vol. 108, N 6. P. 864-867.
36. Park YJ, Bae KH, Jin BS, Jung HJ, Park JS. Is increased prostatic urethral angle related to lower urinary tract symptoms in males with benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms? // *Korean J Urol.* 2012. Vol. 53, N 6. P. 410-413.
37. Ku JH, Ko DW, Cho JY, Oh SJ. Correlation between prostatic urethral angle and bladder outlet obstruction index in patients with lower urinary tract symptoms. // *Urology.* 2010. Vol. 75, N 6. P. 1467-1471.
38. Bang WJ, Kim HW, Lee JY, Lee DH, Hah YS, Lee HH. Prostatic urethral angulation associated with urinary flow rate and urinary symptom scores in men with lower urinary tract symptoms. // *Urology.* 2012. Vol. 80, N 6. P. 1333-1337.
39. Abrams P. *Urodynamics.* 3rd ed. London: Springer; 2006.
40. Van Mastrigt R, Huang Foen Chung JW. Bladder volume sensitivity of isovolumetric intravesical pressure. // *NeuroUrol. Urodyn.* 2006. Vol. 25, N 7. P. 744-751.
41. Mastrigt R, Huang Foen Chung JW. Comparison of repeatability of non-invasive and invasive urodynamics. // *NeuroUrol. Urodyn.* 2004. Vol. 23, N 4. P. 317-321.
42. Huang Foen Chung JW, Bohnen AM, Pel JJ, Bosch JL, Niesing R, van Mastrigt R. Applicability and reproducibility of condom catheter method for measuring isovolumetric bladder pressure. // *Urology.* 2004. Vol. 63, N 1. P. 56-60.
43. D'Ancona CA, Bassani JW, Querne FA, Carvalho J, Oliveira RR, Netto Jr NR. New method for minimally invasive urodynamic assessment in men with lower urinary tract symptoms. // *Urology.* 2008. Vol. 71, N 1. P. 75-78.
44. Pel JJ, van Mastrigt R. A flow rate cut-off value as a criterion for the accurate non-invasive measurement of bladder pressure using a condom-type catheter. // *Urol Res.* 2003. Vol. 31, N 3. P. 177-182.
45. Gleason DM, Bottaccini MR, McRae LP. Noninvasive urodynamics: a study of male voiding dysfunction. // *NeuroUrol. Urodyn.* 1997. Vol. 16, N 2. P. 93-100.
46. Griffiths CJ, Rix D, MacDonald AM, Drinnan MJ, Pickard RS, Ramsden PD. Noninvasive measurement of bladder pressure by controlled inflation of a penile cuff. // *J Urol.* 2002. Vol. 167, N 3. P. 1344-1347.
47. Sullivan MP, Yalla SV. Penile urethral compression-release maneuver as a non-invasive screening test for diagnosing prostatic obstruction. // *NeuroUrol. Urodyn.* 2000. Vol. 19, N 6. P. 657-669.
48. Borriani L, Lukacs B, Ciofu C, Gaibisso B, Haab F, Amarengo G. Predictive value of the penile cuff-test for the assessment of bladder outlet obstruction in men. // *Progr. Senologie: journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie.* 2012. Vol. 22, N 11. P. 657-664.
49. Griffiths CJ, Harding C, Blake C, McIntosh S, Drinnan MJ, Robson WA. A nomogram to classify men with lower urinary tract symptoms using urine flow and noninvasive measurement of bladder pressure. // *J Urol.* 2005. Vol. 174, N 4, Pt 1. P. 1323-1326.
50. Harding C, Robson W, Drinnan M, Sajeel M, Ramsden P, Griffiths C. Predicting the outcome of prostatectomy using noninvasive bladder pressure and urine flow measurements. // *Eur Urol.* 2007. Vol. 52, N 1. P. 186-192.
51. Clarkson B, Griffiths C, McArdle F, Pickard R, Drinnan M. Continuous non-invasive measurement of bladder voiding pressure using an experimental constant low-flow test. // *NeuroUrol. Urodyn.* 2012. Vol. 31, N 4. P. 557-563.

Дистанционное образование в андрологии: история, реальность, перспективы

Distant education in andrology: history, reality, perspectives

A. V. Kazachenko, I. A. Shaderkin, S. S. Krasnyak, E. V. Kasatonova

Distance education is rapidly capturing the enormous audience. Massive online open courses are offered by best universities in the world such as Stanford, Harvard, Berkeley and the Massachusetts Institute of Technology. In the next 10 years, the audience of some educational platforms will exceed one billion people. Digitalization and the use of modern communication technologies could lead to radical changes in the most conservative area of education – medical education. There are several objective reasons for this. Distant medical education could be one of the tools for removing territorial issues that pull the social problems in the future for Russia. The world's largest country, with leading universities located only in the metropolitan area, makes an initially unequal starting point for future doctors. Not all of the young doctors can go even to the regional centers for additional education. At the same time, the need for quality further education is growing. This is largely true for Andrology. In order to solve the existing problems, leading scientific and educational centers, in cooperation with the representatives of professional public organizations, created a distant program of additional professional training "Andrology". It was created by leading specialists from Russia and Europe. The curriculum is an adapted version of the German andrological training programme and includes both lectures and practical courses.

*А.В. Казаченко, И.А. Шадеркин, С.С. Красняк, Е.В. Касатонова
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал
ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России*

Информатизация общества и внедрение инновационных подходов в процесс обучения создали условия для организации учебных курсов с использованием дистанционных форм образования, основанных на комплексной виртуально-тренинговой технологии обучения. Вопрос применения такой формы обучения в системе здравоохранения остается открытым. Основным аргументом противников дистанционного обучения в медицине: «Обучение врача практическим навыкам не может происходить заочно». С нашей точки зрения дистанционное образование давно превзошло заочное и не может быть поставлено как равновесный синоним. Моментальная коммуникация преподаватель-ученик дистанционно по качеству не уступает очным формам обучения. Именно в здравоохранении, которое имеет дело с бесценным ресурсом – здоровьем человека, использование дистанционного обучения является наиболее актуальным и необходимо наиболее качественное, на современном уровне мировых знаний обучение и постоянное повышение квалификации медицинских работников всех уровней и направлений деятельности [1]. Дистанционное обучение является идеальной и наиболее оптимальной формой последипломного обучения и повышения квалификации. При наличии минимальных человеческих и технических ресурсов появляется возможность организации дистан-

ционных курсов параллельно с традиционными методами обучения [2].

Дистанционное обучение – взаимодействие учителя и учащихся между собой на расстоянии, отражающее все присущие учебному процессу компоненты (цели, содержание, методы, организационные формы, средства обучения) и реализуемое специфическими средствами интернет-технологий или другими средствами, предусматривающими интерактивность [3]. Порядок использования дистанционных образовательных технологий утвержден приказом Министерства образования и науки РФ от 09.01.2014 № 2, которым установлены правила использования дистанционных образовательных технологий образовательными учреждениями при реализации основных и (или) дополнительных образовательных программ начального общего, основного общего, среднего (полного) общего образования и образовательных программ профессионального образования [4].

ИСТОРИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ДИСТАНЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Невозможно ответить точно на вопрос о времени возникновения дистанционных форм обучения. Непрерывное обучение и передача знаний – качество, присущее человеку и очевидно, что при первой же возможности их передачи дистанционно этот путь был освоен в полной

мере. Первую организацию дистанционных курсов можно отнести к концу 1800-х годов. Сэр Исаак Питтман основал Корреспондентский Колледж Англии в середине 1840 г. Заочные курсы позволяли воспользоваться бесплатной почтовой доставкой материалов курса для студентов, однако, связь была односторонней, без взаимодействия с преподавателями [5].

Прообразом дистанционного образования принято считать заочное обучение, которое имеет советские корни. В ходе контактов между странами антигитлеровской коалиции британских ученых заинтересовал советский опыт организации заочного образования. Уже в 1926-27 годах на заочные отделения МГУ было принято 37 тысяч студентов – государство всеми способами стремилось повысить уровень профессионализма рабочих и крестьян. А в 1930 году программы дистанционного обучения были внедрены в ведущих вузах каждого наркомата [6]. В Великобритании было принято решение о формировании подобной системы образования. Проект первого в мире университета дистанционного образования, Открытого университета (Open University), был учрежден Королевой и курировался премьер-министром Харольдом Уилсоном. Правительство Великобритании выделило под этот проект значительные средства. Были разработаны учебные планы, программы, учебно-методические пособия и образовательные технологии. В течение нескольких десятилетий, заочные курсы были разработаны в Германии, Канаде, Австралии, Японии и Соединенных Штатах Америки [7].

Уильям Рейни Харпер (США) известен как пионер в дистанционном образовании. Находясь в должности первого президента Чикагского университета и будучи активным сторонником дистанционного обучения он организовал заочные курсы посредством почтовой связи, тем самым, осуществив программу расширения университета. Изначально

студентами дистанционного обучения являлись жители сельской местности или отдаленных районов, не имеющие географического доступа к образовательным учреждениям. Все изменилось после окончания Второй мировой войны, когда многие ветераны поспешили завершить неоконченное образование и количество заочных курсов в США стремительно увеличилось. Многие образовательные курсы были ориентированы на получение среднего специального образования, некоторые высшие учебные заведения предложили курсы повышения квалификации [5].

Университет Уолдена, основанный в 1970 году, стал первым аккредитованным образовательным учреждением США, предлагающим только удаленное образование, позволяя получить докторскую и кандидатскую степень в области образования, социологии, управления здравоохранением и психологии [7].

В России история появления дистанционного образования связана с разработкой в середине 90-х годов системой Госкомвузов «Концепции создания и развития дистанционного образования в Российской Федерации». В данной концепции, проект которой принят за основу постановлением ГК РФ по высшему образованию №6 от 31 мая 1995 года, определение дистанционного образования формулируется следующим образом: «Дистанционное образование – комплекс образовательных услуг, предоставляемых широким слоям населения в стране и за рубежом с помощью специализированной информационно-образовательной среды, базирующейся на средствах обмена учебной информацией на расстоянии». В этот же период формируются образовательные сети, представителями которых выступили FREENET и RUNNET. В 1997 году Министерство образования организовало проведение эксперимента в области дистанционного образования, участниками которого стали шесть отечественных вузов.

В результате были созданы оригинальные методы дистанционного образования, опирающиеся на новейшие информационные технологии и средства телекоммуникаций, предложены две методики образовательного процесса, которые открывали новые возможности для развития дистанционного образования: сетевая электронная Интернет библиотека и мультипреподавательское спутниковое телевидение. Кроме того, были созданы предпосылки обеспечения образовательного процесса по отдельным специальностям с использованием технологии дистанционного образования, разработаны специализированные учебные методические пособия по основным учебным дисциплинам. Определена специфика работы преподавателей при использовании технологий дистанционного образования, разработаны методические основы преподавательской деятельности, организована их подготовка. В ходе эксперимента создана широкая сеть филиалов и региональных учебных центров, охватывающих большую часть регионов России. [8]

В рамках реализации данного эксперимента был создан Совет Межвузовской научно-технической программы «Научно-методическое обеспечение дистанционного обучения». Образовательным центром поддержан ряд проектов по развитию дистанционного образования в регионах России. В развитии дистанционного образования существенный вклад внесли такие учебные заведения как МГТУ, МЭИ, МИЭМ, МАДИ, СГУ. В декабре 2002 года приказом Министерства образования Российской Федерации была разработана и утверждена методика применения дистанционных образовательных технологий в образовательных учреждениях высшего, среднего и дополнительного профессионального образования Российской Федерации [8].

Таким образом с развитием коммуникационных технологий можно выявить несколько этапов разви-

тия дистанционного обучения. Первое поколение (1850-1960 гг.) использовало преимущественно одну технологию: печать, радио или телевидение. Второе поколение (1960-1985 гг.) дистанционного обучения использовало несколько технологий без компьютеров. Одновременно обучение происходило с помощью аудио- и видеокассет, факса и печатных материалов. Несколько технологий, включая компьютеры и компьютерные сети составили третье поколение (1985-1995 гг.). Технологии четвертого поколения (с 1995 г.) сочетают в себе предыдущие средства массовой информации, но также включают в себя компьютерные технологии с высокой пропускной способностью, включая видеоконференции, двустороннее интерактивное общение в реальном времени (аудио- и видео-), веб-СМИ и т.д. Каждое новое поколение технологий дистанционного обучения увеличивает возможности контакта и сотрудничества для студента и профессорско-преподавательского состава [9].

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ СЕГОДНЯ

Дистанционное образование становится чрезвычайно популярной формой обучения в силу своего удобства и гибкости. Оно устраняет основной барьер, удерживающий многих профессионалов и деловых людей от продолжения образования, избавляя от необходимости посещать занятия по установленному расписанию. Обучающиеся дистанционно, могут выбирать удобное для себя время занятий согласно собственному расписанию. Наряду с ростом потребности в высшем и непрерывном образовании усиливаются тенденции к созданию интернациональных образовательных структур различного назначения и видов. Происходит процесс интернационализации образования не только по содержанию, но и по методикам обучения и организационным формам. Образование стано-

вится инструментом взаимопроникновения не только знаний и технологий, но и капитала, инструментом борьбы за рынок, решения геополитических задач. При этом дистанционные методы обучения, основанные на современных технологических достижениях, обладая высокой степенью охвата и дальности действия, в скором времени будут играть основную роль. В настоящее время в мире накоплен значительный опыт реализации систем дистанционного обучения, использующих телекоммуникационные системы [10].

Мировая тенденция перехода к нетрадиционным формам образования прослеживается и в росте числа вузов, ведущих подготовку по этим технологиям. В мире за период 1960-1970 гг. было зарегистрировано 70 таких учреждений, а уже за 1980-1995 гг. в 10 раз больше – 700. Так, например, Французский национальный центр дистанционного обучения (CEND) был основан в 1969 году. О размахе его деятельности свидетельствуют следующие данные: количество учебных курсов – 2,5 тысячи, количество пользователей – 350 тысяч, филиалы – в 120 странах мира, 5 тысяч преподавателей участвуют в разработке учебных курсов и образовательной деятельности. Технические средства, используемые в организации работы CEND, включают в себя спутниковое телевидение, видео- и аудиокассеты, электронную почту, Internet, а также традиционные литературные источники. Другие старейшие центры дистанционного образования в Европе – это Национальный университет дистанционного образования (UNED) в Испании (58 учебных центров в стране, 9 за рубежом) и Балтийский университет (BU) со штаб-квартирой в Стокгольме, объединяющий 10 стран Балтийского региона. Одним из наиболее авторитетных в области дистанционного образования в США сегодня признается Пенсильванский университет (Penn State University). Его опыт использовался ЮНЕСКО при создании

концепции виртуального университета. Дистанционные образовательные бизнес-программы составляют 25% всех дистанционных образовательных программ в Америке. Такие компании как General Motors, J. C. Penny, Ford, Wal-Mart, Federal Express осуществляют повышение квалификации персонала через частные корпоративные образовательные сети. Внутреннюю спутниковую образовательную сеть использует для этих целей корпорация IBM. В Китае взамен закрытых в период культурной революции традиционных высших учебных заведений в 1979 году была создана Национальная сеть радио и телевизионных университетов (Central Radio and TV University, CRTVU). Шанхайский телевизионный университет объединяет в настоящее время свыше 500 тысяч студентов. В Канаде в 1972 г. появился Открытый университет, в котором в настоящее время свыше 14 тысяч студентов обучаются бизнесу, искусству, информационным технологиям. В 1974 году в Германии создан Ферн (Хаген) – университет с программами обучения по гуманитарным, социальным, экономическим и компьютерным наукам. Число студентов – 55 тысяч. Голландский Открытый университет, в котором программы по бизнесу, управлению, экономике, праву и культуре осваивают 22 тысяч студентов, был основан в 1985 году [11-12].

В ближайшие годы основная проблема развития дистанционного образования, как в России, так и за рубежом, будет связана с ростом конкуренции на данном, довольно рентабельном сегменте рыночной экономики. В этих условиях необходимым фактором повышения уровня конкурентоспособности учреждений, действующих на рынке дистанционного образования, будет повышение качества образования, совершенствование методического инструментария и снижение затрат, в том числе, и посредством реализации систем стандартизации. ■

В перспективе студенты будут зачисляться в группы или на курсы, предоставляемые в интерактивном режиме многими университетами и другими учебными заведениями, объединенными между собой в консорциумы или ассоциации, где будут собраны воедино программы, соответствующие их запросам. После успешного завершения всех курсов учащиеся могут получить диплом выбранного университета благодаря международной системе зачета успеваемости. Такие тенденции уже очевидны. Для этой цели создаются новые институты, а старые пересматривают свои стратегии преподавания в стенах учебных заведений и за их пределами. Устанавливаются партнерские отношения между университетами, телекоммуникациями и корпорациями массовой информации не только с национальным, но и с глобальным рыночным прицелом [10].

С.Н. Филоненко выделяет четыре причины растущей популярности дистанционного образования:

– для обучения не нужно покидать свое место жительства, дом, семью, родных, друзей, работу, а также оплачивать связанные с этим денежные расходы на дорогу, на проживание и прочее;

– данная форма обучения уникальна для удаленных от центральных городов, где другие возможности обучения практически отсутствуют. Этот фактор часто имеет решающее значение для таких масштабных стран, как Россия или Украина;

– ярко выраженная практическая обучаемость. Она достигается благодаря тому, что ученикам предоставляется больше выбора в последовательности изучения предметов, гибком темпе обучения, прямом общении с конкретным преподавателем, которому можно задавать вопросы именно о том, что интересует больше всего самого обучаемого;

– высокая мобильность [13].

Мировой опыт показывает, что дистанционное обучение менее консервативно по отношению к вновь

возникшим направлениям деятельности человека, нежели очное.

Организация дистанционного образования регламентируется ст. №16 «Реализация образовательных программ с применением электронного обучения и дистанционных образовательных технологий» Федерального закона «Об образовании в Российской Федерации» от 29.12.2012 № 273-ФЗ. Сегодня этот Федеральный закон дополнен приказом Минобрнауки России от 09.01.2014 № 2 «Об утверждении Порядка применения организациями, осуществляющими образовательную деятельность, электронного обучения, дистанционных образовательных технологий при реализации образовательных программ» (зарегистрировано в Минюсте России 04.04.2014 № 31823), который регламентирует дистанционное образование и делает его законным. Особое внимание в этом документе уделяется технической стороне вопроса, а именно созданию условий для функционирования электронной информационно-образовательной среды: справочных и образовательных ресурсов, совокупности информационных и телекоммуникационных технологий и соответствующих технологических средств. Все это необходимо для обеспечения доступности образовательных программ в полном объеме независимо от местонахождения учащихся, что, несомненно, накладывает особые требования на учреждения, которые используют дистанционные технологии в обучении своих слушателей. Одновременно с требованиями приказ предоставляет высокий уровень свободы при составлении дистанционных образовательных программ: «...организации самостоятельно определяют объем аудиторной нагрузки и соотношение объема занятий, проводимых путем непосредственного взаимодействия педагогического работника с обучающимся, и учебных занятий с применением электронного обучения, дистанционных образовательных технологий». Также допускается отсутствие аудиторных занятий, а местом осуществления

образовательной деятельности является место фактического нахождения организации или ее филиала независимо от географического расположения обучающихся [14].

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Дистанционное образование в медицине традиционно относят к направлению телемедицины. Современные достижения компьютерных и коммуникационных технологий позволяют обеспечить дистанционное образование в медицине, максимально приближенное к очному образованию.

Обладая всеми плюсами дистанционного образования телемедицина имеет ряд особенностей. В течение нескольких десятилетий формировалась система очного образования и повышения квалификации медицинских работников. Эта система оказалась эффективной благодаря разумному сочетанию методов донесения новой информации до обучающихся с интерактивным процессом углубленного изучения проблем и практических занятий с последующими консультациями и экзаменами. Поэтому система дистанционного обучения в рамках любой телемедицинской сети должна быть построена на этой отработанной схеме очного обучения с добавлением возможностей, которые предоставляют новые компьютерные и коммуникационные технологии.

По мнению Кошелева И.А., система дистанционного обучения и повышения квалификации медицинских специалистов должна иметь следующие составляющие: проведение дистанционных лекций, проведение семинаров с углубленным изучением ранее прочитанного лекционного материала; практические занятия по тем или иным методам диагностики, лечения и хирургических операций, а также индивидуальные телемедицинские консультации [15].

Огромный объем знаний и постоянная необходимость в практике, ставят дистанционное обучение медицинским профессиям, фактически, на грань невозможного. Тем не менее, в некоторых странах, таких как Италия, Германия, Чехия, Испания возможно получение дистанционного медицинского образования в области фармакологии и лабораторно-диагностического дела [2].

В связи с трудностями получения высшего и среднего медицинского образования, дистанционный метод является идеальной альтернативой дополнительного образования врачей. Использование современных информационных технологий позволяет перевести процесс обучения на качественно более высокий уровень. В результате происходит переориентация традиционного обучения на принципиально новый уровень, где изменяется роль учащегося: он становится активным участником образовательного процесса. Важно, что в изучении любой медицинской специальности визуализация играет ключевую роль. Психолого-педагогические исследования показывают, что использование электронных обучающих систем со средствами визуализации способствует более успешному восприятию и запоминанию учебного материала, позволяет проникнуть глубже в существо познавательных явлений. Это обусловлено активизацией работы одновременно обоих полушарий: левое полушарие привычно работает при традиционной форме обучения, а правое полушарие, отвечающее за образно-эмоциональное восприятие предъявляемой информации, активизируется при визуализации. В результате происходит творческое и профессиональное развитие личности врача [16].

В существующей сегодня системе последипломного обучения есть недостатки, которые могут быть компенсированы использованием технологий дистанционного обучения.

Преимущества дистанционных технологий последипломного обучения:

- гарантированное качество обучения доступное для всех;

- возможность обучения по месту жительства. Это расширяет круг обучающихся врачей, особенно из сельской местности, где недостаток кадров не позволяет на длительное время выезжать на учебу с отрывом от работы;

- экономия временных и финансовых затрат. Особенно эффективно при подготовке врачей, которые работают полный рабочий день и имеют ограниченное время для обучения;

- использование современных информационных систем: учебные социальные сети E-mail, электронные библиотеки, компьютерные конференции, виртуальные и симулированные конференции, мастер-классы, оценка знаний он-лайн, тестирование;

- непосредственный контакт с известными отечественными и зарубежными специалистами: телемедицина, видеоконференции, телефонные консультации, он-лайн обучение;

- архивирование полученных знаний [17].

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ В УРОЛОГИИ (АНДРОЛОГИИ)

Урология всегда являлась одной из самых прогрессивных специальностей медицины. Цистоскоп традиционно считается первым прибором, разработанным принципиально для лечебных целей. На сегодняшний день специалисты используют самые передовые технологии, арсенал уролога часто превышает по объему другие специальности: чрескожная пункционная хирургия, ударно-волновая терапия, использование самых современных методов диагностики и интеграция их в процесс лечения. Дистанционное образование не является исключением. Онлайн-курсы предлагает Европейская и Американская ассоциации урологов (EAU, AUA), Международное общество урологов (SIU), Масачусетский, Стэнфордский, Эдин-

бургский университет, в сети интернет выложено бесчисленное количество учебных материалов: интерактивных презентаций, видео лекций и оперативных пособий.

С 2010 года НИИ урологии совместно с Межрегиональной общественной организацией урологов (МООУ) «Интернет форум урологов» и проектом Академия амбулаторной урологии на площадках UroEdu.ru и Academy.UroWeb.ru создано и проведено 27 образовательных тематических курсов, для которых было записано 304 лекции, каждая длительностью около одного академического часа. В курсах приняли участие 1728 уникальных пользователей (95% из них урологи), которые в общей сложности были записаны более чем на 5 тыс. курсов (т.е. один курсант в среднем прошел около трех курсов из всего числа курсов, представленных на образовательных площадках). В создании всех этих курсов было задействовано 70 преподавателей из 30 лечебных учреждений России, стран СНГ и дальнего зарубежья, из них профессоров и докторов медицинских наук – 41 специалист, кандидатов медицинских наук – 21 специалист [14].

Помимо таких направлений специальности, как онкоурология, урогинекология, детская урология, особого упоминания требует андрология, которая возникла на стыке многих специальностей.

Развитие андрологии с самого начала и до настоящего времени обсуждается с исторической точки зрения. Термин «андрология», который впервые был введен в США более 100 лет назад для обособления специалистов, занимающихся мужским бесплодием от гинекологов, независимо возродился в Германии 50 лет назад, а затем в других европейских странах. С тех пор, все большее число врачей во всем мире применяют термин «андрология» для своей профессиональной деятельности [18].

До настоящего времени в мировой медицинской практике нет

окончательного общепринятого определения андрологии как раздела медицины. Следовательно, нет и точного перечня патологических состояний, которыми должна заниматься эта специальность. Имеются следующие определения андрологии – «наука, изучающая мужскую половую функцию в норме и патологии» (перевод с греческого), «медицинская наука, изучающая мужской пол и специфические мужские болезни, особенно болезни половых органов». Длительное время основной проблемой, которой должна была заниматься андрология, считалось лишь мужское бесплодие. В России андрология признана де-факто, при этом де-юре – андрология, как таковая, не существует, поскольку не входит в «Номенклатуру должностей медицинских работников и фармацевтических работников», определяемую Приказом Минздрава России от 20 декабря 2012 г. N 1183н. Впервые андрология, как субспециальность урологии, официально появилась в перечне специальностей в 1996 г. (приказ № 270 МЗ МП РФ от 01.07.96 г.). В то же время существует ряд других более поздних приказов и распоряжений Министерства Здравоохранения РФ, в которых андрология как субспециальность урологии не упоминается. С юридической точки зрения, единственный сертификат, который дает право на ведение андрологического приема – сертификат уролога [19]. Вопрос о том, стоит ли в России выделять андрологию в отдельную медицинскую специальность является открытым и не столь однозначным. По результатам опроса, проведенного на сайте Uroweb.ru, мнения российских урологов разделились практически поровну (рис. 2).

Подобная ситуация характерна для большинства европейских стран. Андрология как специальность до сих пор не признана Европейским союзом, но при этом в некоторых европейских странах она является официальной медицинской специальностью. В Германии возможность получить субспециальность андро-

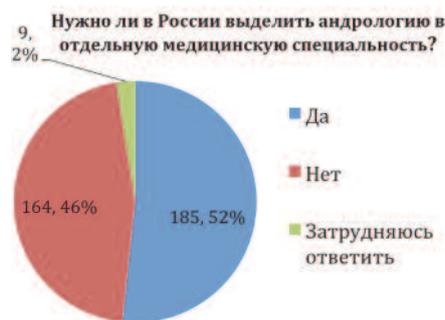


Рис. 2. Результаты онлайн-опроса о целесообразности выделения андрологии в отдельную медицинскую специальность

лога появилась только в 2003 г. [20]. При этом в то время специальность андролога могли получить урологи, эндокринологи, дерматовенерологи и... гинекологи! Однако со временем у гинекологов отобрали такую возможность. В Германии, где андрологическое образование носит наиболее структурированный характер, длительность обучения составляет 1,5-2 года. Обучение носит полностью очный характер и проводится без применения дистанционных образовательных технологий. По словам председателя Европейского общества по андрологической урологии, профессора Вольфганга Вайднера, это связано с тем, что географические особенности Германии позволяют любому специалисту при необходимости приехать в образовательный центр.

В настоящий момент андрологические онлайн-курсы предлагают такие авторитетные организации как Американское сообщество репродуктивной медицины (ASRM) (<https://www.asrm.org/eLearn/Catalog/and/>): более 30 курсов, посвященных проблеме мужского бесплодия, длительностью от получаса до 18 академических часов. Представлены как бесплатные, так и платные курсы до 600 долларов США, стоимость варьируется в зависимости от членства. Американская ассоциация биоаналитиков (ААВ) (http://www.aab.org/aab/AE_Online_Courses.asp) предлагает курсы по андрологическим, эмбриологическим и лабораторным модулям стоимостью от 95 до 230 долларов США. При аккредитации Австралийского Королевского колледжа врачей

общей практики (RACGP) можно пройти бесплатные курсы, посвященные общим проблемам мужского сексуального и репродуктивного здоровья, в частности, предлагаются курсы по вопросам репродукции у молодых и возрастных мужчин. (<https://www.andrologyaustralia.org/health-professionals/gps/>).

Но обучение онлайн на зарубежных ресурсах не учитывается при кредитно-модульной системе подготовке врачей в РФ и не зачитывается как курс усовершенствования и повышения квалификации или профессиональной переподготовки. Любой курс ориентирован, прежде всего, на граждан своей страны, т.к. стандарты оказания медицинской помощи, диагностические возможности и даже нормативно-правовая база врачебных действий может сильно различаться в зависимости от геополитической базы онлайн-университета. Также проблемой может являться обучение на иностранном языке, что затрудняет усвоение материала и требует дополнительных временных затрат.

В 2016 году Министерство здравоохранения РФ планирует заменить сертификацию таким понятием, как аккредитация. Ее суть в понимании министерства разъясняет руководитель Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава Т.В. Семенова. Она рассказала, что аккредитация – это система, которая позволит дифференцированно оценить практические и теоретические знания специалистов, необходимые для оказания медицинской помощи пациентам. Сейчас сертификат уролога поликлиники не отличается от сертификата уролога стационара. После введения системы аккредитации у врача-уролога должно появиться несколько различных аккредитационных модулей, каждый из которых оценивает его так называемую компетенцию – практические и теоретические навыки в диагностике и лечении того или иного заболевания. [14]. Так, для

осуществления приема пациента с проблемой бесплодного брака, ему с введением аккредитации необходимо будет пройти отдельно обучение по нарушениям мужской фертильности. Такую аккредитацию можно будет получить при прохождении модульного обучения. Общая оценка знаний специалиста не будет основываться на наличии одного или нескольких сертификатов, а будет складываться из набора компетенций, получаемых и оцениваемых (процесс аккредитации) при прохождении образовательных модулей. Каждая компетенция будет соответствовать одному или нескольким модулям.

Одним из ярких примеров организации дистанционного обучения стала образовательная программа «Андрология», организованная на базе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина совместно с МООУ «Интернет форум урологов» и Гиссенским Университетом им. Юстуса Либиха (Германия). Образовательный комитет возглавили Олег Иванович Аполихин (доктор медицинских наук, профессор, главный специалист Минздрава России по репродуктивному здоровью, директор НИИ и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, вице-президент Российского общества урологов) и профессор Вольфганг Вайднер (Гиссен, Германия).

Профессор Вольфганг Вайднер (Wolfgang Weidner) – заведующий отделением урологии, детской урологии и андрологии в Гиссенском университете им. Юстуса Либиха, г. Гиссен, Германия, председатель секции андрологической урологии Европейской урологической ассоциации (ESAU). Для образовательной программы «Андрология» профессор записал шесть лекций, посвященных проблемам уrogenитальной инфекции у мужчин и мужскому бесплодию, он активно участвует посредством видеоконференций в заседаниях круглого стола и отвечает на все профессиональные вопросы курсантов по окончании прохождения

каждого модуля.

Также в дистанционном проекте принимают участие такие мировые величины, как Андреас Юнгвирт (Andreas Jungwirth), Эрик Мёлеман (Eric J H Meuleman), Ханс-Кристиан Шуппе (H-C. Schuppe)

Профессор Андреас Юнгвирт заведует отделением урологии и андрологии в одной из клиник Вены, председатель рабочей группы по бесплодию Европейской ассоциации урологов, действующий руководитель андрологической группы Австрийского общества урологов. Профессор записал лекции, посвященные преждевременной эякуляции, варикоцеле и УЗИ-диагностике заболеваний мужской половой системы.

Ханс-Кристиан Шуппе – глава лаборатории клинической андрологии Гиссенского Университета им. Юстуса Либиха, адъюнкт-профессор, президент Германского общества репродуктивной медицины.

Профессор андрологии Эрик Мёлеман ведет клиническую и научную работу в медицинском центре Свободного университета г. Амстердам, Голландия.

Помимо иностранных специалистов, в программе «Андрология» приняли участие ведущие научные деятели урологии, андрологии, эндокринологии, сексопатологии, онкологи, эндокринологи, неврологи. Профессорско-преподавательский состав включает 18 докторов наук и 17 кандидатов наук. Лекции для программы «Андрология» прочитали проф. Аполихин О.И., проф. Пушкарь Д.Ю., проф. Перепанова Т.С., ведущие андрологи проф. Гамидов С.И. и д.м.н. Ефремов Е.А.

Учебная программа состоит из трех модулей: «Андрологические аспекты эндокринологии, онкологии и урологии», «Мужская сексуальная дисфункция», «Нарушения мужской фертильности». Для измерения трудоемкости учебной нагрузки обучающегося введена система кредитов, которая включает в себя входной контроль уровня знаний, предварительно записанную лекцию (рис. 3), итоговое те-

стирование по материалам лекции, самостоятельно смоделированный клинический случай, литература для самостоятельного чтения. Каждый модуль состоит из 144 часов или 30 кредитов. По окончании модуля проводится экзамен при участии иностранных преподавателей и в случае успешной его сдачи выдается документ установленного образца. Таким образом, каждый модуль соответствует циклу тематического усовершенствования. За каждый такой модуль согласно существующим нормативным документам по непрерывному медицинскому образованию автоматически начисляются учетные кредиты для последующей аккредитации врача.



Рис. 3. Скриншот видео-лекции в рамках дистанционной программы «Андрология»

Технической площадкой для обучения выступает созданный в 2011 г. ресурс UroEdu.ru, в основе которого лежит мировой опыт применения дистанционного образования. На сегодняшний день образовательные курсы включают в себя не только видеолекции и дополнительные источники, рекомендованные для самостоятельного изучения, но и тестовую систему оценки уровня знаний после каждой лекции и итоговое тестирование; представления курсантами клинических случаев по изучаемым тематикам с возможностью группового обсуждения на созданной для этого уникальной дистанционной консультативной клинической площадке NetHealth.ru, а также проведения «круглого стола» в онлайн-режиме по завершении курса с обсуждением лекционного материала с преподавателями, участвующими в создании курса, ответами на вопросы, возникшими у курсантов в ходе дистанционного обучения.

Прохождение каждого модуля возможно за счет направляющего ЛПУ.

В настоящее время успешно завершили образование по модулям более 150 уникальных пользователей, создано более 400 клинических случаев, проведено 4 круглых стола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Россия – это идеальная страна для внедрения дистанционных образо-

вательных технологий. Обширные пространства, сложная экономическая обстановка и высокая загруженность врачей делают жизненно необходимым как можно более высокое распространение дистанционного образования в различных областях медицины, в том числе и в андрологии. Современные технологии позволяют слушателям сегодня не только знакомиться с лекциями ведущих специалистов всего мира, но и активно взаимодействовать

между собой и с преподавателями. Интернет позволяет не только повышать теоретический уровень знаний, но и развивать свои практические навыки, например, путем анализа клинических наблюдений в составе учебных групп.

Все это делает сегодняшнее образование намного ближе и доступнее для каждого врача, что, несомненно, в итоге приведет к существенному повышению качества оказания медицинской помощи в России. ■

Ключевые слова: дистанционное образование, андрология, репродуктивное здоровье, интернет-образование, интернет-технологии.

Key words: distant education, andrology, reproductive health, internet education, internet technology.

Резюме:

Дистанционное образование стремительно захватывает колоссальные аудитории. Курсы дистанционного образования предлагают, такие вузы, как Стэнфордский университет, Гарвардский университет и Калифорнийский, Беркли и Массачусетский технологический институт. В ближайшие 10 лет аудитория отдельных образовательных платформ превысит миллиард слушателей. Информатизация и использование современных технологий могут привести к радикальным изменениям в самой консервативной области образования – обучении врачей. Для этого есть объективные причины.

Дистанционное медицинское образование может стать в перспективе для России одним из инструментов снятия территориальной проблемы, которая тянет за собой проблемы социальные. Самая большая страна в мире, ведущие вузы которой находятся в столичном регионе, делают изначально неравным старт для будущих врачей. Даже в областные центры для получения дополнительного образования могут уехать далеко не все врачи, а в Москву или Петербург – единицы из территорий за Уралом. При этом потребность в качественном дополнительном образовании только растет. Во многом это относится и к андрологии. Для решения имеющихся проблем ведущие научно-образовательные центры совместно с представителями профессиональных общественных организаций создали дистанционную программу дополнительного профессионального образования «Андрология», в которой приняли участие ведущие специалисты России и Европы. Учебный план представляет собой адаптированную версию германского цикла подготовки врачей-андрологов и предусматривает как лекционный, так и практический курсы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозерова Е.А., Кристалный Б.В., Натензон М.Я., Тарнопольский В.И. Дистанционное обучение в электронном здравоохранении. // Информационное общество. 2007. Вып. 1-2. С. 85-93
2. Марухно В.М. Дистанционное образование в медицине. // Международный журнал экспериментального образования. 2012. N 4. С. 154-156
3. Андреев А. А. Введение в дистанционное обучение: учебно-методическое пособие. Москва. ВУ, 1997 г.
4. Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 09.01.2014г. «Об утверждении порядка применения организациями, осуществляющими образовательную деятельность, электронного обучения, дистанционных образовательных технологий при реализации образовательных программ». // URL: <http://dogm.mos.ru/legislation/lawacts/1006850/?special=Y>
5. Sherron GT, Boettcher JV. Distance Learning: The Shift to Interactivity. // CAUSE Professional Paper Series. 1997. N17. P. 1-32.
6. Hartman A. Education and the Cold War: The Battle for the American School. New York, 2008. 272 p.
7. Matthews D. The Origins of Distance Education. // THE J. 1999. Vol. 27, N. 2. P. 56-66.
8. Маслюк, Ю.А. К вопросу об истории дистанционного образования. // IT инновации в образовании: Материалы Всерос. научно-практ. конф. ПетрГУ. – Петрозаводск. 2005. С. 158-161.
9. Hurst F. The Death of Distance Learning? // Educause Quarterly. 2001. Vol. 24, N 3. P. 58-60.
10. Андреев, А.А. Становление и развитие дистанционного обучения в России. // Высшее образование в России. 2012. N10. С. 105-111.
11. Суворов А.Е. Телекоммуникационные системы, компьютерные сети и Интернет. Ростов на Дону. Феникс. 2007. 387 с.
12. Аверьянов, Л.Я. Образование для всех - реальность уже сегодня, Дистанционное образование. // Сборник статей. 2004. URL: http://siblio.com/biblio/archive/do_sbornik
13. Филоненко С.Н. Дистанционное обучение на Украине: опыт и перспективы. // Дистанционное образование. 1999. N 2. С. 34-39.
14. Шадеркин И.А. Дистанционные технологии как инструмент непрерывного медицинского образования в России. // Вестник российского общества урологов. N 2. 2014. С 7-8.
15. Кошелев И.А. Дистанционное образование в системе современного здравоохранения: реальность и перспективы. // Медицинский альманах. 2010. N 1. С. 48-53
16. Куприянова И.Н., Чемезов С.А. Дистанционное образование как средство развития высшего последилового медицинского образования. // Медицина и образование в Сибири. N 2. 2010. URL: <http://ngmu.ru/cozo/mos/archive/index.php?number=28>
17. Агранович Н.В., Ходжаан А.Б. Возможности и эффективность дистанционного обучения в медицине // Фундаментальные исследования. 2012. N 3. С. 545-547.
18. Schirren C. Andrology--development and future. Critical remarks after 45 years of medical practice. // Andrologia. 1996. Vol 28, N 3. P. 137-40.
19. Сагалов А. В. Амбулаторно-поликлиническая андрология. Челябинск: Изд-во "Челябинская государственная медицинская академия", 2002. - 240 с.
20. Kliesch S, Weidner W. Removal of andrology from the specialty training programme in urology: a step forward or backward: initial assessment. // Urologe A. 2011. Vol. 50, N 8. P952-957.



Межрегиональная
общественная организация
«Интернет форум урологов»



НИИ урологии
им. Н.А. Лопаткина



Гиссенский университет
имени Юстуса Либиха,
Гиссен, Германия

ПРЕДСТАВЛЯЮТ

совместную дистанционную образовательную программу
«Андрология»

- Адаптированная версия сертификационного цикла андрологов Германии
- Три независимых модуля по 144 часа
- Выдача документов установленного образца
- Дистанционное обучение без отрыва от работы
- В программе участвуют лекторы из России, Германии, Австрии, Голландии

Стань настоящим андрологом!

Дополнительная информация:

www.UroEdu.ru



Сравнительное исследование оригинальных опросников оценки индекса преждевременной эякуляции

Comparative study of original questionnaires in assessment of Premature Ejaculation index

F.A. Akilov, A.T. Mahmudov,
S.S. Shavahabov, D.H. Mirhamidov

Premature ejaculation (PE) is one of the frequent sexual disorders affecting approximately 31% of male population. The Russian version of the "Uzbek Index of Premature Ejaculation" (UIPE) was adapted for the self-assessment by the patients, who speak only Uzbek.

Objective. To validate the UIPE against the original, Russian, version of the questionnaire.

Materials and methods. Mapi Institute recommendations were used for the translation and adaptation. Overall, 161 respondent was tested, among them 112 for the evaluation of Uzbek version of UIPE with the mean age of 39.3 ± 11.1 years. Descriptive statistics, Kronbach alpha and splitting scale methods were used for data analysis. ROC curves were used for estimation of questionnaire discriminative properties. P-level < 0.05 was selected for significance of findings. Results. Cronbach's alpha was 0.97 for Uzbek version, AUC was 1.00 in ROC-analysis. Reliability, validity, efficacy and discrimination capabilities, as well as accessibility and informativeness of the translated version were identical to the original (Russian). Specificity and sensitivity of the Uzbek version were high as well.

Conclusions. Uzbek version of the UIPE is reliable, valid, effective and identical to the Russian version, and could be used for further clinical studies in patients, who speak only the Uzbek language.

*Ф.А. Акилов, А.Т. Махмудов, Ш.Ш. Шавахабов, Д.Х. Мирхамидов
Ташкентская медицинская академия, кафедра урологии.
Республика Узбекистан*

Преждевременная эякуляция (ПЭ) считается одним из самых распространенных нарушений половой сферы, встречающимся примерно у 31% мужского населения в возрасте от 18 до 59 лет [1]. Существует мнение, что результаты эпидемиологических исследований не являются точными, и, что на самом деле, распространенность ПЭ может быть выше. Причина этого – отсутствие валидизированных и унифицированных определений ПЭ на тот момент, когда проводились данные эпидемиологические исследования [1]. В 2014 г. Международным Обществом Сексуальной Медицины (International Society for Sexual Medicine – ISSM) было введено новое, унифицированное определение ПЭ [2].

Следует также учесть, что, изученность ПЭ до сих пор не является достаточной, так как большинство пациентов, страдающих ПЭ, неохотно обсуждают свое состояние с врачом, что приводит к недостаточной диагностике и погрешностям эпидемиологических исследований [3].

Несмотря на существование стандартизированных вопросников и анкет, разработанных для оценки ПЭ [4, 5], Европейская Ассоциация Урологов признает только два из них – Диагностический инструмент ПЭ (Premature ejaculation diagnostic tool – PEDT) [6] и Арабский Индекс ПЭ (Arabic Index of Premature Ejaculation – APE) [7], способных к достоверному выявлению пациентов с ПЭ [8]. Од-

нако, на сегодняшний день, ни один из вопросников не считается безупречным [9]. Основным недостатком PEDT и APE считается неспособность дифференциации врожденной и приобретенной форм ПЭ. Нами был разработан простой и доступный инструмент для самостоятельной оценки пациентами выраженности ПЭ, дающий возможность более детальной диагностики для выявления пациентов с ПЭ. Вопросник, названный «Узбекский Индекс Преждевременной Эякуляции» (УИПЭ), был изначально разработан на русском языке и в ходе клинических исследований продемонстрировал высокие коэффициенты надежности и валидности [10].

Целью проведения данного исследования явилась разработка узбекской версии опросника УИПЭ и проведение клинического исследования для оценки характеристик ее надежности и валидности по сравнению с его оригинальной русскоязычной версией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использованная для перевода русскоязычная версия УИПЭ состоит из девяти пунктов, содержащих вопросы со множественными вариантами ответов. Восемь первых пунктов оснащены балльной шкалой по типу шкалы Лайкерта, оценивающей выраженность каждого симптома. Шкала градуирована от 0 до 4, где 0 означает полное отсутствие, а 4 – сильную выраженность признака.

Девятый пункт, являясь по сути дихотомным, содержит вопрос с двумя возможными вариантами ответа – «Да» или «Нет» (рис 1.).

Для процесса перевода УИПЭ с русского языка на узбекский мы использовали руководства, разработанные Исследовательским Инсти-

тутом Мари (Лион, Франция) [11]. Процесс перевода и лингвистической валидации состоял из следующих этапов: а) прямой перевод; б) обратный перевод; с) гармонизация; д) корректура; е) финализация.

Респонденты

К участию в исследовании были привлечены гетеросексуальные мужчины в возрасте 21 г. и старше, обратившиеся в районные поликлиники г. Ташкента с августа по декабрь 2014 года. До начала исследования и заполнения анкеты УИПЭ, респонденты были ознакомлены с определением интравагинального латентного времени эякуляции и преждевременной эякуляции, предложенными Международным Обществом Сексуальной Медицины [2]. Листки информированного согласия были подписаны всеми респондентами, участвовавшими в исследовании.

В зависимости от языка заполняемой версии анкеты, респонденты были распределены на две группы («исходная» и «целевая»).

О возможном наличии ПЭ у респондента судили на основании ответа на вопрос дихотомической шкалы «Считаете ли Вы, что у Вас имеется преждевременная эякуляция?». Ответ "Да" был принят как положительная переменная. В зависимости от подтверждения в ходе дальнейшего обследования на наличие ПЭ [10], респонденты распределялись на группу «пациентов» и «контроля», что в дальнейшем использовалось для оценки чувствительности и специфичности версий УИПЭ.

Этические аспекты настоящего исследования и публикация полученных данных были рассмотрены и одобрены специальным Экспертным Комитетом Ташкентской медицинской академии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Статистический анализ

Для статистической обработки данных и графического отображения результатов, было использовано компьютерное приложение IBM Statistical Package for the Social Sciences, 

1. Оцените в баллах, насколько сложным является для вас задержать (контролировать) наступление эякуляции?		
<input type="checkbox"/> А	несложно, могу контролировать	0
<input type="checkbox"/> В	бывает немного сложно	1
<input type="checkbox"/> С	затруднительно	2
<input type="checkbox"/> D	очень сложно	3
<input type="checkbox"/> E	невозможно	4
2. Как часто у вас эякуляция происходит ранее желаемого момента?		
<input type="checkbox"/> А	почти никогда или крайне редко	0
<input type="checkbox"/> В	меньше чем в половине случаев	1
<input type="checkbox"/> С	примерно в половине случаев	2
<input type="checkbox"/> D	больше чем в половине случаев	3
<input type="checkbox"/> E	почти всегда или всегда	4
3. Как часто у вас эякуляция происходит преждевременно (в самом начале вагинального проникновения)?		
<input type="checkbox"/> А	иногда или редко	0
<input type="checkbox"/> В	меньше чем в половине случаев	1
<input type="checkbox"/> С	примерно в половине случаев	2
<input type="checkbox"/> D	больше чем в половине случаев	3
<input type="checkbox"/> E	почти всегда или всегда	4
4. Длительность полового акта (от проникновения до момента эякуляции)		
<input type="checkbox"/> А	от 7-14 минут и более	0
<input type="checkbox"/> В	от 3 до 6 минут	1
<input type="checkbox"/> С	от 1 до 2 минут	2
<input type="checkbox"/> D	менее 1 минуты	3
<input type="checkbox"/> E	до 30 секунд	4
5. Преждевременная эякуляция возникает только при смене партнерши?		
<input type="checkbox"/> А	возникает очень редко и только при смене партнерши, с постоянной все нормально	0
<input type="checkbox"/> В	иногда возникает при смене партнерши	1
<input type="checkbox"/> С	в половине случаев при смене партнерши	2
<input type="checkbox"/> D	больше чем в половине случаев при смене партнерши	3
<input type="checkbox"/> E	нет, не только, случается даже с постоянной партнершей	4
6. Считаете ли вы, что ваша партнерша удовлетворена сексуальной жизнью		
<input type="checkbox"/> А	да, вполне	0
<input type="checkbox"/> В	больше «да», чем «нет»	1
<input type="checkbox"/> С	примерно в половине случаев	2
<input type="checkbox"/> D	больше «нет», чем «да»	3
<input type="checkbox"/> E	нет	4
7. Испытываете ли вы до или во время полового акта тревогу, беспокойство		
<input type="checkbox"/> А	нет (никогда)	0
<input type="checkbox"/> В	редко, незначительно	1
<input type="checkbox"/> С	бывает, но не всегда	2
<input type="checkbox"/> D	очень часто	3
<input type="checkbox"/> E	всегда	4
8. Беспокоит ли вас то, что эякуляция происходит быстрее, чем вы хотели бы?		
<input type="checkbox"/> А	нет (никогда)	0
<input type="checkbox"/> В	немного беспокоит, иногда	1
<input type="checkbox"/> С	примерно в половине случаев	2
<input type="checkbox"/> D	Очень	3
<input type="checkbox"/> E	чрезвычайно (всегда)	4
		Общий балл =

Рис 1. Исходная русскоязычная версия УИПЭ

версии 21.0 для Windows (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Для описания демографических характеристик респондентов, нами были использованы рутинные методы описательной статистики (среднее, медиана, стандартное отклонение, процентиля, межквартильный размах и т.п.). До проведения статистического анализа проводилось тестирование выборок для определения нормальности распределения (частотные диаграммы, тест Шапиро-Уилка). В зависимости от нормальности распределения для сравнения различных показателей между основной и контрольной группами применялись непараметрический U-тест Манна-Уитни или параметрический t-тест Стьюдента.

Надежность анкеты определялась оценкой внутреннего постоянства (α Кронбаха) и анализом коэффициентов надежности при методе расщепления шкалы надвое (split-half) [12].

Дискриминативная способность анкеты оценивалась при помощи измерения области под кривой (area under curve), образованной при использовании метода ROC-кривых. Для оценки силы отношений использовался коэффициент ранговой корреляции (ρ) Спирмена. Результаты статистического анализа считались достоверными при двустороннем значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Процесс перевода.

Исходная (русскоязычная) версия УИПЭ была переведена на целе-

вой (узбекский) язык двумя специалистами-урологами, носителями узбекского языка, свободно владеющими русским языком. Каждый из переводчиков работал независимо от другого. Переведенные версии анкеты были рассмотрены экспертной комиссией, члены которой были отобраны при помощи случайной выборки из числа сотрудников АО «Республиканский специализированный центр урологии» (РСЦУ), свободно владеющих русским языком. После дискуссии, урегулирования разночтений и необходимой корректуры, обе версии были объединены в единую согласованную версию. Согласованная узбекская версия анкеты была подвергнута процессу обратного перевода на русский язык другим независимым переводчиком, свободно владеющим русским и узбекским языками и не ознакомленным с оригинальной версией анкеты и участников процесса прямого перевода. Разработчиками оригинальной версии УИПЭ и старшим научным консультантом произведены сравнение обратно переведенной и оригинальной русскоязычной версий анкеты и оценка качества перевода. После достижения согласия в ходе дискуссии с участием всех членов научной группы качество перевода признано удовлетворительным. Пилотное исследование «промежуточной» узбекской версии УИПЭ было проведено на целевой популяции мужчин-добровольцев, состоящей из 29 человек, принадлежащих к различным слоям населения, имеющим различный уровень образованности, для которых узбекский язык был родным. В ходе пилотного исследования чле-

нами научной группы произведен опрос мнения участников относительно пунктов анкеты, их замечаний и пожеланий по более ясной формулировке вопросов, вариантов ответов и внешнему виду анкеты. После проведения необходимой корректуры на основании пожеланий участников пилотного тестирования была утверждена окончательная форма узбекской версии УИПЭ.

Группа исследования.

Всего в сравнительном клиническом исследовании узбекской версии УИПЭ принял участие 161 мужчина, из которых 49 (30,4%) заполнили оригинальную, русскоязычную, а 112 (69,6%) – целевую (узбекскую) версии УИПЭ. Средний возраст респондентов (Среднее \pm СО (стандартное отклонение)) составил $41,24 \pm 9,27$ и $39,29 \pm 11,06$ лет для «исходной» и «целевой» групп соответственно, т.е. по отношению к возрасту обе группы были гомогенны ($p = 0,28$). У 31 (63,3%) человека из респондентов «исходной» и 81 (72,3%) из «целевой» групп в ходе дальнейшего обследования было выявлено наличие ПЭ. Эти респонденты были включены в группу «пациентов».

Надежность и валидность исходной и целевой версий УИПЭ.

Внутриклассовый коэффициент корреляции пунктов версий анкеты составил 0,974 (95%ДИ (доверительный интервал): 0,961-0,984) и 0,975 (95%ДИ: 0,967-0,981) для исходной и целевой версий соответственно ($p < 0,001$). Другие показатели надежности также оказались достаточно высокими и были практически идентичны (табл. 1).

Как и предполагалось, сумма баллов УИПЭ, набранных респондентами с подтвержденной ПЭ («Пациенты»), была достоверно выше, чем у респондентов, не имевших ПЭ («Контроль») (рис. 2). Средняя сумма баллов, набранных исследуемыми группами «Контроль» и «Пациенты», заполнивших русскоязычные версии анкеты, достоверно не отличались от

Таблица 1. Показатели надежности исходной и целевой версий анкеты УИПЭ

	Целевая (узбекская) версия (n=112)	Исходная (русская) версия (n=49)
α Кронбаха (95%ДИ)	0,975 (0,967-0,981)	0,974 (0,961-0,984)
Часть 1	0,956	0,949
Часть 2	0,947	0,952
Корреляция между формами	0,945	0,943
Коэффициент Спирмена-Брауна	0,971	0,971
Коэффициент расщепления (Гуттмана)	0,971	0,970

n – количество респондентов; ДИ - доверительный интервал

таковых, набранных респондентами, заполнявших вопросник узбекской версии УИПЭ (рис. 2).

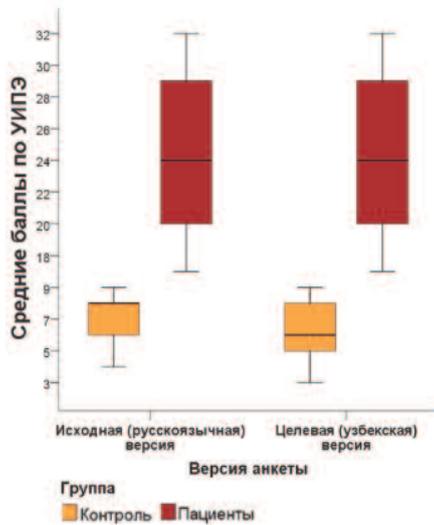


Рис. 2. Сравнение между группами исходной (русскоязычной) и целевой (узбекской) версии анкеты, средних суммарных баллов УИПЭ, набранных респондентами

Результаты анализа методом ROC-кривых, продемонстрировали абсолютную (100%) дискриминативность суммарного балла к наличию ПЭ у опрашиваемых, причем этот показатель был идентичен для исходной и целевой версий анкеты (рис. 3). Более подробные результаты анализа пунктов анкеты, приведены в таблице 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

В Диагностико-статистическом руководстве по психическим расстройствам (4-я исправленная вер-

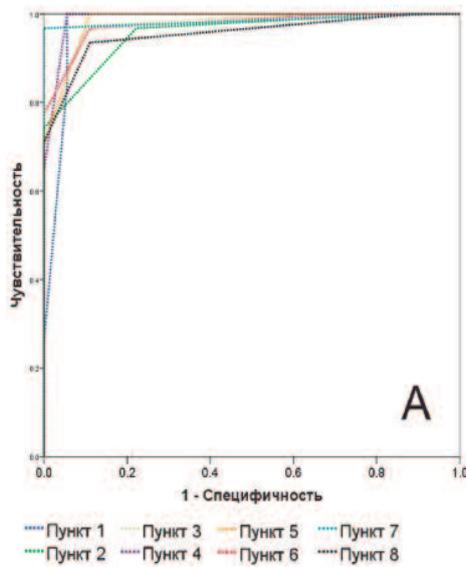


Рис. 3А. Чувствительность пунктов исходной версии анкеты УИПЭ при помощи ROC-кривых.

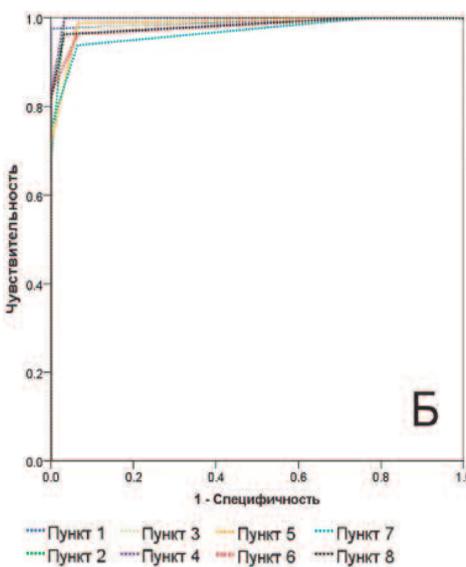


Рис. 3Б. Чувствительность пунктов целевой версии анкеты УИПЭ при помощи ROC-кривых.

сия – DSM-IV-TR) дается такое определение ПЭ: «постоянная или повторяющаяся эякуляция с минимальной сексуальной стимуляцией до, во время или через короткий промежуток времени после вагинального проникновения либо ранее желаемого момента. Специалист должен принять во внимание факторы, влияющие на продолжительность фазы возбуждения, такие как возраст, новый сексуальный партнер, частота сексуальных контактов за последнее время» [13].

Диагностические критерии ПЭ широко варьируют по всему миру. Существуют, к примеру, предложения оценивать интравагинальное латентное время эякуляции (ИЛВЭ) и чувствительность головки полового члена к вибрации и исследование полиморфизма гена-транспортера серотонина у пациентов с пожизненной ПЭ [14]. Однако, два последних метода, несмотря на перспективность, в настоящее время используются, в основном, только в клинических исследованиях, и не подходят для расширенных эпидемиологических исследований. В руководствах Европейской Ассоциации Урологов (EAU), выражается сомнение в необходимости проведения нейрофизиологических, а иногда и рутинных лабораторных тестов (УД-3 (уровень доказательности); СР-С (степень рекомендаций)) [8]. Измерение же только ИЛВЭ для диагностики ПЭ может быть недостаточным из-за возможных широких колебаний, погрешностей и “наложения” между здоровыми мужчинами и теми, кто имеет истинную ПЭ [15, 16]. Тем не менее, самостоятельная оценка ИЛВЭ пациентом, может оказаться ценным критерием, особенно в сочетании с впечатлением пациента об изменениях в ощущениях при оценке ответа на лечение ПЭ [17]. С другой стороны, представители Американской Урологической Ассоциации не считают необходимым наличие таких детальных данных при проведении эпидемиологических исследований и рекомендуют для

Таблица 2. Оценка областей под кривыми секций анкеты УИПЭ; результат анализа ROC-кривых

Пункты анкеты УИПЭ	Исходная версия			Целевая версия		
	ОПК	95% ДИ		ОПК	95% ДИ	
		Нижняя граница	Верхняя граница		Нижняя граница	Верхняя граница
Пункт 1	0,97	0,92	1,00	0,99	0,98	1,00
Пункт 2	0,96	0,91	1,00	0,99	0,98	1,00
Пункт 3	0,99	0,97	1,00	0,98	0,97	1,00
Пункт 4	0,99	0,97	1,00	1,00	0,99	1,00
Пункт 5	0,98	0,96	1,00	0,99	0,97	1,00
Пункт 6	0,98	0,94	1,00	0,98	0,96	1,00
Пункт 7	0,98	0,95	1,00	0,97	0,94	1,00
Пункт 8	0,96	0,90	1,00	0,98	0,96	1,00

ОПК – область под кривой; ДИ – доверительные интервалы

диагностики ПЭ основываться, главным образом, на трех ключевых факторах сексуального анамнеза: 1) жалобах пациента на снижение контроля над эякуляцией; 2) неудовлетворенности пациента (и/или его партнерши) завершением полового акта; и 3) беспокойстве пациента (и/или его партнерши) по поводу возникшей ситуации. Подобные субъективные данные о контроле над эякуляцией, удовлетворенности пациента (и/или его партнерши), качестве жизни и уровне беспокойства или депрессии могут быть также использованы в клинических испытаниях [17]. Примером удачного использования упомянутых данных могут служить два крупных наблюдательных исследования, для проведения которых использовался Профиль Преждевременной Эякуляции (Premature Ejaculation Profile – PEP) [18] – вопросник, содержащий всего четыре пункта. Одно из упомянутых исследований было проведено в США и включало данные обследования 1587 мужчин и их партнерш [16], а другое – в Европейских странах (1115 мужчин) [15]. Также, PEP был эффективно использован при самостоятельной оценке пациентами изменений в их ощущениях в ходе третьей фазы крупного плацебо-контролируемого исследования (1238 обследованных) [19]. Разработчики вопросника сообщили о его высокой надежности и валидности. Однако, будучи эффективно использованным в эпидемиологических исследованиях вопросник изначально не разрабатывался как диагностический инструмент и, несмотря на легкость в использовании, он предназначен для клинических испытаний, но не для рутинного использования в роли диагностического инструмента в ежедневной практике.

Аналогичный вывод о PEP был сделан исследователями Европейской ассоциации урологов (EAU), которые рекомендовали ограниченное использование PEP для количествен-

ной оценки первичной ПЭ и эффективности ее лечения. Литературные данные о применении Китайского Индекса ПЭ (CIRE), обладающего по сообщениям авторов высоким уровнем надежности, чувствительности и специфичности, к сожалению, также ограничены клиническими испытаниями эффективности фармакологических вмешательств [9].

Для диагностики ПЭ руководства EAU рекомендовано к использованию только два инструмента – Диагностический Инструмент для Преждевременной Эякуляции – вопросник, состоящий из 5 вопросов, позволяющий оценить степень контроля, частоту, минимальный уровень стимуляции, дистресс, сложности отношений внутри пары [6] и Арабский Индекс Преждевременной Эякуляции – анкету, состоящую из 7 пунктов, позволяющих оценить сексуальное желание, степень эректильной ригидности для эффективного полового акта, время до эякуляции, степень контроля, степень удовлетворения пациента и партнерши, уровень тревоги или депрессии [7].

Каждый из этих инструментов, по сообщениям авторов, продемонстрировал высокие уровни надежности и валидности, а также дискриминативные возможности [6,7]. Тем не менее, скрупулезный анализ упомянутых инструментов, проведенный членами Международного общества сексуальной медицины, выявил некоторые недостатки, главным из которых является невозможность определения форм ПЭ [9].

Анкета УИПЭ, изначально была разработана на русском языке и продемонстрировала высокие показатели надежности и валидности при клиническом испытании на русскоязычной популяции обследованных мужчин [10]. Основной целью нынешнего исследования стало создание узбекской версии УИПЭ для более широкого применения анкеты в клинической практике для популяции мужчин, для которых узбекский язык является единственно возмож-

ным для адекватного ответа на поставленные вопросы. В результате исследования, была создана узбекская версия УИПЭ, не уступающая по эффективности и дискриминативной способности оригинальной версии, что подтверждает высокое качество перевода.

Переведенная на узбекский язык версия УИПЭ продемонстрировала высокие показатели валидности и надежности в популяции мужчин с наличием и отсутствием ПЭ. Результаты нашего исследования подтверждают отличные психометрические свойства, доступность и информативность переведенной версии УИПЭ. Узбекская версия анкеты, позволяющая выявить пациентов с ПЭ, продемонстрировала также высокие показатели чувствительности и специфичности.

Валидность и надежность узбекской версии УИПЭ соответствуют требованиям, предъявляемым к инструментам самостоятельной оценки субъективных ощущений с точки зрения пациентов и сравнимы с таковыми существующих вопросников. Главным достоинством разработанного нами инструмента является возможность дифференциации врожденной формы ПЭ от приобретенной. Именно благодаря этой способности УИПЭ может также повлиять на выбор терапии в зависимости от формы ПЭ [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Переведенная узбекская версия УИПЭ продемонстрировала высокие уровни надежности и валидности, чувствительности и специфичности к ПЭ, идентичные исходной русскоязычной версии. Основным преимуществом нашей анкеты является её способность разделить пациентов с врожденной и приобретенной формами ПЭ. Таким образом, УИПЭ может быть использована в эпидемиологических и клинических исследованиях среди мужчин, владеющих узбекским языком.

Конфликт интересов: Нет ■

Резюме:

Преждевременная эякуляция (ПЭ) считается одним из самых распространенных нарушений половой сферы, встречающимся примерно у 31% мужского населения. Исходная, русскоязычная версия «Узбекского индекса преждевременной эякуляции (УИПЭ)» была разработана для самостоятельного определения пациентами наличия ПЭ.

Цель исследования. Клинические испытания узбекской версии УИПЭ для оценки ее надежности и валидности по сравнению с оригинальной версией опросника.

Материалы и методы. Перевод и адаптация анкеты УИПЭ на узбекский язык, осуществлялась согласно рекомендациям, разработанным исследовательским институтом Mapi. Всего протестирован 161 респондент. Из них, в клиническом испытании узбекской версии УИПЭ участвовало 112 мужчин в возрасте 39,3±11,1 лет. Для оценки результатов применялись методы описательной статистики, коэффициента α Кронбаха, метод расщепления шкалы. Дискриминативная способность анкеты оценивалась с использованием метода ROC-кривых. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Коэффициент α Кронбаха для переведенной узбекской версии составил 0,97, площадь под кривой при анализе методом ROC-кривых составила 1,00. Надежность, валидность, эффективность и дискриминативные возможности, а также доступность и информативность переведенной версии были идентичны исходной, русскоязычной. Узбекская версия анкеты продемонстрировала также высокие показатели чувствительности и специфичности.

Заклучение. Узбекская версия УИПЭ имеет высокий уровень надежности, валидности, эффективности, идентична исходной русскоязычной версии и может быть использована для эпидемиологических и клинических исследований среди мужчин, владеющих только узбекским языком.

Ключевые слова: преждевременная эякуляция, вопросники, коэффициент α Кронбаха.

Key words: premature ejaculation, questionnaire, Cronbach's alpha.

ЛИТЕРАТУРА

1. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. // JAMA, 1999. Vol. 281, N 6. P. 537-544.
2. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adaikan PG, Becher E, Dean J, Giuliano F, Hellstrom WJ, Giraldi A, Glina S, Incrocci L, Jannini E, McCabe M, Parish S, Rowland D, Segraves RT, Sharlip I, Torres LO. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). // J Sex Med, 2014. Vol. 11, N 6. P. 1392-1422.
3. Rosenberg MT, Sadovsky R. Identification and diagnosis of premature ejaculation. // Int J Clin Pract, 2007. Vol. 61, N 6. P. 903-908.
4. Jern P, Piha J, Santtila P. Validation of three early ejaculation diagnostic tools: a composite measure is accurate and more adequate for diagnosis by updated diagnostic criteria. // PLoS One, 2013. Vol. 8, N 10. P. e77676.
5. Gao J, Zhang X, Su P, Liu J, Xia L, Yang J, Shi K, Tang D, Hao Z, Zhou J, Liang C. Prevalence and factors associated with the complaint of premature ejaculation and the four premature ejaculation syndromes: a large observational study in China. // J Sex Med, 2013. Vol. 10, N 7. P. 1874-1881.
6. Symonds T, Perelman MA, Althof S, Giuliano F, Martin M, May K, Abraham L, Crossland A, Morris M. Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. // Eur Urol, 2007. Vol. 52, N 2. P. 565-573.
7. Arafa M, Shamloul R. Development and evaluation of the Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE). // J Sex Med, 2007. Vol. 4, N 6. P. 1750-1756.
8. European Association of Urology Guideline. EAU Guidelines, edition presented at the 29th EAU Annual Congress, Stockholm. 2014.
9. Althof SE, Abdo CH, Dean J, Hackett G, McCabe M, McMahon CG, Rosen RC, Sadovsky R, Waldinger M, Becher E, Broderick GA, Buvat J, Goldstein I, El-Meliegy AI, Giuliano F, Hellstrom WJ, Incrocci L, Jannini EA, Park K, Parish S, Porst H, Rowland D, Segraves R, Sharlip I, Simonelli C, Tan HM; International Society for Sexual Medicine. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. // J Sex Med, 2010. Vol. 7, N 9. P. 2947-2969.
10. Makhmudov AT, Savakhabov SS, Alidjanov JF, Akilov FA. Novel patient's self-reporting diagnostic tool for premature ejaculation: development and validation. // Қазақстанның Урология Және Нефрологиясы (Журнал урологии и нефрологии Казахстана), 2014. Vol. 3, N 12. P. 37-39.
11. Acquadro C, Conray K, Giroudet C, Mear I. Linguistic Validation Manual for Patient-Reported Outcomes (PRO) Instruments. 2004. // Mapi Research Institute, Lyon, France: Kluwer Academic Publishers. 184.
12. Cronbach LJ. A case study of the split-half reliability coefficient. // J Educ Psychol, 1946. Vol. 37, N 8. P. 473-480.
13. American Psychiatric Association and American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th ed. 2000. // Washington, DC: American Psychiatric Association. xxxvii, 943 p.
14. Janssen PK, Bakker SC, Rethelyi J, Zwinderman AH, Touw DJ, Olivier B, Waldinger MD. Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. // J Sex Med, 2009. Vol. 6, N 1. P. 276-284.
15. Giuliano F, Patrick DL, Porst H, La Pera G, Kokoszka A, Merchant S, Rothman M, Gagnon DD, Polverejan E; 3004 Study Group. Premature ejaculation: results from a five-country European observational study. // Eur Urol, 2008. Vol. 53, N 5. P. 1048-1057.
16. Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, Rosen R, Rowland DL, Ho KF, McNulty P, Rothman M, Jamieson C. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. // J Sex Med, 2005. Vol. 2, N 3. P. 358-367.
17. McMahon CG. Ejaculatory latency vs. patient-reported outcomes (PROs) as study end points in premature ejaculation clinical trials. // Eur Urol, 2007. Vol. 52, N 2. P. 321-323.
18. Patrick DL, Giuliano F, Ho KF, Gagnon DD, McNulty P, Rothman M. The Premature Ejaculation Profile: validation of self-reported outcome measures for research and practice. // BJU Int, 2009. Vol. 103, N 3. P. 358-364.
19. Kaufman JM1, Rosen RC, Mudumbi RV, Tesfaye F, Hashmonay R, Rivas D. Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebo-controlled phase III trial. // BJU Int, 2009. Vol. 103, N 5. P. 651-658.
20. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S, Christ G, Hatzichristou D, Hirsch M, Kimoto Y, Lewis R, McKenna K, MacMahon C, Morales A, Mulcahy J, Padma-Nathan H, Pryor J, de Tejada IS, Shabsigh R, Wagner G. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. // J Sex Med, 2004. Vol. 1, N 1. P. 6-23.

К вопросу о причинах поздней выявляемости больных урогенитальным туберкулезом

Remarks to the reasons of urogenital tuberculosis late detection

*E.V. Kulchavenya,
I.A. Shaderkin, V.A. Krasnov,
S.Yu. Shevchenko,
A.A. Baranchukova,
V.A. Shaderkina*

The aim of the study was to evaluate the knowledge of the physicians from different specialties (urologists, gynecologists, internists, phthisiatricians) in the urogenital tuberculosis. The testing was carried out among the specialists attending the professional education courses in the tuberculosis clinic of NGMU (261 physician) and also among the specialists distantly at the uroweb.ru portal using a specially developed software (14 physicians).

The results are outlined in this article. Nobody answered correctly all questions. Only a fourth of the specialists was aware, that mycobacterium detection is the most effective, when the daily portion of the urine is cultured, ideally – several times during one day. The difficulties have also arisen in the area of clinical and laboratory signs of urotuberculosis. Almost all respondents have found it difficult to answer, which outcomes are typical for renal tuberculosis and which criteria could be used for the recovery.

The difference in the quality of answers was not significant among different specialists: urologists, gynecologists and internists had given the right answers in 59.2%-63.7% of questions; as it was expected phthisiatricians showed the better results and were correct in 77.2% of cases. The insufficient awareness is a ground for the late detection of urotuberculosis at the stage of the severe and irreversible complications. We demonstrate this using the clinical case of the male patient with generalized urogenital tuberculosis, polycavernous tuberculosis of the right kidney followed by renal shrinkage, tuberculous papillitis of the left kidney, tuberculosis of the both ureters, urinary bladder, urethra, prostate. This patient was also diagnosed with the tuberculous epididymitis and tuberculosis of the intestine. The clinical tactic was analyzed in this patients, the mistakes are discussed.

***Е.В. Кульчавеня^{1,2}, И.А. Шадеркин³, В.А. Краснов^{1,2},
С.Ю. Шевченко^{1,2}, А.А. Баранчукова^{1,2}, В.А. Шадеркина³***

¹ФГБУ Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России,

²ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России,

³НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Туберкулез, несмотря на положительные тенденции в диагностике и лечении, достигнутые в последние годы, остаётся во многом нерешённой проблемой. В течение последних 15 лет туберкулез был основной причиной смерти среди взрослых от инфекционных заболеваний, и лишь в 2013 году он уступил лидирующие позиции ВИЧ/СПИД [1]. В 2012 году 8,6 миллионов человек заболели туберкулезом и 1,3 миллиона умерли от этого заболевания. Каждый пятый больной ВИЧ-инфекцией умирает от туберкулеза [2]. Согласно данным ВОЗ, около трети населения земного шара инфицированы *M. tuberculosis* (МБТ), но пока не больны и, соответственно, не контагиозны. Инфицированный человек имеет риск развития туберкулеза не выше 10%, однако, в случае сочетанных заболеваний, таких как сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, состояние после трансплантации внутренних органов, а также при ряде вредных привычек (табакокурение) и хроническом недоедании это риск существенно возрастает [3].

Среди внелегочных форм туберкулеза в начале XXI века 40-56% приходилось на урогенитальный туберкулез (УГТ), однако с 2008 года на лидирующие позиции вышел туберкулез костей и суставов [4-7]. В

Японии с 2000 по 2007 годы было диагностировано 355 случаев УГТ, из них нефротуберкулез – у 242 пациентов, туберкулез мужских половых органов – у 90 [8]. П.И. Степанов [9] с 1984 по 2008 годы обследовал 467 мужчин, больных туберкулезом половых органов мужчин. У 372 (79,7%) пациентов обнаружил туберкулез скротальных органов, туберкулез предстательной железы диагностировал у 398 больных (85,2%), из них у 27 (5,8%) – изолированный [9].

Туберкулез предстательной железы (ПЖ) считается редким заболеванием [10], выявляемым как случайная находка при выполнении оперативного вмешательства на ПЖ [11]. Однако в действительности правильнее будет назвать его редко диагностируемым заболеванием. Подтверждают это положение факты обнаружения туберкулеза ПЖ у каждого третьего больного туберкулезом легких, подвергшего по тем или иным причинам биопсии ПЖ, и у 77% мужчин, умерших от туберкулеза любых локализаций [12-15]. Туберкулез половых органов может привести к фатальным последствиям [16].

Туберкулезу ПЖ посвящено не так много исследований. В конце прошлого века И.С. Камышан и соавт. [17-19] много внимания уделили совершенствованию диагностики и лечения больных тубер-

кулезом ПЖ; авторы считали необходимым выполнять биопсию ПЖ для верификации диагноза. T. Donahue и J. Moul также полагали необходимым в диагностически сложных случаях выполнять биопсию ПЖ, но подчеркивали, что до настоящего времени не существует консенсуса по методике, зонам забора материала и точкам вкола [20].

Урогенитальный туберкулез не имеет патогномичных симптомов, возможность верификации диагноза патоморфологически и бактериологически резко снижена в связи с широким применением в общей практике антимикобактери-

альных препаратов (фторхинолоны, амикацин, рифампицин) [21]. Тем не менее, ведущим в своевременной диагностике является настороженность врача, которая базируется на определенном минимуме знаний.

С целью определения уровня знаний по урогенитальному туберкулезу врачей разных специальностей (урологи, гинекологи, терапевты, фтизиатры) было проведено очное тестирование специалистов, проходивших тематическое усовершенствование на кафедре туберкулеза факультета последипломного образования НГМУ, а также заочное тестирование на сайте uroweb.ru по

специально разработанной программе. Очно был опрошен 261 человек, интерес к интернет-тестированию проявили 14 врачей. Тест включал 33 вопроса с предложенными вариантами ответов (приведен в приложении; правильные ответы выделены жирным).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ни один человек не дал правильные ответы на все вопросы. Пропорция верных ответов в зависимости от специальности приведена в таблице 1. Практически никто не знал, что туберкулез

Таблица 1. Число правильных ответов на вопросы теста

№ вопроса	На сайте (n=14) абс / %	Урологи (n=73) абс / %	Гинекологи (n=54) абс / %	Терапевты (n=42) абс / %	Фтизиатры (n=68) абс / %	Всего (n=251) абс / %
1	8 / 57,1	22/30,1	15/27,8	16/38,1	66/97,1	127/50,6
2	9/64,3	34/46,6	28/51,8	21/50,0	68/100	160/63,7
3	5/35,7	19/26,0	9/16,7	12/28,6	23/33,8	68/27,1
4	11/78,6	52/71,2	22/40,7	17/40,5	32/51,5	134/53,4
5	4/28,6	15/20,5	11/20,4	9/21,4	43/63,2	82/32,7
6	3/21,4	22/30,1	18/33,3	9/21,4	51/75	103/41,0
7	5/35,7	43/58,9	38/70,4	28/66,7	67/98,5	181/72,1
8	8/57,1	39/53,4	30/55,5	31/73,8	57/83,8	165/65,7
9	11/78,6	37/50,7	32/59,3	31/73,8	68/100	179/71,3
10	8/57,1	33/45,2	34/62,9	33/78,6	42/61,8	150/60,0
11	9/64,3	48/65,7	38/70,4	29/61,9	43/63,2	167/66,5
12	8 / 57,1	56/76,7	32/59,3	27/64,3	49/72,0	172/68,5
13	8 / 57,1	41/56,2	33/61,1	28/66,7	52/76,5	162/64,5
14	8 / 57,1	58/79,4	42/77,8	30/71,4	64/94,1	202/80,5
15	8 / 57,1	47/64,4	32/59,2	21/50,0	43/63,8	151/60,2
16	6/42,9	48/65,7	36/66,7	22/52,4	54/79,4	166/66,1
17	9/64,3	60/82,2	36/66,7	22/52,4	27/64,3	181/72,1
18	9/64,3	62/84,9	44/81,5	32/56,2	64/94,1	207/82,5
19	8/57,1	48/63,8	32/59,3	21/50,0	53/77,9	162/64,5
20	7/50,0	43/58,9	31/57,4	23/54,8	54/79,4	158/62,9
21	9/64,3	42/57,5	34/62,9	22/52,4	49/72,1	156/62,1
22	14/100	73/100	45/83,3	36/85,7	58/85,3	220/87,6
23	10/71,4	61/83,6	27/50,0	30/71,4	34/50,0	162/64,5
24	11/78,6	72/98,6	52/96,3	40/95,2	68/100	243/96,8
25	6/42,9	45/61,4	23/42,6	27/64,3	55/80,8	156/62,1
26	14/100	72/98,6	49/90,7	37/88,1	67/98,5	239/95,2
27	11/78,6	69/94,5	50/92,6	35/83,3	56/82,3	221/88,0
28	8/57,1	53/72,6	35/64,8	18/42,8	47/69,1	161/64,1
29	8/57,1	28/38,4	20/37,0	18/42,8	39/57,3	113/45,0
30	12/85,7	66/90,4	42/77,7	29/69,0	54/79,4	203/80,9
31	5/35,7	23/31,5	14/25,9	16/38,1	52/76,5	110/43,8
32	6/42,9	33/45,2	21/38,9	18/42,8	49/72,0	127/50,6
33	14/100	71/97,3	50/92,6	42/100	68/100	243/96,8
итога	278 / 60,2	1531 / 63,7	1055 / 59,2	830 / 59,9	1733 / 77,2	5431 / 65,6

является ведущей причиной смерти от инфекционных заболеваний у взрослых; многие из тех, кто дал правильный ответ на этот вопрос, признались, что справедливо рассудили – раз тесты по туберкулезу, то туберкулез и должен быть правильным ответом.

Только четверть опрошенных знали, что вероятность получения роста МБТ выше, если сеять дневную порцию мочи, оптимально – несколько раз в течение одного дня.

То, что урологи и гинекологи затруднились с определением латентного микробизма, еще можно понять, но незнание этого явления третью фтизиатров вызывает недоумение.

Сомнение у опрашиваемых вызвал вопрос «Возможен ли изолированный туберкулез мочевого пузыря», что свидетельствует о незнании патогенеза уrogenитального туберкулеза, ибо туберкулез верхних и нижних мочевых путей является осложнением туберкулеза почек и, следовательно, всегда вторичен по отношению к нефротуберкулезу.

Сложными оказались вопросы по клиническому проявлению и лабораторным признакам уротуберкулеза; практически все группы участников затруднились с определением исходов туберкулеза почек и критериев его излечения.

Существенной разницы в уровне знаний между группами не выявлено: урологи, гинекологи и терапевты дали правильные ответы в 59,2% – 63,7%. Закономерно лучшую подготовку по этому вопросу продемонстрировали фтизиатры, которые верно ответили в 77,2% случаев.

Недостаточная настороженность ведет к позднему распознаванию уротуберкулеза на стадии развития тяжелых, необратимых инвалидизирующих осложнений, что демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Пациент К., 54 лет, житель республики Саха, поступил в ФГБУ ННИИТ с целью выполнения ре-

конструктивно-восстановительной операции. При поступлении жалобы на наличие мочевых катетеров, калоприемника, общую слабость.

Анамнез заболевания. С 2002 года наблюдался и лечился у уролога по месту жительства по поводу хронического пиелонефрита, цистита. В начале 2012 года диагностированы стриктуры дистальных отделов мочеточников, атрофия правой почки.

01.03.2012 г. в тяжелом состоянии госпитализирован в урологическое отделение больницы, где 15.03.2012 г. по экстренным показаниям в связи с острым гнойным обструктивным левосторонним пиелонефритом выполнена ревизия органов малого таза, двухсторонняя уретерокутанеостомия. Гистологически выявлено хроническое воспаление в стадии обострения с густой лимфоцитарной инфильтрацией.

В послеоперационном периоде развился острый флегмонозный орхоэпидидимит. 30.03.2012 г. выполнено вскрытие абсцесса мошонки справа.

01.10.2012 г. – повторная госпитализация в урологический стационар с диагнозом «Обострение хронического цистита. Сморщенный мочевой пузырь. Стриктуры дистальных отделов обоих мочеточников. Сморщенная правая почка. Единственная функционирующая левая почка. Состояние после уретерокутанеостомии от 15.03.2012 по поводу блока единственной почки. Стриктура уретры. ХПН II ст.»

05.10.2012 г. выполнено вскрытие абсцесса мошонки слева.

23.10.2012 г. – ревизия органов брюшной полости и малого таза, расширяющая кишечная пластика мочевого пузыря (замещение мочевого пузыря фрагментом тонкой кишки).

В послеоперационном периоде – обострение пиелонефрита единственной почки. Проводилась консервативная терапия, бужирование уретры; в связи с неэффективностью –

21.11.2012 г. – наложение троакарной эпицистостомы.

03.12.2012 г. больной выписан из отделения в удовлетворительном состоянии с рекомендациями тренировки мочевого пузыря, повторные курсы бужирования уретры, удаление цистостомы.

27.03.2013 г. – повторная госпитализация с жалобами на полное прекращение мочеиспускание через мочеиспускательный канал. 09.04.2013 – ТУР стриктуры уретры, предстательной железы. Выписан из отделения с цистостомой с рекомендациями смены катетера по мере необходимости.

В мае 2013 года – стационарное лечение по месту жительства по поводу обострения хронического воспалительного процесса мочеполовой системы.

В июле 2013 г. – жалобы на отделяемое в области заднего прохода. Выполнена ирригоскопия, осмотрен проктологом, выставлен диагноз: – «Свищ прямой кишки. Состояние после пластики мочевого пузыря». Рекомендована консервативная терапия.

С 04.2009 г. по 27.09.2013 г. больной находился на стационарном лечении в отделении колопроктологии. При обследовании диагностирован уретропрямокишечный свищ, абсцесс малого таза, перфорация прямой кишки и мочевого пузыря, местный гнойно-фибринозный перитонит.

08.09.2013 г. выполнена передняя резекция прямой, сигмовидной кишки, одноствольная сигмостомия. Уретерокутанеостомия слева.

При гистологическом исследовании интраоперационного материала выявлены эпителиоидноклеточные гранулемы с наличием гигантских клеток типа Пирогова-Ланганса, с фокусами казеозного некроза, окруженные эпителиоидноклеточным валом. *Заключение* – морфологическая картина соответствует колиту *туберкулезной этиологии*.

ДИАГНОЗ: А18.1 Генерализованный мочеполовой туберкулез.

Поликавернозный туберкулез правой почки с исходом в сморщивание, туберкулезный папиллит левой почки. Туберкулез обоих мочеточников, мочевого пузыря, уретры, предстательной железы, двухсторонний туберкулезный эпидидимит. Туберкулез кишечника. Уретерокутанеостомы слева. Нефростомы слева. Цистостомеостомы. ХПН 3. Сигмостома. Осложнения: Декомпенсированная стриктура неоуретероцистоанастомоза слева. Инфицированный уретерогидронефроз единственной функционирующей левой почки. Склероз шейки мочевого пузыря. Протяженная стриктура уретры. Состояние после передней резекции прямой, сигмовидной кишки, одностовольная сигмостомия по поводу абсцесса малого таза, перфорации прямой кишки и мочевого пузыря, осложненные местным неотграниченным гнойно-фибринозным перитонитом. Уретерокутанеостомия слева от 08.09.2013 г. Инфекция мочевыводящих путей, латентное течение. Состояние после нефростомии слева от 18.03.2014 г.

Сопутствующий: Артериальная гипертензия 3, риск 4, ХСН I.

Мультиспиральная томограм-

ма больного К. представлена на рисунке 1.

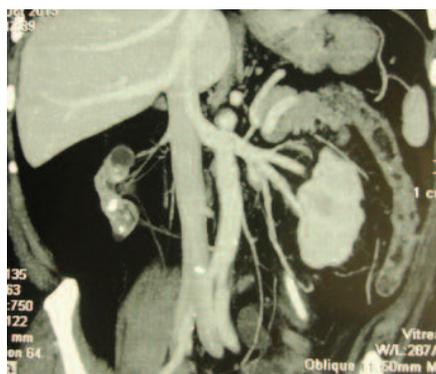


Рис. 1. МСК больного К. Поликавернозный туберкулез правой почки с исходом во вторичное сморщивание

В данном примере в течение многих лет пациент не получал оптимального лечения, о туберкулезе задумались только после формирования свища. Факт, что гистологическое исследование не обнаружило туберкулезное воспаление, отнюдь не исключает туберкулез, ибо специфические гистологические признаки быстро исчезают на фоне терапии фторхинолонами и амикацином – но это отнюдь не означает, что исчезает и туберкулез. У пациента на фоне пиелонефрита возник гнойный орхоэпидидимит – практически в 100% это свидетельствует о туберкулезе.

Пациент не получал ни должного обследования, ни должного лечения, что привело к такому трагическому результату.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туберкулез мочеполовой системы следует признать не редким, а редко диагностируемым заболеванием. У больного с любой инфекцией уrogenитальной системы следует оценивать факторы высокого риска туберкулеза, к которым относят тесный контакт с туберкулезной инфекцией, туберкулез любой локализации, перенесенный ранее или активный в момент обращения, хронические инфекции уrogenитального тракта, склонные к рецидивам, резистентные к стандартной терапии, упорная дизурия, прогрессирующее уменьшение емкости мочевого пузыря, стерильная пиурия, пиурия в трех порциях у больного эпидидимитом, пиоспермия, гемоспермия, пиурия, гематурия, свищи в поясничной области, в промежности, свищи мошонки. Высокая настороженность в отношении туберкулеза врача любого профиля позволит своевременно выявить это заболевание. ■

ТЕСТЫ по теме «Урогенитальные инфекции и ТУБЕРКУЛЁЗ»

1. Самая смертельная инфекция для взрослых в мире:

1. Черная Оспа
2. Холера
3. Чума
4. Грипп (все разновидности)
5. Туберкулез

2. Для человека патогенны:

1. *M. Microti*
2. *M. Tuberculosis*
3. *M. Canetti*
4. *M. Africanum*
5. *M. Bovis*
6. Все виды микобактерий

3. Вероятность роста МБТ в моче больного туберкулезом выше, если сеять:

1. утреннюю мочу
2. суточную мочу
3. дневную порцию
4. не имеет значения

4. Туберкулёз передаётся следующим путём:

1. алиментарным
2. половым
3. контактным
4. трансмиссивным

5. внутриутробным

6. воздушно-капельным

7. возможны все перечисленные

5. Латентный микробизм – это:

1. поствакцинная аллергия
2. отсутствие реакции организма в силу истощения адаптивных возможностей
3. бессимптомное течение туберкулёза
4. отсутствие реакции организма на первоначальное внедрение микобактерий туберкулеза, т.к. она не вырабатывает экзотоксин

6. МБТ внутри клетки защищается путём:

1. встраивания в РНК
2. нарушения синтеза ДНК
3. нарушая проницаемость клеточной мембраны
4. нарушая функцию лизосом

7. МБТ делится:

1. каждые 20 минут
2. 1 раз в час
3. 1 раз в сутки
4. 1 раз в 12-18 часов

8. При туберкулёзе иммунитет:

1. клеточный
2. гуморальный

9. В структуре внелёгочных форм туберкулеза мочеполовой занимает место:

1. первое (на момент опроса; в настоящее время – второе)
2. второе
3. третье
4. четвёртое

10. Туберкулёзом мочеполовой системы чаще болеют

1. мужчины
2. женщины

11. Преимущественно туберкулёз мочеполовой системы

выявляют у лиц в возрасте

1. до 20 лет
2. 20 – 40 лет
3. 40–60 лет
4. старше 60 лет

12. В структуре туберкулёза почек ведущей формой является:

1. туберкулёз паренхимы
2. туберкулёзный папиллит
3. кавернозный туберкулёз
4. поликавернозный нефротуберкулёз

13. При туберкулезе мочеполовой системы процесс первоначально развивается

1. в почках
2. в стенке мочевого пузыря
3. в мочеточнике

14. Основным путем распространения туберкулезной инфекции на мочевую систему является:

1. контактный
2. гематогенный
3. лимфогенный

15. Туберкулезные изменения в почке локализуются преимущественно:

1. в мозговом слое
2. в кортикальном слое паренхимы и периглобулярной зоне
3. в чашечно-лоханочной системе

16. Изолированный туберкулёз мочевого пузыря бывает:

1. да
2. нет

17. Изолированный туберкулёз предстательной железы бывает:

1. да
2. нет

18. Основным методом лечения туберкулёза мочеполовой системы являются:

1. консервативный
2. хирургический

19. Наиболее характерными для туберкулеза мочевой системы клиническими признаками являются:

1. ноющая боль в области поясницы
2. мактрогематурия
3. почечная колика
4. субфебрилитет
5. дизурия

20. Наиболее характерными для туберкулеза мочевой системы лабораторными признаками являются:

1. лейкоцитоз
2. гематурия
3. повышенная СОЭ
4. микобактериурия
5. неспецифическая бактериурия
6. лейкоцитурия

21. К основным методам выявления туберкулеза мочевой системы не относится:

1. рентгенологический
2. микробиологический
3. туберкулиновых проб
4. клинический

22. Среди инструментальных методов исследования наибольшее значение для распознавания туберкулеза мочевого пузыря имеет:

1. ретроградная пиелография
2. цистоскопия
3. внутривенная урография

4. инфузионная урография

5. хромоцистоскопия

6. цистоскопия с биопсией стенки мочевого пузыря

23. При нефротуберкулезе поражается в первую очередь:

1. канальцевый аппарат почки
2. клубочковый

24. Для диагностики туберкулеза мочевой системы особенно у детей и подростков следует учитывать:

1. наличие контакта с больными туберкулезом
2. ранее перенесенный внелёгочный туберкулез
3. текущий туберкулез других локализаций
4. все вышеперечисленные факторы

25. Основным путем выявления туберкулеза мочеполовой системы сегодня является:

1. обследование контактов
2. обращение к врачу
3. систематическая постановка туберкулиновых проб
4. исследование анализа мочи
5. проведение обзорной рентгенографии органов брюшной полости

26. Для выявления больных туберкулезом мочевой системы особое внимание следует обращать на лиц:

1. с опухолью почек
2. с аномалией развития мочевой системы
3. с хроническими воспалительными заболеваниями почек
4. с мочекаменной болезнью
5. с заболеваниями туберкулезом других органов
6. все перечисленное

27. Применение антибиотиков широкого спектра действия при туберкулезе мочеполовой системы показано при:

1. сочетании специфической и неспецифической инфекции мочевой системы
2. наличии клиники пиелонефрита
3. наличии признаков мочекаменной болезни

28. Основными хирургическими методами, применяющимися при лечении туберкулеза мочевых органов, являются:

1. органосохраняющие операции
2. нефрэктомия
3. наложение уретероцистонастомоза

29. Показанием к проведению органосохраняющих операций на почках при туберкулезе мочевой системы не является:

1. множественные полости с упорной пиурией
2. множественные полости с упорной микобактериурией
3. появление микобактерий туберкулеза в моче
4. отсутствие или резкое снижение функции органа

30. Основными противопоказаниями к проведению операций при туберкулезе мочевой системы являются:

1. большая распространенность специфического процесса в обеих почках
2. туберкулез других органов
3. хроническая почечная недостаточность (ХПН)
4. активный туберкулез почек

31. Исходы туберкулеза почек – это:

1. нефролитиаз
2. обызвествление каверн
3. гидронефроз
4. посттуберкулезный пиелонефрит с деформацией чашечно-лоханочной системы
5. все ответы правильные

32. Основными критериями излечения туберкулеза мочевой системы являются:

1. прекращение лейкоцитурии
2. нормализации функциональных показателей почек
3. развитие стеноза мочеточника
4. формирование кальцинатов в паренхиме почек
5. прекращение микобактериурии

33. После завершения основного курса лечения больные туберкулезом мочеполовой системы

1. нуждаются в санаторном лечении
2. санаторное лечение желательно, но не обязательно
3. в санаторном лечении не нуждаются

Резюме:

С целью определения уровня знаний по урогенитальному туберкулезу врачей разных специальностей (урологи, гинекологи, терапевты, фтизиатры) было проведено очное тестирование специалистов, проходивших тематическое усовершенствование на кафедре туберкулеза факультета последипломного образования НГМУ, а также заочное тестирование на сайте igoweb.ru по специально разработанной программе. Очно был опрошен 261 человек, интерес к интернет-тестированию проявили 14 врачей.

Представлены результаты опроса. Ни один человек не дал правильные ответы на все вопросы. Только четверть опрошенных знали, что вероятность получения роста микобактерий туберкулеза (МБТ) выше, если сеять дневную порцию мочи, оптимально – несколько раз в течение одного дня. Сложными оказались вопросы по клиническому проявлению и лабораторным признакам уротуберкулеза; практически все группы участников затруднились с определением исходов туберкулеза почек и критериев его излечения.

Существенной разницы между уровнем знаний между группами не выявлено: урологи, гинекологи и терапевты дали правильные ответы в 59,2% – 63,7%; закономерно лучшую подготовку по этому вопросу продемонстрировали фтизиатры, которые верно ответили в 77,2% случаев.

Недостаточная настроенность ведет к позднему распознаванию уротуберкулеза, на стадии развития тяжелых, необратимых инвалидизирующих осложнений; для демонстрации этого постулата приведено клиническое наблюдение больного генерализованным мочеполовым туберкулезом, поликавернозным туберкулезом правой почки с исходом в сморщивание, туберкулезным папилитом левой почки, туберкулезом обоих мочеточников, мочевого пузыря, уретры, предстательной железы. Также у него диагностирован двусторонний туберкулезный эпидидимит, туберкулез кишечника. Проанализирована тактика ведения этого пациента, установлены ошибки.

Ключевые слова: урогенитальный туберкулез, диагностика, лечение, тесты.

Key words: urogenital tuberculosis, diagnostics, treatment, tests.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Global tuberculosis report, 2013. WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2013// URL: www.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf
- World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. Geneva, Switzerland: WHO, 2013// URL: http://www.who.int/tb/publications/Final_TB_Screening_guidelines.pdf
- WHO. Fact sheet №104, Reviewed March 2014 // URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
- Жукова И.И., Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Брижатюк Е.В., Хомяков В.Т., Осадчий А.В Туберкулез мочеполовой системы сегодня. // Урология. 2013. N 1. С. 13-16.
- Кульчавеня Е.В., Краснов В.А., Скорняков С.Н., Мукамбаев К., Зубань О.Н., Холтобин Д. П. Современные тенденции эпидемической ситуации по внепорокальному туберкулезу. //Туберкулез и болезни лёгких. 2013. N 12. С. 34-38.
- Ревакина О.В., Алексеева Т.В., Мурашкина Г.С., Павленок И.В Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах. Новосибирск, 2013. 89 с.
- Туберкулез в Российской Федерации, 2011 год. Аналитический обзор статистических показателей используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2013. 280 с.
- Nakane K, Yasuda M, Deguchi T, Takahashi S, Tanaka K, Hayami H, Hamasuna R, Yamamoto S, Arakawa S, Matsumoto T. Nationwide survey of urogenital tuberculosis in Japan. // Int J Urol. 2014. Vol. 21, N 11. P. 1171-1177.
- Степанов П.И. Структура поражения половых органов мужчин туберкулезом. // Туберкулез и болезни легких, 2014. N 3. С. 47-53.
- Sánchez Sánchez E, Fernández González I, Ruiz Rubio JL, Herrero Payo A, Romero Cajigal I, Aramburu Gonzalez A, Antonio Moreno J, Berenguer Sánchez A. Transrectal echography in tuberculous prostatitis // Arch Esp Urol. 1994. Vol. 47, N 10. P. 1016-1018.
- Ludwig M, Velcovsky HG, Weidner W. Tuberculous epididymo-orchitis and prostatitis: a case report. // Andrologia. 2008. Vol. 40, N 2. P. 81-83.
- Кульчавеня Е.В., Баранчукова А.А., Щербань М.Н. Биопсия простаты в диагностике туберкулеза предстательной железы. // Современные вопросы урологии, андрологии, репродуктивной медицины: материалы. Новосибирск, 2008. С. 56.
- Камышан И.С. Руководство по туберкулезу урогенитальных органов. Киев, 2003. 212 с.
- Brizhatyuk E., Baranchukova A., Kulchavenya E. Transrectal ultrasound guided biopsies in diagnostics of prostate tuberculosis. // Europ Resp J. 2008. Vol. 32, Suppl. 52. abs. 2446
- Kholtobin D., Kulchavenya E., Brizhatyuk E. Prostate biopsy for diagnosis of prostate tuberculosis. // ERS annual Congress, Amsterdam, 2011. 496 s. P2692.
- Miletic B, Morovic M, Tomic Z, Ticac B. Tuberculous orchiepididymitis and CNS complication. // Aktuelle Urol. 2006. Vol. 37, N 1. P. 67-68.
- Камышан И.С., Бязров С.Т., Погребинский В.И. Туберкулез предстательной железы. // Урология и нефрология. 1986. N 2. С.65-71.
- Камышан И.С., Бязров С.Т., Погребинский В.И. Роль биопсии предстательной железы у больных туберкулезом органов мочеполовой системы. //Урология и нефрология. 1988. N 2. С. 12-15
- Камышан И.С., Бязров С.Т., Погребинский В.И. Химиотерапия больных с туберкулезом предстательной железы. //Урология и нефрология. 1991. N 3. С. 21-25
- Donahue T, Moul J. Diagnostic accuracy of prostate needle biopsy. // Curr Urol Rep. 2002. Vol. 3, N 3. P. 215-221.
- Кульчавеня Е.В., Баранчукова А. А. Классификация, клиническая картина и диагностика туберкулеза мочевой системы. // Медицина и образование в Сибири: эл. ресурс. 2013 N 5. URL: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1143.

Паховый гнойный фуникулит. Обзор клинических наблюдений

The inguinal suppurative funiculitis. Clinical observation review

A. V. Prokhorov

Inguinal suppurative funiculitis (ISF) is a rare disease with unclear etiopathogenesis. In this regard, each case ISF deserves attention and discussion. The 2 cases of ISF, namely the patient aged 42 years with latent urogenital infection and the patient aged 63 years, who underwent radical prostatectomy complicated by septic pelvic lymphocele are described in this article. The ISF proceeded as acute surgical disease inguinal-scrotal region and caused considerable diagnostic difficulties. Probable pathological substrate of the ISF in the presented observations were congenital and reactive funiculopyocele. From a pathogenetic point of view ISF arose as a complication of acute deferentitis, developed on the background of urogenital infection (1st case) and trivial purulent pelvic cellulitis (2nd case). It is assumed that the causative infection from the urethra, accessory sex glands and pelvic tissue has spread to the sheath of the spermatic cord through the lumen of the vas deferens or the fascial case (per canalicular way) and then to a vas deferens in spermatic cord for follow-up (per continuitatem). Diagnosis ISF was conducted using high-resolution ultrasound and MRI of the inguinal canal and scrotum. Final verification of diagnosis was carried out intraoperative and pathological methods. ISF must be differentiated from acute diseases inguinal-scrotal region, and above all, with strangulated inguinal hernia, acute epididymitis and torsion of the testicle. The treatment of the ISF was surgical (revision of the inguinal canal, opening and drainage membranes of the spermatic cord) with a favorable outcome. The various ways of etiopathogenesis, clinical and radiological diagnosis and treatment of the ISF presented in the literature are discussed in this article.

А.В. Прохоров

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 57» Департамента здравоохранения города Москвы, лечебно-диагностическое подразделение № 1

Под термином «фуникулит» подразумевается воспаление оболочек, клетчатки и элементов семенного канатика (семявыносящего протока, кровеносных и лимфатических сосудов, нервов), вызванное банальной или специфической микрофлорой [1, 2]. В настоящее время этот термин стал шире и объединяет многие острые и хронические воспалительные заболевания семенного канатика различной (аутоиммунной, инфекционной, псевдоопухольевой и паразитарной) природы, отличающиеся по клиническим проявлениям, течению и прогнозу [3, 4]. Фуникулит нередко сочетается с воспалением семявыносящего протока (деферентитом) и может быть его осложнением (или наоборот), что вносит путаницу в терминологию этих заболеваний [2].

КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. АКТУАЛЬНОСТЬ

Паховый гнойный фуникулит (ПГФ) относится к редким, недостаточно изученным и малознакомым широкому кругу хирургов, урологов и радиологов заболеваниям. Эта патология впервые была описана N.R. Smith в 1834 г как паховая флегмона неясной этиологии [2]. По данным К. Eddy и соавт., в англоязычной литературе за период с 1933 по 2011 гг. приведено описание лишь 4 случаев ПГФ [5, 6]. Всего же в литературе сообщается о 12 случаях ПГФ у пациентов разных возрастов, преимущественно, среднего и пожилого [2-11].

Этиопатогенез ПГФ остается не-

изученным. ПГФ рассматривается как флегмона или абсцесс семенного канатика [2, 7], как сегментарная инфицированная дилатация пахового отдела семявыносящего протока [8], как гнойный васит (resp., деферентит) [3-6, 9-11]. Предполагается, что ПГФ вызывается аэробной и анаэробной гноеродной флорой, микобактериями туберкулеза, гемофильной палочкой Пфайфера, грибами. В большинстве случаев каузативную микрофлору и источник инфекции на момент клинической манифестации ПГФ идентифицировать не удается, что рассматривается как одна из особенностей этого заболевания [11]. В этой связи даже предложено именовать заболевание как идиопатический ПГФ [2]. Считается, что путь распространения инфекции на оболочки семенного канатика – гематогенный [2-6].

При ПГФ поражается паховый отдел семенного канатика [2-11]. ПГФ встречается в двух клинко-патоморфологических формах (в виде флегмоны и абсцесса семенного канатика), протекает как острое хирургическое заболевание и может быть причиной диагностических ошибок, симулируя ущемленную паховую грыжу, абсцесс передней брюшной стенки или острое заболевание органов мошонки [3-6, 10, 11].

В диагностике ПГФ многими авторами отмечена высокая эффективность компьютерной томографии (КТ), которая в представленных литературных наблюдениях позволила до операции выявить флегмону или абсцесс семенного канатика и исключить другие острые хирургические заболевания, в частности, ущемленную паховую грыжу [5, 6, 8-14].

Лечение ПГФ только хирургическое (путем чрескожной пункции и аспирации абсцесса семенного канатика под ультразвуковой навигацией или путем открытой операции – ревизии и дренировании оболочек семенного канатика – при его флегмоне) [8-10]. При своевременном хирургическом лечении прогноз заболевания благоприятный. Летальный исход на фоне сепсиса наблюдался в 3 (25%) из описанных случаев ПГФ [2].

Прогноз при ПГФ может быть различным и зависит от клинко-патоморфологической формы заболевания, своевременности диагностики и лечения, а также от иммунореактивности организма. У иммунокомпromиссных пациентов ПГФ характеризуется септическим течением и приводит к летальному исходу [2, 5, 6]. У пациентов репродуктивного возраста течение ПГФ может осложниться экскреторной формой бесплодия вследствие развития стриктуры или облитерации семявыносящего протока в исходе воспаления [1, 2].

За 20-летний период (с 1994 по 2014 гг.) в ГБУЗ «Городская клиническая урологическая больница № 47» и ГБУЗ «Городская клиническая больница № 57» Департамента здравоохранения г. Москвы, работающих в режиме неотложной урологической помощи, наблюдались два случая ПГФ, которые вызвали серьезные диагностические трудности. В качестве иллюстрации приводим эти наблюдения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Пациент К., 42 лет в сентябре 2009 года поступил в клинику по неотложным показаниям с направительным диагнозом: острый левосторонний эпидидимоорхит, гидроцеле слева. Предъявляет жалобы на увеличение и болезненность левой паховой области и левой половины мошонки, гипертермию до 38° С с ознобом в течение 1,5 недель, слабость, потливость. Заболел остро. Заболевание связывает с пере-

охлаждением. В анамнезе перенес неоднократные урогенитальные инфекции (гонорейю, трихомониаз), в детстве – орхиэктомию справа по поводу пахового крипторхизма, приведшего к атрофии яичка. Туберкулез, ВИЧ, гепатиты В и С отрицает. Общее состояние средней тяжести, обусловленное воспалительной интоксикацией. Температура тела – 37,5°С. Правильного телосложения, нормального питания. Кожные покровы бледные с землистым оттенком. Со стороны внутренних органов и систем органов патологических отклонений не выявлено. АД – 130/70 мм. рт. ст., пульс – 92 уд./мин. При осмотре отмечено увеличение левой паховой области и левой половины мошонки. Кожа левой паховой области гиперемирована, отечная, местная температура повышена. В проекции левого пахового канала пальпируется овоидной формы тугоэластическое и резко болезненное образование 7х3 см, ограниченное анатомическими границами пахового канала. Окраска кожи мошонки и местная температура не изменены, складки кожи левой половины мошонки несколько сглажены. Левое яичко, придаток и мошоночная часть семенного канатика при пальпации не изменены. Отмечается небольшое скопление жидкости в оболочках левого яичка (гидроцеле). Правое яичко в мошонке не определяется (удалено). Патологических выделений из уретры не отмечено. При пальцевом ректальном исследовании прямая кишка, предстательная железа, семенные пузырьки и ампулярные отделы семявыносящих протоков не изменены. В анализах крови выявлена умеренная анемия (гемоглобин – 108 г/л, эритроциты – 4,0х10⁶), лейкоцитоз до 16х10³, сдвиг формулы крови влево до юных форм, увеличение СОЭ до 43 мм/час. Патологических изменений в анализах мочи не обнаружено. При рентгенографии органов грудной клетки очагово-инфильтративных изменений в легких не выявлено, обнаружено диффузное усиление и деформация легочного рисунка (хронический бронхит «курильщика»). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) в

проекции левого пахового канала выявлено жидкостное неоднородное образование «сигарообразной» формы 9,5х3,5х4,2 см (280 см³), полностью занимающее паховый канал и ограниченное его стенками, оттесняющее кзади элементы семенного канатика (рис. 1, 2, 3, 4). Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ), которая подтвердила данные УЗИ и дополнительно обнаружила высокое

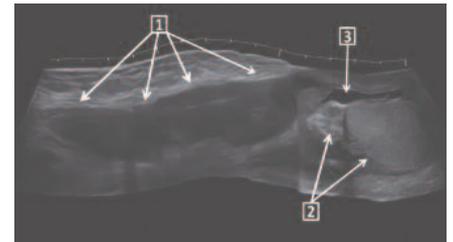


Рис. 1. Случай № 1. Пациент К., 42 года. Панорамная продольная эхограмма левой пахово-мошоночной области. 1- фуникулопиоцеле, занимающее весь паховый канал, 2 – неизмененные яичко и придаток, 3 – небольшое гидроцеле

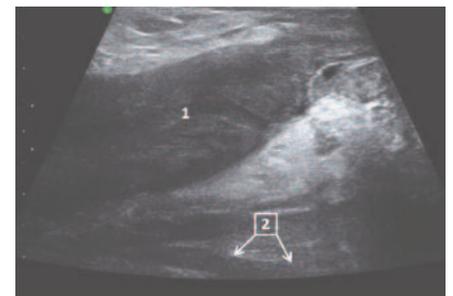


Рис. 2. Тот же пациент. Прицельное УЗИ левой пахово-мошоночной области. 1 – фуникулопиоцеле, 2 – неизменная фуникулярная часть семявыносящего протока

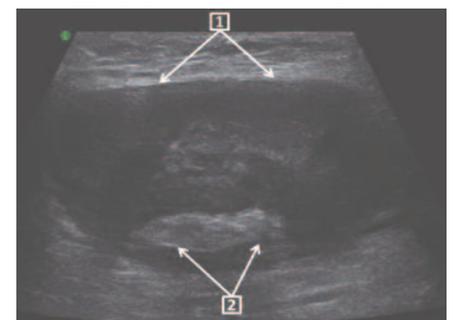


Рис. 3. Тот же пациент. Поперечная эхограмма пахового канала слева в средней трети. 1 – фуникулопиоцеле, 2- элементы измененного семенного канатика

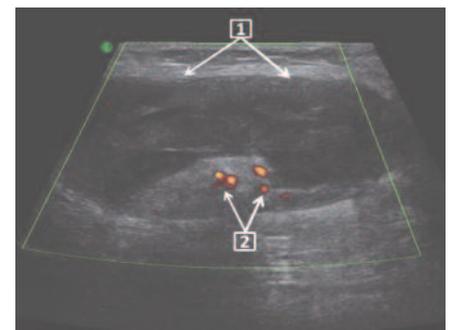


Рис. 4. Тот же пациент. Допплерангиограмма семенного канатика слева в средней трети пахового канала. 1 – фуникулопиоцеле, 2 – сосуды семенного канатика

содержание белка в выпоте левого пахового канала, что свидетельствовало о его гнойном характере (рис. 5, 6). Дифференциальная диагностика проводилась между нагноившейся кистой (как наиболее вероятным диагнозом) и гематомой (как наименее вероятным диагнозом) семенного канатика. При эксплоративной ревизии пахового канала подтвердилось наличие гнойного кистозного образования семенного канатика, которое было вскрыто, иссечено и дренировано. Эвакуировано около 250 мл густого гноя, стенки пахового канала и оболочки семенного канатика были пропитаны гноем, утолщены и уплотнены. В ходе операции было высказано предположение о возможном нагноении врожденного фуникулоцеле. При патогистологическом исследовании выявлена картина диф-

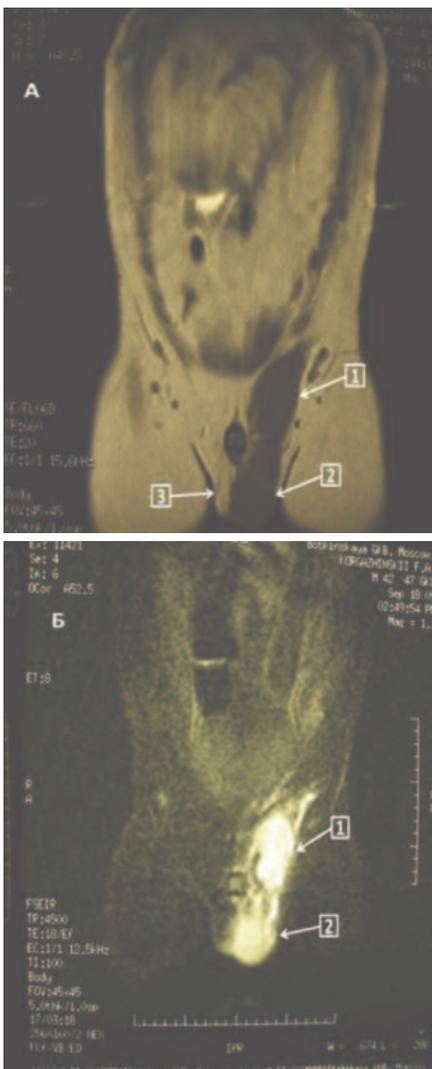


Рис. 5. Тот же пациент. МРТ. Фронтальный срез. А – T1ВИ, Б – T2ВИ. 1 – фуникулопицеле слева, 2 – гидроцеле слева, 3 – правое яичко в мошонке отсутствует (удалено)

фузного гнойного воспаления оболочек и клетчатки семенного канатика. При посеве гнойного содержимого роста флоры обнаружено не было. Исход заболевания – выздоровление.



Рис. 6. Тот же пациент. МРТ. T2ВИ. Аксиальный срез на уровне средней трети пахового канала слева. 1 – фуникулопицеле, 2 – семенной канатик

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Пациент С., 63 лет в августе 2010 года по поводу рака предстательной железы T1N0M0 перенес радикальную простатэктомию. Ранний послеоперационный период осложнился нагноившимся тазовым лимфоцеле объемом 650 мл, которое было дренировано открытым способом. Заживление раны вторичным натяжением. Выписался на 24-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии. Через 1 месяц после выписки поступил в клинику повторно с жалобами на увеличение и болезненность левой паховой области и левой половины мошонки, гипертермию до 38° с ознобом в течение 5 суток. Общее состояние средней тяжести, обусловленное гнойно-воспалительной интоксикацией. В левой паховой области пальпируется неподвижное тугоэластическое и резко болезненное образование



Рис. 7. Случай № 2. Пациент С., 61 год. Асимметричное увеличение правой паховой области и мошонки (стрелка). Гиперемия кожи мошонки и паховой области справа. Правосторонний паховый фуникулит

10x4x3 см, кожа над ним отечна и гиперемирована (рис. 7). Острый эпидидимоорхит и ущемленная паховая грыжа при клинико-эхографическом обследовании были исключены. Предположение о паховом лимфоцеле также было отвергнуто, так как диссекции паховых лимфоузлов при предыдущей операции не проводилось. При УЗИ пахового канала слева выявлено осумкованное скопление неоднородной жидкости в оболочках семенного канатика (рис. 8). Предва-

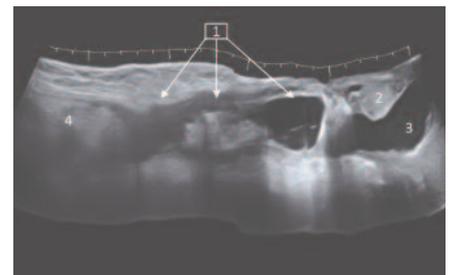


Рис. 8. Тот же пациент. Панорамная продольная эхограмма правой пахово-мошоночной области. 1- фуникулопицеле, симулирующее паховую грыжу, 2 – интактные яичко и придаток, 3 – гидроцеле, 4 – брюшная полость

рительный диагноз: острый паховый фуникулит с развитием реактивного (воспалительного) фуникулопицеле. При ревизии пахового канала и семенного канатика было эвакуировано около 150 мл межоболочечного гнойного экссудата, отмечено утолщение и уплотнение стенок пахового канала и оболочек семенного канатика. Патогистологическое исследование резецированных оболочек семенного канатика обнаружило признаки острого гнойного диффузного воспаления (рис. 9). При посеве содержимого оболочек семенного канатика роста флоры выявлено не было. Исход заболевания – выздо-

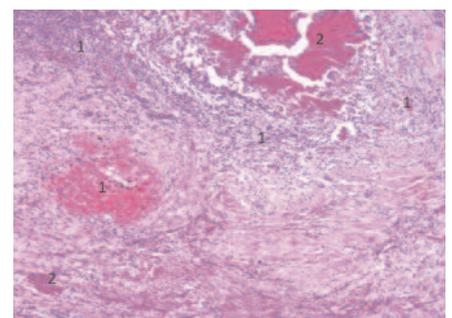


Рис. 9. Тот же пациент. Микропрепарат оболочек семенного канатика. Гематоксилин и эозин. Увеличение: x100. Очаги полиморфноядерной лейкоцитарной и эозинофильной инфильтрации (1) с фокусами кровоизлияний (2). Острый гнойный фуникулит

рвление. Пациент был выписан на 20-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии с зажившей раной. При УЗИ через 2 недели после операции отмечено восстановление структуры семенного канатика и стенок пахового канала (рис. 10).



Рис. 10. Тот же пациент. 14-е сутки после операции – вскрытии и дренировании флегмоны семенного канатика справа. Панорамная продольная эхограмма правой пахово-мошоночной области. Восстановление структуры семенного канатика и пахового канала. 1 – семенной канатик, 2 – яичко, 3 – гидроцеле, 4 – брюшная полость

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления и течение ПГФ в наших наблюдениях не отличались от случаев ПГФ, описанных в литературе [2 – 11]. ПГФ клинически симулировал различные острые заболевания пахово-мошоночной области: начиная от острого гнойного эпидидимоорхита и кончая нагноившейся гематомой семенного канатика. Окончательная верификация заболевания принадлежала интраоперационному и патоморфологическому методам исследования.

Этиопатогенез ПГФ в представленных двух случаях остается не совсем ясным. В 1-ом случае, учитывая наличие в анамнезе аномалий половых органов (крипторхизм), неоднократные урогенитальные инфекции и результаты эксплоративной ревизии пахового канала, в качестве патоморфологического субстрата ПГФ можно предположить нагноение конгенитального фуникулоцеле на фоне латентно протекающего инфекционного деферентита. Как известно, врожденная неполная облитерация влагалищного отростка брюшины (*processus vaginalis peritoneae Halleri*) встречается примерно у 20% детей и может стать причиной развития осложненного нагноением фуникулоцеле [12].

Во 2-ом случае возникновению ПГФ с большей вероятностью пред-

шествовали тазовый гнойный целлюлит и тазовое пиолимфоцеле, возникшие как осложнение радикальной простатэктомии. Известно, что осложнения радикальной простатэктомии встречаются нередко: у каждого 4-го – 5-го пациента [13]. Среди них гнойно-воспалительные заболевания почек, мочевыводящих путей, органов мошонки и тазовой клетчатки занимают первое место, составляя 40 – 60% всех послеоперационных осложнений [13, 14]. При этом наиболее вероятный путь распространения гнойной инфекции из ложа удаленной предстательной железы на оболочки семенного канатика хорошо изучен: по фасциальному футляру семявыносящего протока на оболочки семенного канатика по продолжению – *per continuitatem* с формированием фуниколопиоцеле [15].

В наших наблюдениях отмечена высокая диагностическая эффективность УЗИ высокого разрешения (6 – 16 МГц) и МРТ. УЗИ принадлежала основная роль, оно позволило оценить характер объемного поражения семенного канатика и провести дифференциальную диагностику с острыми хирургическими заболеваниями пахово-мошоночной области. МРТ, по нашему мнению, несколько точнее УЗИ в оценке распространенности поражения семенного канатика, а также при уточнении характера выпота (гной, кровь, лимфа).

Лечение ПГФ было хирургическим: ревизия пахового канала, иссечение и дренирование фуникулопиоцеле. Хирургическое вмешательство выполнялось по неотложным показаниям с диагностической и лечебной целью и с соблюдением принципов гнойной хирургии; в результате лечения оба пациента выздоровели.

ПГФ предлагается дифференцировать, прежде всего, с ущемленной паховой грыжей и острыми заболеваниями органов мошонки (острым эпидидимитом и заворотом яичка), а также с гематомой, тромбозом вен и опухолью семенного канатика, остеомиелитом лобковых костей и симфиза [2-11]. В дифференциальной диагно-

стике ПГФ и острых заболеваний органов мошонки методом выбора является серошкальное УЗИ, дополненное доплерографией; в то время как при разграничении ПГФ и ущемленной паховой грыжи приоритет принадлежит компьютерной томографии (КТ) [5, 6, 8]. Для диагностики опухоли или гематомы семенного канатика эффективным является применение МРТ и высокоразрешающего УЗИ, для остеомиелита тазовых костей – использование тазовой рентгенографии и КТ [2, 5, 6]. В наших наблюдениях применение комплексного лучевого обследования, включающего высокоразрешающее УЗИ (6-16 МГц) и МРТ пахово-мошоночной области, позволило высказаться о характере заболевания семенного канатика и выбрать необходимую тактику лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Паховый гнойный фуникулит является крайне редким заболеванием с неустановленным этиопатогенезом. Одним из вероятных механизмов развития ПГФ является нагноение врожденного фуникулоцеле или развитие приобретенного фуниколопиоцеле на фоне урогенитальной инфекции или тазового гнойного целлюлита. Каузативная инфекция, предположительно из уретры, предстательной железы, семенных пузырьков и тазовой клетчатки, распространяется на оболочки семенного канатика по просвету семявыносящего протока (каналикулярным путем) или по его фасциальному футляру и далее – с семявыносящего протока на семенной канатик – по продолжению (*per continuitatem*). ПГФ протекает как острое хирургическое или урологическое заболевание и вызывает серьезные диагностические трудности. В диагностике ПГФ эффективно применение высокоразрешающего УЗИ и МРТ пахового канала и органов мошонки. Окончательная верификация диагноза осуществляется интраоперационным и патоморфологическим

методами. ПГФ необходимо дифференцировать при помощи лучевых методов с острыми заболеваниями пахово-мошоночной области, и прежде всего,

с ущемленной паховой грыжей, острым эпидидимитом и заворотом яичка. Лечение ПГФ должно быть хирургическим (ревизия пахового канала, вскры-

тие и дренирование оболочек семенного канатика). При своевременной диагностике и лечении прогноз ПГФ является благоприятным. ■

Резюме:

Паховый гнойный фуникулит (ПГФ) относится к редким заболеваниям с неясным этиопатогенезом. В связи с этим каждый случай ПГФ заслуживает внимания и обсуждения. Приводится описание двух наблюдений ПГФ: у пациента 42 лет на фоне латентно протекающей урогенитальной инфекции и у пациента 63 лет, перенесшего радикальную простатэктомию, осложненную развитием тазового гнойного лимфоцеле. ПГФ протекал как острое хирургическое заболевание пахово-мошоночной области и вызвал немалые диагностические трудности. Предполагаемым патоморфологическим субстратом ПГФ явилось фуникулопиоцеле. С патогенетической точки зрения ПГФ возник как осложнение острого деферентита, развившегося на фоне урогенитальной инфекции (первый случай) и банального тазового гнойного целлюлита (второй случай). Предполагается, что каузативная инфекция распространилась из уретры, добавочных половых желез и клетчатки таза на оболочки семенного канатика по просвету семявыносящего протока или его фасциальному футляру (каналикулярным путем) и далее – с семявыносящего протока на семенной канатик – по продолжению (*per continuitatem*). Диагностика ПГФ проводилась при помощи высокоразрешающего ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии пахового канала и органов мошонки, окончательная верификация диагноза – интраоперационным и патоморфологическим методами. ПГФ необходимо дифференцировать с острыми заболеваниями пахово-мошоночной области и, прежде всего, с ущемленной паховой грыжей, острым эпидидимитом и заворотом яичка. Лечение ПГФ было хирургическим (ревизия пахового канала, вскрытие и дренирование оболочек семенного канатика) с благоприятным исходом. Обсуждаются различные пути этиопатогенеза, клиничко-лучевая диагностика и лечение ПГФ, представленные в литературе.

Ключевые слова: *паховый гнойный фуникулит, ультразвуковое исследование высокого разрешения и магнитно-резонансная томография семенного канатика.*

Key words: *inguinal suppurative funiculitis, high-resolution ultrasonography and magnetic resonance imaging of the spermatic cord.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология (руководство). СПб., 1999. С. 62 – 80.
2. Wilensky AO, Samuels SS. Acute deferentitis and funiculitis. // Ann Surg. 1923. Vol. 78, N 6. P. 785 – 794.
3. Bissada NK, Redman JF. Unusual masses in the spermatic cord: report of six cases and review of the literature. // South Med J. 1976. Vol. 69. P. 1410 – 1412.
4. Chan PTK, Schlegel PN. Inflammatory conditions of the male excurrent ductal system. Review. Parts II. // J Androl. 2002. Vol. 23, N 4. P. 461 – 469.
5. Eddy K, Pierce B, Eddy R. Vasitis: clinical and ultrasound confusion with inguinal hernia clarified by computed tomography. // Can Urol Assoc J. 2011. Vol. 5, N 4. P. E74 – E76.
6. Eddy K, Connell D, Goodacre B, Eddy R. Imaging findings prevent unnecessary surgery in vasitis: an under-reported condition mimicking inguinal hernia. // Clin Radiol. 2011. Vol. 66, N 5. P. 475 – 477.
7. Maitra AK. Odd inguinal swelling. // Lancet. 1970. Vol. 1. P. 45.
8. Gomez Herrera JJ., Zabia Galindez E, Carrera Terron R, Borrueal Nacenta S. Dilatacion unilateral completa de conducto deferente como causa de massa inguinal. // Radiologia. 2013. Vol. 55, N 6. P. 533 – 536.
9. Bissada NK, Redman JF, Finkbeiner AE. Unusual inguinal mass secondary to vasitis. // Urology. 1976. Vol. 8. P. 488 – 499.
10. Ryan S.P, Harte PJ. Suppurative inflammation of vas deferens: an unusual groin mass. // Urology. 1988. Vol. 31. P. 245 – 246.
11. Wolbarst AL. The vas deferens, generally unrecognized clinical entity in urogenital disease. // J Urol. 1933. Vol. 29. P. 405 – 412.
12. Garriga V, Serrano A, Marin A, Medrano S, Roson N, Pruna X. US of the tunica vaginalis testis: anatomic relationships and pathologic conditions. // RadioGraphics. 2009. Vol. 29. P. 2017 – 2032.
13. Froehner M, Novotny V, Koch R, Leike S, Twelker L, Wirth MP. Perioperative complications after radical prostatectomy: open versus robot-assisted laparoscopic approach. // Urol. Int. 2013. Vol. 90, N 3. P. 312 – 315.
14. Salomon L, Levrel O, Anastasiadis AG, Saint F, de La Taille A, Cicco A, Vordos D, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC. Outcome and complications of radical prostatectomy in patients with PSA 10 ng/ml: comparison between the retropubic, perineal and laparoscopic approach. // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2002. Vol. 5, N 4. P. 285 – 290.
15. Кованов В.В., Аникина Т.И. Хирургическая анатомия фасций и клетчаточных пространств человека. М.: Медгиз, 1961. С. 169 – 185.

Однотроакарный ретроперитонеоскопический доступ в лечении дивертикула чашечки почки в детском возрасте

Single troakar
retroperitoneoscopic access in
kidney's calyceal diverticulum
treatment in childhood

N.R. Akramov, R.S. Baibikov

Calyceal diverticulum of the kidney diagnosed in children are extremely rare. This pathology can mimic other cystic renal lesion (simple, multiple cysts, polycystic et al.). In this connection, the correct diagnosis is difficult to establish. Handshaking in the study between the cystic cavity and pyelocalyceal system is the key for the diagnosis of calyceal diverticulum. In this report we present a case of treatment of calyceal diverticulum in a child with an initial diagnosis of a ultrasound of simple renal cysts. After confirming expression of the growth of kidney cyst, one year after its detection was performed computed tomography of the kidneys with contrast, which allowed a correct diagnosis and to conduct treatment using endovideosurgical single troakar retroperitoneoscopic access.

Н.Р. Акрамов^{1,2}, Р.С. Байбиков²

¹ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет
Минздрава России, кафедра детской хирургии

²ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ,
урологическое отделение

Дивертикулы чашечки почки представляют собой заполненную жидкостью полость, имеющую связь с чашечно-лоханочной системой. Они бывают как врожденные, так и приобретенные после перенесенной инфекции мочевого тракта, травмы или мочекаменной болезни. Диагностируются дивертикулы чашечки почки у детей достаточно редко [1-6], либо случайно, либо выявляются в процессе обследования пациентов, имеющих клинические симптомы различных урологических заболеваний. В мировой литературе имеется небольшое количество работ, посвященных диагностике и лечению дивертикула чашечки почки у детей и в течение последних 10 лет было опубликовано только 8 работ [1-8], и лишь одна из них – отечественная [1].

Диагностика дивертикул чашечки почки у детей трудна из-за ультразвукового сходства с солитарной кистой почки [2]. При этом следует отметить, что ультразвуковое исследование является основным методом диагностики, однако оно может выявить наличие кисты почек, но не визуализирует его связь с чашечно-лоханочной системой. Хотя в работе Е.Н. Врублевской с соавт. указывается, что весьма информативным и надежным способом дифференциальной диагностики может являться фармако-ультразвуковое исследование с введением диуретиков [1]. Однако в большинстве публикаций отмечается, что

выявить связь между кистозной полостью и чашечно-лоханочной системой можно только при проведении контрастных исследований, таких как рентгеновская компьютерная томография или экскреторная урография, при этом скинтиграфия и магнитно-резонансная томография являются ключевыми методами исследования для установления правильного диагноза [2, 6-9]. Рентгеновская компьютерная томография почек принадлежит к стандартным процедурам обработки изображений у детей из-за лучшей визуализации мочевыводящих путей и схожей или даже сниженной дозы радиации в сравнении с обычной внутривенной урографией [2]. Изображение конечной фазы выведения препарата показывает повышение уровня контрастного вещества или увеличения плотности содержимого дивертикула [9].

Лечение дивертикула чашечки почки у детей составляет еще более сложную проблему, чем диагностика этого заболевания [3, 4]. В большинстве публикаций пациентов с дивертикулами чашечки предлагается вести консервативно. При этом отмечается, что наличие дивертикула почечной чашечки и лоханки могут приводить к таким осложнениям как развитие конкрементов в связи с задержкой мочи в почечном пространстве и рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, осложненных образованием абсцесса [2-4]. Возникновение вышеуказанных осложнений или увеличение размера дивертикула может быть

показанием для хирургического лечения [2].

Цель данной работы – демонстрация первого опыта лечения дивертикула чашечки почки путем выполнения однотроакарной ретроперитонеоскопической фенестрации с дренированием чашечно-лоханочной системы.

В апреле 2015 года в урологическое отделение ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ обратился пациент В., 12 лет с жалобами на периодические боли в верхней части живота в утренние часы. Впервые с этими жалобами родители ребенка обратились к педиатру по месту жительства в 2011 году. Пациенту был установлен клинический диагноз: дискинезия кишечника. Назначено соответствующее лечение. В течение трех лет лечение было не эффективным, в связи с чем пациенту 14 апреля 2014 года было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства. По результатам эхографии почек было выявлено кистозное образование верхнего полюса правой почки, размерами 37,0×31,4 мм в сагитальном срезе и 37,0×30,9 мм во фронтальном срезе (рис. 1).



Рис. 1. Эхограмма пациента В., 11 лет от 14.04.2014. В верхнем полюсе правой почки определяется кистозное образование размерами 37,0 31,4 мм в сагитальном срезе и 37,0 30,9 мм во фронтальном срезе

Детским урологом амбулаторной сети было рекомендовано продолжить динамическое наблюдение с выполнением контрольного ультразвукового исследования через 6 месяцев, которое было проведено через 7 месяцев, 12 ноября 2014 г. По результатам обследования был отмечен незначительный рост кистозной полости до размеров 37,4×32,8 мм в сагитальном срезе и 36,3×35,6 мм во фронтальном срезе (рис. 2).

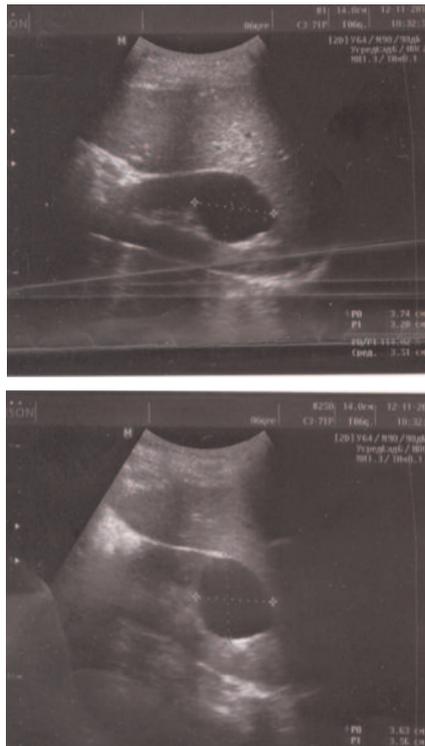


Рис. 2. Эхограмма пациента В., 11 лет от 12.11.2014. В верхнем полюсе правой почки определяется кистозное образование размерами 37,4×32,8 мм в сагитальном срезе и 36,3×35,6 мм во фронтальном срезе

Учитывая наличие роста кисты почки, 28 ноября 2014 г. ребенку была выполнена экскреторная урография, которая была интерпретирована следующим образом: в верхнем полюсе правой почки выявлена солитарная киста, деформирующая чашечно-лоханочную систему почки в виде «раздвигания» верхней и средней групп чашечек. При этом накопление контрастного вещества в кистозной полости за пределами чашечно-лоханочной системы на 15 и 25 минутах с его опорожнением на 60 минуте исследования не отмечено (рис. 3). Через 2 недели после проведения внутривенной урографии была выполнена микционная цисто-

графия, не выявившая каких-либо патологических изменений.

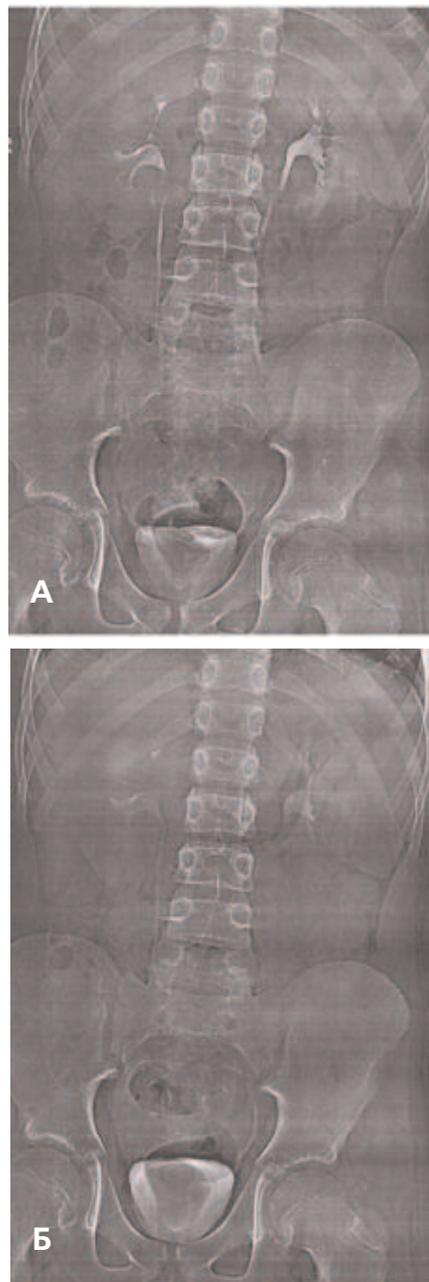


Рис. 3. Экскреторная урограмма пациента В., 11 лет от 28.11.2014. В верхнем полюсе правой почки на 15 (А) и 25 (Б) минутах исследования определяется накопление контрастного вещества за пределами чашечно-лоханочной системы диаметром около 4 см с деформацией последней в виде «раздвигания» верхней и средней групп чашечек

Однако пациенту было рекомендовано обратиться на прием к детскому урологу-андрологу в консультативную поликлинику ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ. 26 марта 2015 года ребенку было проведено ультразвуковое исследование, констатирующее продолжающийся рост соли-

тарной кисты верхнего полюса правой почки до размеров 47,6×35,6 мм в сагитальном срезе (рис. 4). При этом, проведенное ультразвуковое исследование с диуретической нагрузкой не показало изменений в размерах кистозной полости.



Рис. 4. Эхограмма пациента В., 12 лет от 26.03.2015. В верхнем полюсе правой почки определяется кистозное образование размерами 47,6 35,6 мм в сагитальном срезе

Учитывая клиническую картину с наличием болевого синдрома и интенсивного роста кисты правой почки ребенку было рекомендовано проведение рентгеновской компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства с пероральным и внутривенным контрастированием, которая была выполнена 30 апреля 2015 года (рис. 5). В заключении исследования было указано: солитарная киста (дивертикул?) верхнего полюса правой почки размерами 38×40×50 мм, накапливающая контрастное вещество.

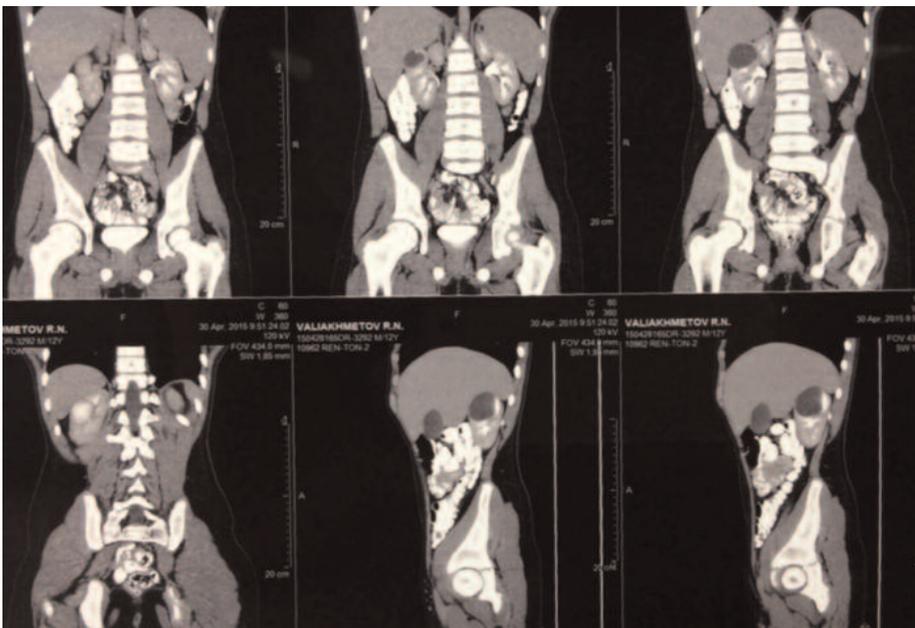


Рисунок 5. Компьютерная томограмма пациента В., 12 лет от 30.04.2015. В верхнем полюсе правой почки определяется кистозное образование, накапливающее контрастное вещество, максимальными размерами 38×40×50 мм

Лишь на клиническом разборе пациенту был установлен диагноз: дивертикул чашечки верхнего полюса правой почки. Родителям пациента было предложено хирургическое лечение ребенка с использованием однотроакарного ретроперитонеоскопического доступа.

6 мая 2015 года была выполнена хирургическая операция – однотроакарная ретроперитонеоскопическая фенестрация дивертикула чашечки верхнего полюса правой почки. При проведении операции использовали скальпель №11, безопасный троакар 5,5 мм, лапароскоп 5 мм 0° с рабочим каналом 3,5 мм, диссектор Мерилэнд диаметром, лапароскопические ножницы диаметром, отсос для лапароскопических операций, каждый диаметром 3 мм длиной 32 см, катетер Нелатона №8Ch, цистоскоп 9,5Ch, ригидный мочеточниковый катетер №4Ch, мочеточниковый стент double pig tail 4,7 Ch. В начале операции была проведена уретроцистоскопия с установкой ригидного мочеточникового катетера №4Ch в лоханку правой почки. Затем пациента уложили на операционном столе в положении лежа на боку, противоположном зоне хирургического интереса. Разрез кожи для установки порта длиной 7 мм провели по средней подмышечной линии между XI и XII ребром отступая 0,5 см от условной линии соединя-

щей ребра (рис. 6А). После установки троакара 5,5 мм в указанной области в забрюшинном пространстве создали давление 12 мм рт.ст. Затем ввели лапароскоп с рабочим каналом, при помощи которого провели ревизию забрюшинного пространства. Поверхность почки отделили от забрюшинной клетчатки с использованием диссектора Мерилэнд и ножниц диаметром 3 мм, которые вводили в рабочий канал лапароскопа. После обнаружения дивертикула чашечки, дальнейшее выделение почки прекратили (рис. 6Б).

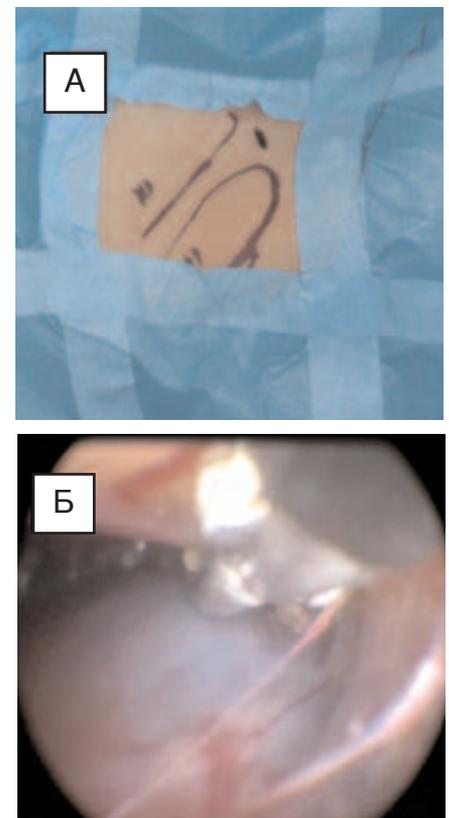


Рис. 6. Пациент В., 12 лет: А – указано место хирургического доступа при выполнении однотроакарной ретроперитонеоскопической фенестрации дивертикула чашечки почки; Б – обнаружен дивертикул чашечки правой почки (характерная голубоватая окраска стенки кистозного образования почки)

При помощи ножниц, отступая 3 мм от «здоровой» паренхимы почки произвели вскрытие дивертикула в наиболее тонком месте. Содержимое дивертикула удалили с помощью отсоса. Далее ножницами, введенными в рабочий канал лапароскопа, полностью иссекли стенку кисты отступая около 3 мм от края «здоровой» паренхимы почки. Иссеченную стенку кисты направили на патогистологическое

исследование. Затем произвели осмотр внутренней выстилки дивертикула, при этом был выявлен участок подозрительный на сообщение дивертикула с чашечно-лоханочной системой почки (рис. 7А). Далее в мочеточниковый катетер, установленный в начале операции был введен индигокармин в объеме 1 мл, который стал поступать из этого участка (рис. 7Б).

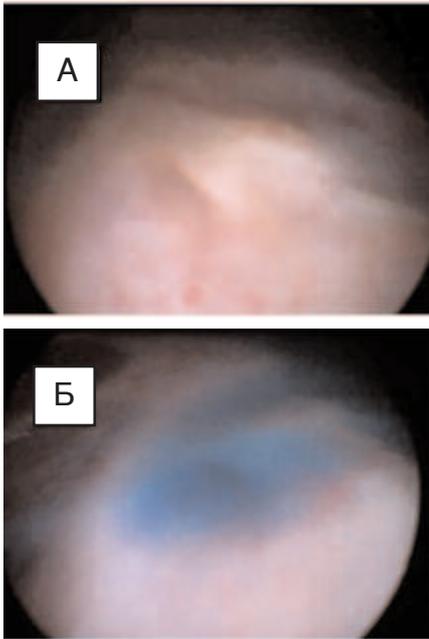


Рис. 7. Пациент В., 12 лет: А – участок стенки (в центре), подозрительный на сообщение дивертикула чашечки с чашечно-лоханочной системой почки; Б – поступление индигокармина в полость дивертикула через сообщение между чашечно-лоханочной системой почки и дивертикулом чашечки

Учитывая маленькие размеры сообщения (менее 1 мм в диаметре) L-образным диссектором сообщение было пережато и в режиме монополярной коагуляции произведена диатермия данного участка дивертикула (рис. 8А). Затем прикосновением изогнутой части браншей L-образного диссектора к выстилке дивертикула обработана оставшаяся часть полости. Перед завершением процедуры было проведено контрольное введение индигокармина в объеме 3 мл в мочеточниковый катетер – контрастное вещество из чашечно-лоханочной системы через сообщение не поступало (рис. 8Б).

Ретроперитонеоскопическую часть операции завершили десуфля-

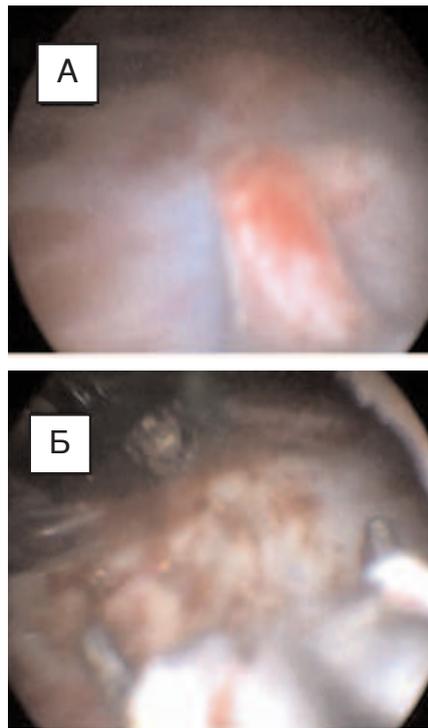


Рис. 8. Пациент В., 12 лет: А – сообщение между дивертикулом чашечки и чашечно-лоханочной системой правой почки зажато между браншей L-образного диссектора; Б – вид полости дивертикула после обработки во время контрольного введения индигокармина в чашечно-лоханочную систему – контрастное вещество в полость дивертикула не поступает

цией воздуха из забрюшинного пространства и установкой в полость дивертикула катетера Нелатона №8 Ch (рис. 9А), который фиксировали к коже при помощи лейкопластыря. Швы на операционную рану не накладывали, а дренирующий катетер фиксировали при помощи лейкопластыря (рис. 9Б).

При окончании операции мочеточниковый катетер был удален и при помощи цистоскопа в лоханку правой почки установлен мочеточниковый стент double pig tail 4,7Ch, а в мочевой пузырь установлен катетер Фолей №10Ch. Продолжительность операции составила 60 минут, кровопотеря была менее 5 мл. На вторые сутки после операции пациент начал самостоятельно передвигаться, отменены анальгетики. В течение первых двух суток из дренажа поступало соответственно 28 и 20 мл раневого отделяемого в сутки. С третьих суток отделяемое стало уменьшаться (12 мл) и к пятым суткам послеоперационного наблюдения выделение трансудата из дивертикула чашечки прекратилось.

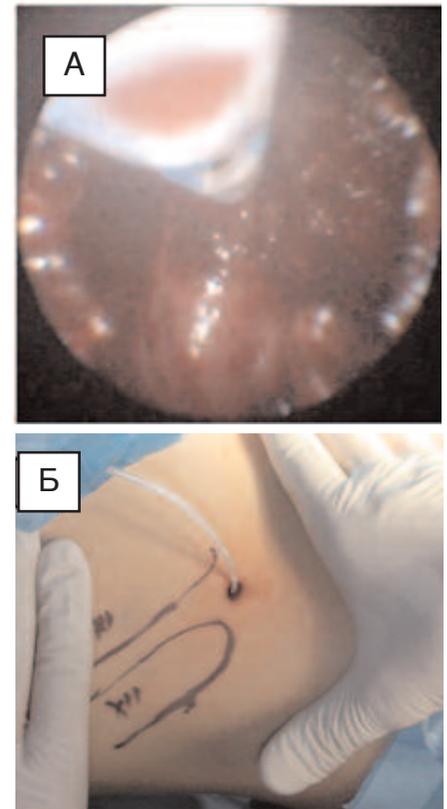


Рис. 9. Пациент В., 12 лет: А – интраоперационная установка в полость дивертикула катетера Нелатона №8 Ch; Б – внешний вид послеоперационной раны с установленным дренирующим катетером Нелатона №8 Ch

На контрольной обзорной урограмме на 6-е сутки после операции визуализирован мочеточниковый стент, дренирующий лоханку правой почки в мочевой пузырь (рис. 10А). В связи с полученными данными,

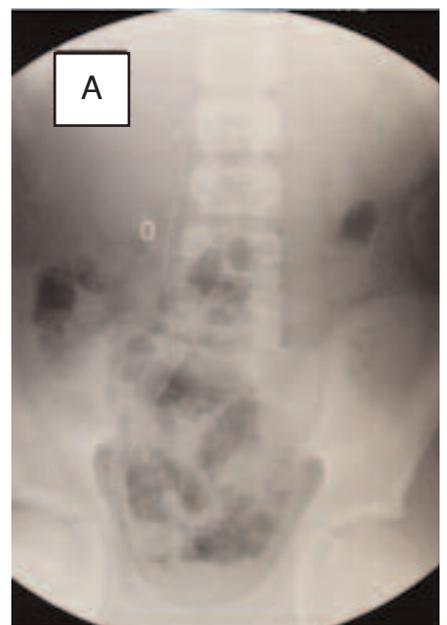


Рис. 10А. Пациент В., 12 лет: А – обзорная рентгенография органов брюшной полости (визуализируется мочеточниковый стент, дренирующий лоханку правой почки в мочевой пузырь);

дренирующий дивертикул катетер №8Ch был удален. Катетер Фолей удален из мочевого пузыря на 7-е сутки после операции, после чего пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара (рис. 10Б).

Таким образом, в отличие от предложенных ранее методов хирургического лечения дивертикулов чашечек почек, описанный способ одностроакарной ретроперитонеоскопической фенестрации дивертикула чашечки почки выполняется через один хирургический доступ длиной 8 мм, по эффективности сходен с открытыми и многопортовыми ретроперитонеоскопическими доступами и превосходит пункционный метод. А по травмирующему воздействию на организм, косметическому эффекту и длительности реабилитационного периода лучше в

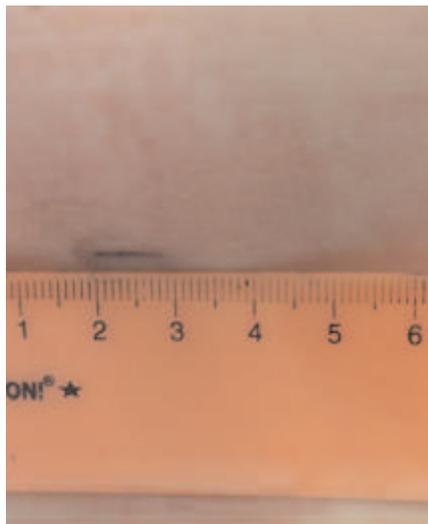


Рис. 10 Б. Пациент В., 12 лет:
Б – вид послеоперационной раны на 7-ые сутки после операции (длина разреза 8 мм)

сравнении с открытыми и многопортовыми ретроперитонеоскопическими доступами, и сопоставим с пункционными методиками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В случае обнаружения кистозного образования в почке ребенка, дифференциальная диагностика должна включать в частности: простую кисту, дивертикул чашечки и первые проявления аутосомно-доминантного поликистоза почек, для чего необходимо контрастное исследование в виде рентгеновской компьютерной томографии.

2. Ведение дивертикула чашечки у детей включает в себя ультразвукографическое наблюдение, консервативное лечение и реже требует хирургического вмешательства.

3. Способ одностроакарной ретроперитонеоскопической фенестрации дивертикула чашечки почки с дренированием чашечно-лоханочной системы может являться операцией выбора у детей с данной патологией. ■

Резюме:

Дивертикул чашечки почки у детей диагностируется крайне редко. Данная патология может имитировать другие кистозные поражения почек (солитарные, множественные кисты, поликистоз и др.). В связи с чем правильный диагноз бывает трудно установить. Подтверждение связи при исследовании между кистозной полостью и чашечно-лоханочной системой является ключевым для диагностики дивертикула чашечки. В этом сообщении мы представляем случай лечения дивертикула чашечки у ребенка, с начальной ультразвуковой диагностикой простой почечной кисты.

После подтверждения выраженного роста кистозной полости почки через один год после ее выявления была проведена рентгеновская компьютерная томография почек с контрастированием, которая позволила установить правильный диагноз и провести эндовидеохирургическое лечение с использованием одностроакарного ретроперитонеоскопического доступа.

Ключевые слова: кистозные заболевания почек, дивертикул чашечки, дети.

Key words: cystic kidney disease, calyceal diverticulum, children.

ЛИТЕРАТУРА

1. Врублевская Е.Н., Коварский С.Л., Врублевский С.Г. Хирургическое лечение дивертикула почечной чашечки у девочки 5 лет. // Детская хирургия. 2010. N1. С. 51-53.
2. Bombiński P, Warchoł S, Brzewski M, Biejat A, Dudek-Warchoł T, Krzemię G, Szmigielska A, Toth K. Calyceal diverticulum of the kidney – diagnostic imaging dilemma in pediatric patients – case report. // Pol J Radiol. 2015. Vol. 80. P. 27-30.
3. Casale P, Grady RW, Feng WC, Joyner BD, Mitchell ME. The pediatric calyceal diverticulum: diagnosis and laparoscopic management. // J Endourol. 2004. Vol. 18, N 7. P. 668-671.
4. Estrada CR, Datta S, Schneck FX, Bauer SB, Peters CA, Retik AB. Calyceal diverticula in children: natural history and management. // J Urol. 2009. Vol. 181, N 3. P. 1306-1311.
5. Karmazyn B, Kaefler M, Jennings SG, Nirmala R, Raske ME. Calyceal diverticulum in pediatric patients: the spectrum of imaging findings. // Pediatr Radiol. 2011. Vol. 41, N 11. P. 1369-1373.
6. Kavukcu S, Cakmakci H, Babayigit A. Diagnosis of calyceal diverticulum in two pediatric patients: a comparison of sonography, CT, and urography. // J Clin Ultrasound. 2003. Vol. 31, N 4. P. 218-221.
7. Marietti S, Woldrich J, Durbin J, Sparks S, Kaplan G, Chiang G. Urologic findings on computed tomography of the abdomen and pelvis in a pediatric population. // J Pediatr Urol. 2013. Vol. 9, N 5. P. 609-612.
8. Surendrababu NR, Govil S. Diagnostic dilemma: calyceal diverticulum vs. complicated cyst. // Indian J Med Sci. 2005. Vol. 59, N 9. P. 403-405.
9. Stunell H, McNeill G, Browne RF, Grainger R, Torreggiani WC. The imaging appearances of calyceal diverticula complicated by uroliathasis. // Br J Radiol. 2010. Vol. 83, N 994. P. 888-894.

Результаты применения современных малоинвазивных технологий в лечении пролапса тазовых органов у женщин

The clinical outcomes of the modern minimally invasive technologies in the treatment of the female pelvic organ prolaps

*O.B. Loran, A.V. Seregin,
Z.A. Dovlatov*

Objectives. The aim of the study was to evaluate the clinical outcomes, complications and quality of life issues after the surgical treatment of pelvic organ prolapse (POP) with the use of the modern minimally invasive techniques.

Materials and methods. Clinical outcomes were assessed in 376 female patients with POP treated using “Prolift” (total, anterior, posterior) and “Prolift+M” (total, anterior, posterior). POP severity was assessed quantitatively using POP-Q. Quality of life was assessed using PFIQ-7. Median follow-up was 52 months (range 6-110 months).

Results. Intra- and early postoperative complications occurred in 6.4%, 5.8% and 5.7% of Prolift (Prolift+M) total, Prolift (Prolift+M) anterior and Prolift (Prolift+M) posterior cases, correspondingly. Quality of life was significantly better by the end of first month after the operation and was at the highest point at month 6 without further deterioration. Late complications were detected in 8.5% of cases with recurrence in 3.7% of patients. In general, improvement was detected for all POP-Q single parameters. Overall efficacy for POP correction (96,3%) and complication rate in our clinic are among the best in the world.

Conclusions. Based on the big volume of operations and long follow-up data we were able to show the high rate of POP full correction in female patients with the use of mesh transplants. One of the necessary prerequisites for such a success – implementation of these operations in the high volume clinical center.

О.Б. Лоран¹, А.В. Серегин^{1,2}, З.А. Довлатов²

¹ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, кафедра урологии и хирургической андрологии

²Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы

Пролапс тазовых органов (ПТО) определяется как опущение, протрузия или выпячивание одного или несколько органов таза (матка, свод влагалища, мочевого пузыря, толстая кишка, прямая кишка) во влагалище (снаружи или внутрь) [1].

Общепризнано, что у 50% женщин развивается ПТО, но лишь 10-20% из них обращаются за медицинской помощью по этому поводу [2]. По литературным данным частота ПТО различных стадий и типов составляет от 3% до 94% в зависимости от использованного способа определения заболевания и популяционной выборки [3, 4].

Подходы к лечению ПТО подразделяют на консервативные и оперативные методы. К консервативным методам относят следующие опции: активное наблюдение (или выжидательная тактика), изменение образа жизни, тренинг мышц тазового дна и использование пессариев. Консервативные подходы могут быть достаточно успешно использованы только на начальных стадиях заболевания [5]. Таким образом, основным вариантом коррекции ПТО у женщин в настоящее время остается оперативное лечение. Мировая литература насчитывает большое количество различных методик оперативного лечения ПТО, среди которых на современном этапе одно из ведущих мест занимает использование различных синтетических имплантов [6]. С учетом большого

опыта применения последних для коррекции ПТО проведено настоящее исследование, целью которого являлось изучение частоты и структуры интра- и послеоперационных осложнений малоинвазивных оперативных вмешательств, а также качества жизни прооперированных пациенток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе 41 урологического отделения городской клинической больницы им. С.П. Боткина г. Москвы в период с 2004 по 2014 годы проведено обследование и лечение 376 пациенток, имеющих пролапс тазовых органов II-IV стадии по классификации POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification).

У всех пациенток проводили следующее обследование: изучение жалоб и анамнеза, исследование общего и гинекологического статуса, определение индекса массы тела, оценка качества жизни, лабораторные исследования, комплексное уродинамическое исследование и функциональное исследование состояния мышц тазового дна, УЗИ органов малого таза и почек. Для выявления нарушения мочеиспускания проводили функциональные пробы (прием Вальсальва, кашлевая проба). Оценка гинекологического статуса включала осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки при помощи зеркал, бимануальное влагалищно-абдоминальное исследование, исследование мышц тазового

дна и их тонуса. При влагалищном исследовании изучали степень изменений всех этажей тазового дна: позицию мочевого пузыря и прямой кишки, наличие цисто- и ректоцеле, степень дислокации уретровезикального сегмента, состояние слизистой влагалища.

Для оценки степени пролапса тазовых органов использовали систему количественной оценки по классификации POP-Q (рис. 1).

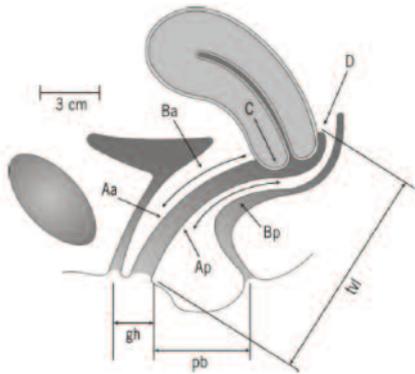


Рис. 1. Система POP-Q: Aa и Ba – дистальная и проксимальная части передней стенки влагалища; Ap и Bp – дистальная и проксимальная части задней стенки влагалища; C – шейка матки; D – задний свод влагалища; gh – генитальная щель; pb – сухожильный центр промежности; tvl – общая длина влагалища

В соответствии с данной классификацией оценивали расположение определенных 6 точек на стенках влагалища и шейки матки относительно плоскости гименального кольца (в сантиметрах). Исследования выполняли при натуживании пациентки. Положение точек, расположенных выше плоскости гимена, обозначали со знаком «минус», ниже гимена – со знаком «плюс». Всем структурам, находившимся на уровне гимена, присваивали нулевую позицию. При этом использованы следующие условные обозначения: Aa – точка на передней стенке влагалища, располагающаяся на 3 см проксимальнее кольца гимена; приблизительно соответствует расположению уретро-везикального сегмента – видимый выступ (-3 см – отсутствие пролапса, +3 см – полный генитальный пролапс); Ba – наиболее низко расположенная точка на передней стенке влагалища между точками Aa и C или куполом влагалища после гистерэктомии (-3см – отсутствие

пролапса; положительное значение, равное длине влагалища – полное выпадение купола влагалища после гистерэктомии); Ap – точка по середине задней стенки влагалища, расположенная на 3 см проксимальнее входа во влагалище (по отношению к половой щели (входа во влага-

лице), эта локализация может варьировать от -3 до +3); Bp – наиболее удаленная от входа во влагалище точка на задней стенке влагалища, расположенная между точками Ap и точкой D (-3 – отсутствие пролапса; положительное значение, равное длине влагалища – полный пролапс)

Таблица 1. Классификация пролапса тазовых органов по POP-Q

Стадия	Признаки
0	Нет пролапса. Точки Aa, Ap, Ba, Bp – все -3 см, C и D – $\geq [tvl - 2]$ см.
I	Наиболее дистальная часть пролапса > 1 см над уровнем гимена (< -1 см).
II	Наиболее дистальная часть пролапса ≤ 1 см проксимальнее или распространяется на 1 см через плоскость гимена (≥ -1 см, но $\leq +1$ см).
III	Наиболее дистальная часть пролапса > 1 см дистальнее гимена, при этом tvl уменьшается не более чем на 2 см (нет полного вагинального выворота) (> +1см, но < + [tvl-2]см).
IV	Полный выворот влагалища ($\geq + [Tvl - 2]$ см)

Таблица 2. Вопросник PFIQ-7 (Pelvic Floor Impact Questionnaire)

Некоторые женщины считают, что симптомы, связанные с мочевым пузырем, кишечником или вагинальные симптомы нарушают их повседневную жизнь, взаимоотношения и чувства. В каждом вопросе поставьте «X» напротив наиболее подходящего ответа, описывающего указанные симптомы в течение последних 3 месяцев. Пожалуйста, убедитесь, что Вы поставили отметки во всех 3 колонках напротив каждого вопроса.

Как часто симптомы связанные с → Влияют на Вашу (Ваши): ↓	Мочевым пузырем или мочой	Кишечником или прямой кишкой	Выпадением матки или провисанием дна таза
1. Способность выполнять домашнюю работу (готовить пищу, убирать дом, стирать)?	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто
2. Способность ходить, плавать или выполнять физические упражнения?	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто
3. Способность посещать кинотеатры, концерты?	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто
4. Способность ездить на машине, автобусе более 30 мин от дома	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто
5. Участие в общественных мероприятиях вне дома	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто
6. Эмоциональное благополучие (нервозность, депрессия и т.д.)?	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто
7. Ощущение неудовлетворенности?	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто	<input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Редко <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Очень часто

Ответы расценивают по следующей бальной шкале:

Никогда – 0; Редко – 1; Часто – 2; Очень часто – 3.

Шкалы вопросов Urinary Impact Questionnaire (UIQ-7) – сумма баллов по 7 вопросам в колонке «Мочевой пузырь или моча»; Colorectal-Anal Impact Questionnaire (CRAQ-7) – сумма баллов по 7 вопросам в колонке «Кишечник или прямая кишка»; Pelvic Organ Prolapse Impact Questionnaire (POP-IQ-7) – сумма баллов по 7 вопросам в колонке «Выпадение матки или провисание дна таза».

Необходимо подсчитать среднее арифметическое по вопросам соответствующих шкал (разброс значений от 0 до 3), затем умножить это число на 100 и разделить на 3, чтобы получить значение от 0 до 100. Отсутствующие ответы расцениваются как среднее арифметическое для данного вопросника. Суммарное значение PFIQ-7 – сложите значение 3-х вопросников (разброс показателей составляет 0-300 баллов).

Таблица 3. Показатели предоперационного обследования пациенток с ПТО

Показатель	Медиана [Интерквартильный размах]
Возраст, годы	64 [52-72]
Индекс массы, кг/м ²	27,5 [24,1-30,6]
Количество влагалищных родов	2 [1-3]
Длительность заболевания, годы	8,5 [6,2-10,4]
Анкета PFIQ-7, балл	257 [225-286]
Параметры измерений по системе POP-Q:	Медиана [Интерквартильный размах]
Aa, см	1,4 [1,0-1,8]
Ba, см	1,8 [1,3-2,4]
Ap, см	-0,6 [(-0,9) - (-0,2)]
Bp, см	-0,2 [(-0,5) - (0,1)]
C, см	-1,1 [(-1,6) - (-0,5)]
D, см	-1,8 [(-2,4) - (-1,3)]
tvI, см	7,3 [6,1-8,5]
gh, см	3,8 [3,1-4,5]
pb, см	2,4 [2,1-2,8]
	Количество (%) пациенток
Постменопауза	350 (93,1%)
Гистерэктомия в анамнезе	155 (41,2%)
Операция по поводу пролапса в анамнезе	59 (15,7%)
Операции по поводу недержания мочи в анамнезе	31 (8,2%)
Стадия тазового пролапса по системе POP-Q:	Количество (%) пациенток
II стадия	80 (21,3%)
III стадия	238 (63,3%)
IV стадия	58 (15,4%)
Тип пролапса:	Количество (%) пациенток
Апикальный тип	263 (69,9%)
Передний тип	162 (43,1%)
Задний тип	211 (56,1%)

Таблица 4. Интра- и ранние послеоперационные результаты лечения пациенток с ПТО

Показатель	Prolift total/ Prolift total+M (n=220)	Prolift anterior/ Prolift anterior+M (n=69)	Prolift posterior/ Prolift posterior+M (n=87)
Медиана [Интерквартильный размах]			
Продолжительность операции, мин	88 [72; 96]	72 [62; 81]	58 [52; 68]
Объем интраоперационной кровопотери, мл	120 [100; 150]	80 [60; 100]	50 [30; 75]
Срок дренирования мочевого пузыря, часы	12 [10; 15]	12 [10; 14]	11 [10; 13]
Срок послеоперационного госпитального лечения, сутки	6 [5-7]	5 [4-6]	5 [4-6]
Болевой синдром в 1-е сутки после операции, балл по ВАШ	4 [3-5]	4 [3-5]	4 [3-5]
Анестезия: Количество (%) пациенток			
Местная (эпидуральная/спинальная)	132 (60,0%)	47 (68,1%)	39 (17,7%)
Общая	88 (40,0%)	22 (31,9%)	26 (29,9%)
Симультанная операция: Количество (%) пациенток			
Влагалищная гистерэктомия	39 (17,7%)	12 (17,4%)	13 (14,9%)
Абдоминальная гистерэктомия	3 (1,4%)	1 (1,4%)	0
Ампутация шейки матки	18 (8,2%)	3 (4,3%)	3 (3,4%)
Кольпоперинеолеваторопластика	26 (11,8%)	2 (2,9%)	4 (4,6%)
Передняя кольпоррафия	2 (0,9%)	0	0
Установление субуретрального слинга	104 (47,3%)	18 (26,1%)	27 (31,0%)
Количество (%) пациенток			
Частота интра- и ранних послеоперационных осложнений	14 (6,4%)	4 (5,8%)	5 (5,7%)

гениталий); С – передняя губа шейки матки или купола влагалища; D – задний свод (у пациенток после гистерэктомии отсутствует), точка соответствует месту прикрепления крестцово-маточных связок к задней поверхности шейки матки (если положение точки С значительно отличается от точки D – элонгация шейки матки). Проводили измерения следующих параметров: **tvI** (длина влагалища) – расстояние между краем гимена и куполом влагалища; **gh** (генитальная щель) – расстояние от наружного отверстия уретры до заднего края гимена; **pb** (сухожильный центр промежности) – расстояние между задним краем гимена и анальным отверстием. Стадию устанавливали на основании определения позиции наиболее нисходящей точки относительно гименального кольца (табл. 1).

Для оценки качества жизни использована краткая форма анкеты Pelvic Floor Impact Questionnaire (PFIQ-7) (табл. 2).

Данные предоперационного обследования пациенток с ПТО приведены в таблице 3. Так как в некоторых случаях у одной пациентки имело место сочетание различных типов пролапса, абсолютный и относительный показатели частоты типов пролапса превышает общее число включенных в исследование пациенток.

Коррекцию пролапса тазовых органов проводили с использованием системы «Prolift» (Gynecare, США) в 286 (76,1%) случаях и «Prolift+M» (Gynecare, США) – в 90 (23,9%) случаях. При этом устройство для полной реконструкции тазового дна применено в 220 (58,5 %) случаях: «Prolift total» и «Prolift+M total» – в 167 и 53 случаях соответственно. Система для реконструкции переднего отдела тазового дна использована в 69 (18,4 %) случаях: «Prolift anterior» и «Prolift+M anterior» – в 51 и 18 случаях соответственно. Система для реконструкции заднего отдела тазового дна использована в 87 (23,1 %) случаях: «Prolift posterior» и «Prolift+M poste-

rior» – в 68 и 19 случаях соответственно. При наличии показаний выполняли симультанно различные операции: влагалищную или абдоминальную гистерэктомию, ампутацию шейки матки, кольпоперинеоплевропластику, переднюю кольпоррафию, установление свободной субуретральной синтетической петли по поводу недержания мочи.

Болевой синдром после операции оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по 10-балльной системе. Сроки послеоперационного наблюдения пациенток составляли от 6 до 110 месяцев при медиане 52 месяцев. Оценку результатов проводили в сроки 1, 6, 12 месяцев после коррекции ПТО, в дальнейшем – 1 раз в год.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью программы «Statistica v. 17.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Интраоперационные и ранние послеоперационные результаты представлены в таблице 4. Хотя результаты всех видов реконструкции тазового дна представлены в одной таблице, сравнение между ними не проводили, так как оно не входило в задачи исследования. Проводили изучение эффективности и безопас-

ности каждого варианта использования сетчатого протеза по отдельности. Так как во многих случаях у данной когорты пациенток дополнительно к установке системы «Prolift» симультанно проводили различные оперативные вмешательства, от варианта комбинации операций существенно зависело время операции. Но мы не стали учитывать вклад каждого вмешательства при симультанных операциях и определяли общую продолжительность выполнения оперативного вмешательства в каждом конкретном случае.

Структура осложнений после операций у пациенток с ПТО, которые имели место в период госпитального лечения, продемонстрирована в таблице 5.

Практически во всех исследованиях, направленных на изучение результатов оперативного лечения ПТО с использованием mesh-систем, существуют указания на наличие такого осложнения, как перфорация мочевого пузыря. По данным этих работ, частота подобного осложнения варьирует в пределах 0,7-4,6% [7, 8, 9]. Ранение мочевого пузыря, как правило, происходит на этапе мобилизации передней стенки мочевого пузыря. Факторами риска данного осложнения разными авторами были признаны выраженные рубцово-спаечные процессы в области мочевого пузыря после преды-

дущих пластических операций на стенках влагалища, IV стадия пролапса по системе POP-Q, истончение и атрофия слизистой влагалища. Наши результаты не противоречат опубликованным литературным данным. Так, частота повреждения мочевого пузыря в оцениваемой выборке пациенток составила 1,1% (4 из 376 женщин). Во всех четырех случаях имело место наличие в анамнезе оперативного вмешательства по поводу ПТО, а у трех пациенток была диагностирована IV стадия пролапса. Все случаи ранения мочевого пузыря были признаны интраоперационно, и ушивание раны выполняли во время операции под контролем цистоскопии. В дальнейшем у данных пациенток проводили дренирование мочевого пузыря уретральным катетером на 5 суток в сочетании с антибактериальной терапией.

Оперативные вмешательства в нашем исследовании сопровождались относительно небольшой кровопотерей (в среднем – примерно 100 мл). Только в одном случае (0,3%) наблюдали интраоперационное кровотечение, превышающее 500 мл. Однако при этом источник кровотечения интраоперационно не был выявлен, а гемостаз проводили путем тугого тампонирования влагалища после установки протеза. В послеоперационном периоде признаков продолжающегося кровотечения у данной пациентки не отмечено. Наш показатель, в целом, несколько лучше опубликованных данных в других работах, где частота кровотечения колеблется от 0,4% до 4,6% [10, 11, 12, 13]. Добиться такого хорошего результата в плане профилактики кровотечения удалось, на наш взгляд, за счет умелого использования знаний топографической анатомии малого таза, принципов прецизионной диссекции тканей и адекватной гидропрепаровки тканей.

Частота образования гематом в области операционной зоны (промежности, влагалища или позадилоной

Таблица 5. Структура интра- и ранних послеоперационных осложнений у женщин с ПТО

Вид осложнения	Абсолютное число (%) осложнений					
	Prolift total (n=167)	Prolift total+M (n=53)	Prolift anterior (n=51)	Prolift anterior+M (n=18)	Prolift posterior (n=68)	Prolift posterior+M (n=19)
Перфорация мочевого пузыря	2 (1,2%)	1 (1,9%)	1 (2,0%)	0	0	0
Кровотечение	1 (0,6%)	0	0	0	0	0
Гематома промежности, влагалища или позадилоной области	2 (1,2%)	1 (1,9%)	0	1 (5,6%)	0	0
Подкожная гематома	2 (1,2%)	0	1 (2,0%)	0	1 (1,5%)	1 (5,3%)
Послеоперационная лихорадка, инфекция мочеполовых путей	3 (1,8%)	1 (1,9%)	1 (2,0%)	0	2 (2,9%)	0
Острая задержка мочи	1 (0,6%)	0	0	0	1 (1,5%)	0

области) среди всей группы больных составила 1,1% (4 из 376 женщин). Этот результат также оказался ниже показателей аналогичных исследований, по данным которых частота послеоперационных гематом достигала от 2,3% до 24,5% [7, 8, 12, 13, 14]. Медиана объема гематомы среди исследуемой группы пациенток из нашего исследования

была равна 48 см³. Хирургическое лечение ни в одном случае не потребовалось, и после проведения комплекса консервативных мероприятий гематомы подверглись реорганизации.

Более легким вариантом послеоперационных осложнений является подкожная гематома (кровотечение). Хотя их внешний вид

производил достаточно негативный косметический эффект, они рассасывались без использования дополнительных лечебных мероприятий.

К числу относительно редких осложнений может быть отнесена острая задержка мочеиспускания. Данная проблема была разрешена путем применения интермитирующих катетеризаций и назначения альфа-адреноблокаторов в течение трех суток.

Результаты оценки качества жизни в различные периоды после операции с помощью опросника PFIQ-7 показали следующие тенденции; к концу первого месяца после оперативного лечения отмечалось значительное улучшение показателей, которое достигло еще более выраженного значения к 6 месяцу. В дальнейшем значения этих параметров, достигнутые к 6 месяцу, не претерпели существенных изменений и оставались на этом уровне на протяжении всего периода наблюдения (рис. 2).

Результаты влагалищного осмотра женщин с применением системы POP-Q показали, что к моменту первого контрольного обследования, т.е. через 1 месяц после операции, все параметры имели такой размах положительной динамики, который свидетельствовал об успехе оперативного лечения. После этого в течение всего периода послеоперационного наблюдения статистически значимого ухудшения достигнутых показателей в целом по всей выборке пациенток не выявлено (табл. 6).

В таблице 7 отражены осложнения, которые были зафиксированы в различные сроки после операции.

Эрозии слизистой оболочки влагалища относятся к одним из самых частых специфических mesh-ассоциированных осложнений. В нашем исследовании из девяти таких случаев шесть были зарегистрированы на передней стенке влагалища, а четыре – на задней. Лечебная тактика заключалась в ак-

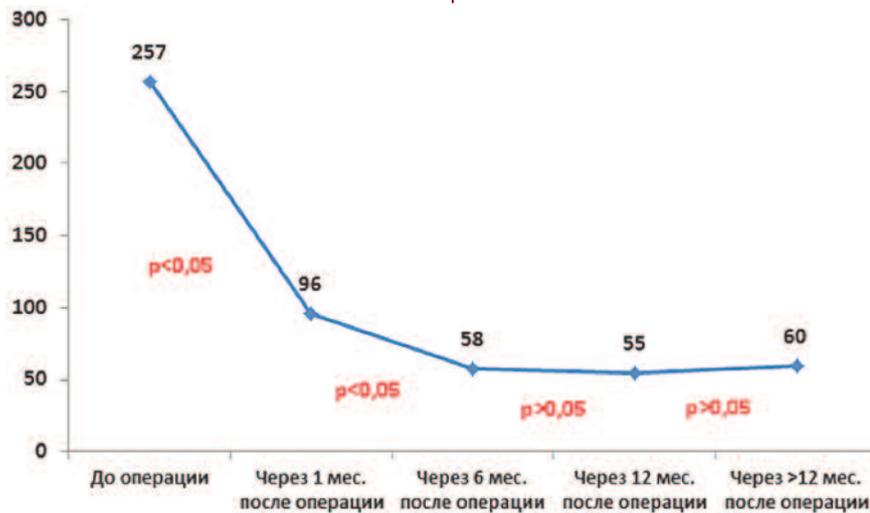


Рис. 2. Динамика медианы показателей анкеты PFIQ-7 в баллах с оценкой по статистическому критерию Вилкоксона

Таблица 6. Динамика медианы параметров измерений по POP-Q после операции

Признак	До операции	Через 1 мес.	p	Через 6 мес.	p	Через 12 мес.	p	Через >12 мес.	p
Aa, см	1,4	-2,5	<0,05	-2,4	>0,05	-2,4	>0,05	-2,3	>0,05
Ba, см	1,8	-2,8	<0,05	-2,7	>0,05	-2,7	>0,05	-2,6	>0,05
Ap, см	-0,6	-2,6	<0,05	-2,6	>0,05	-2,6	>0,05	-2,5	>0,05
Bp, см	-0,2	-2,8	<0,05	-2,7	>0,05	-2,6	>0,05	-2,6	>0,05
C, см	-1,1	-4,6	<0,05	-4,5	>0,05	-4,4	>0,05	-4,3	>0,05
D, см	-1,8	-4,9	<0,05	-4,8	>0,05	-4,8	>0,05	-4,6	>0,05
tvI, см	7,3	7,1	<0,05	7,1	>0,05	7,1	>0,05	7,1	>0,05
gh, см	3,8	3,2	<0,05	3,2	>0,05	3,2	>0,05	3,1	>0,05
pb, см	2,4	2,5	<0,05	2,6	>0,05	2,4	>0,05	2,4	>0,05

Таблица 7. Структура поздних послеоперационных осложнений у женщин с ПТО

Вид осложнения	Абсолютное число	%
Эрозия слизистой влагалища	9	2,4%
Смещение протеза	4	1,1%
Рецидив стрессового недержания мочи	1	0,3%
Стрессовое недержание мочи de novo	2	0,5%
Ургентное недержание мочи de novo	3	0,8%
Гиперактивный мочевой пузырь de novo	5	1,3%
Диспареуния	8	2,1%
Рецидив тазового пролапса:		
- Всего	14	3,7%
- II стадии	6	1,6%
- III стадии	5	1,3%
- IV стадии	3	0,8%

тивном наблюдении, местном значении эстрогенов, обработке эрозии растворами антисептиков. При этом только в одном наблюдении, когда эрозия сочеталась со смещением протеза, возникла необходимость удаления протеза. С учетом того, что в большинстве исследований частота эрозий была выше 5%, полученные нами результаты можно признать достаточно успешными [8, 9, 15]. Они были достигнуты благодаря совершенствованию хирургической техники. При выполнении операций мы учитывали и старались исключить все основные факторы повышенного риска возникновения эрозий, связанные с хирургической техникой: Т-образный разрез во влагалище, избыточное иссечение тканей влагалища, недостаточное закрытие сетки тканями влагалища, расположение сетки над пузырно-влагалищной и ректо-вагинальной фасциями, использование коагулятора [7, 16].

Другим частым осложнением после установления синтетических протезов для коррекции тазового пролапса является смещение протеза. По результатам рандомизированных исследований последних лет частота данного осложнения колеблется в диапазоне 0-35% [15, 17, 18]. Относительно этих данных наши показатели находятся в числе наиболее лучших результатов. Добиться успеха в снижении частоты подобного осложнения в нашей работе удалось, прежде всего, за счет обеспечения слабого латерального натяжения при установке импланта, раннего лечения эрозий сетки и проведения адекватных мероприятий по снижению вероятности инфицирования протеза (строжайшее соблюдение требований асептики, предоперационная антибиотико-профилактика и антибактериальное лечение возникших осложнений). Все четыре случая смещения протеза имели место при полной тазовой реконструкции с использованием «Prolift total» («Prolift+M total»): в двух случаях оно произошло в

течение 1 месяца после операции, в двух – в течение 6 месяцев. Было выяснено, что все пациентки со смещением протеза не соблюдали рекомендаций по ограничению физических нагрузок. Как было отмечено выше, в одном случае при сочетании смещения протеза и эрозии влагалища протез был удален, а в остальных трех случаях для коррекции данного осложнения выполняли лапароскопическую mesh-сакроагинопексию с субтотальной гистерэктомией.

При единственном случае рецидива стрессового недержания мочи и двух случаях его возникновения *de novo* успешно была применена операция TVT-O системы Gynecare.

При развитии ургентного недержания мочи *de novo* в течение трех месяцев проводили терапию с помощью м-холинолитиков и местного применения эстрогенсодержащих препаратов. Во всех наблюдениях был отмечен положительный эффект. Для лечения гиперактивного мочевого пузыря также успешно были использованы м-холинолитики.

Диспареуния также достаточно часто проявляется после установки сетчатых протезов. Так, по данным систематического обзора литературы X. Deffieux и соавт. этот симптом встречается в среднем в 14% случаев [19]. Низкий процент указанного побочного эффекта в нашем исследовании может быть объяснено совершенной хирургической техникой и адекватным проведением послеоперационной реабилитации пациенток.

Из 14 (3,7%) случаев рецидива пролапса повторному оперативному лечению были подвергнуты 12 женщин. Им была выполнена повторная установка протеза: «Prolift total» – в 10 случаях, «Prolift anterior» – в двух случаях. После этого при дальнейшем наблюдении у данной группы пациенток неудачи оперативного лечения не выявлено. А в двух случаях рецидива пролапса при II ста-

дии пациентки не отмечали дискомфорта, и от коррекции рецидива было решено воздержаться.

Наши показатели отдаленных результатов оперативного лечения тазового пролапса превосходят данные большинства исследований последних лет. К примеру, по данным систематического обзора В. Feiner и соавт. включавшего 30 исследований с общим количеством в 2653 женщины, объективный успех операций составлял от 87% до 95% [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование, основанное на большом клиническом опыте и длительных сроках послеоперационного наблюдения пациенток с ПТО, показало возможность успешной коррекции этой патологии с помощью современных малоинвазивных технологий (сетчатых трансплантатов «Prolift» и «Prolift+M»). Четкое соблюдение методики операции, использование знаний топографо-анатомических ориентиров в оперируемой области, учет основных факторов риска возникновения послеоперационных осложнений и проведение соответствующих превентивных мер позволяют свести к минимуму вероятность таких осложнений и, следовательно, добиться высокой эффективности оперативной коррекции ПТО. Такой результат подтвержден устранением пролапса в подавляющем большинстве случаев (96,3%), минимальным числом послеоперационных осложнений и обеспечением существенного улучшения качества жизни пациенток после операции. Указанные показатели оперативного лечения ПТО, на наш взгляд, соответствуют уровню экспертного центра (референс-центра). Поэтому считаем, что одним из главных условий достижения соответствующего успеха лечения ПТО является выполнение данного вмешательства в условиях крупного центра, отвечающего уровню референс-центра. ■

Резюме:

С целью изучения осложнений, отдаленных результатов и качества жизни пациенток после оперативной коррекции пролапса тазовых органов (ПТО) с использованием современных малоинвазивных методик проведено настоящее исследование.

Материалы и методы. Изучены результаты лечения 376 пациенток с ПТО с помощью систем «Prolift» (total, anterior, posterior) и «Prolift+M» (total, anterior, posterior). Степень ПТО определяли с помощью системы количественной оценки POP-Q. Качество жизни оценивали с помощью опросника PFIQ-7. Сроки послеоперационного наблюдения пациенток составляли от 6 до 110 месяцев при медиане 52 месяцев.

Результаты. Частота интра- и ранних послеоперационных осложнений после Prolift (Prolift+M) total, Prolift (Prolift+M) anterior и Prolift (Prolift+M) posterior составила 6,4%, 5,8% и 5,7% соответственно. Качество жизни по данным опросника PFIQ-7 достоверно улучшилось к концу первого месяца после оперативного лечения и достигло максимального значения к 6 месяцу без дальнейшего ухудшения. Поздние осложнения отмечены в 8,5% наблюдений. Рецидив ПТО отмечен в 3,7% случаев. В целом, выявлено достоверно улучшение всех показателей состояния тазовых органов по системе POP-Q. По итоговому результату устранения ПТО (96,3%) и частоте осложнений наше исследование показало лучшие результаты, чем большинство подобных работ в мире.

Заключение. На основе большого клинического опыта и длительных сроков послеоперационного наблюдения показана возможность успешной коррекции ПТО у женщин с помощью современных сетчатых трансплантатов. Одним из главных условий обеспечения такой высокой эффективности является применение данных технологий в условиях крупного центра экспертного уровня.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, сетчатый трансплантат, Prolift.

Key words: pelvic organ prolapsed, mesh implant, Prolift.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maher C, Baessler K, Glazener CM, Adams EJ, Hagen S. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. // Cochrane. Database. Syst. Rev. 2010. Vol. 4, N CD004014. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20393938> (Дата обращения: 15.01.2015 г.).
2. Maher C, Baessler K, Barber M, Cheon C, Deitz V, DeTayrac R, Gutman R, Sentilhes L, Karram M. Pelvic organ prolapse surgery. // Incontinence. 5th International Consultation on Incontinence [eds., P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury, A. Wein]. Paris: Health Publication Ltd, 2013. P. 1377-1442.
3. Milsom I, Altman D, Cartwright R, Lapitan MC, Nelson R, Sillén U, Tikkinen K. Epidemiology of urinary incontinence and other lower urinary tract symptoms, pelvic organ prolapse and anal incontinence. // Incontinence. 5th International Consultation on Incontinence [eds., P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury, A. Wein]. Paris: Health Publication Ltd, 2013. P. 15-107.
4. Куликовский В.Ф., Олейник Н.В. Тазовый пролапс у женщин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 256 с.
5. Hagen S, Stark D. Conservative prevention and management of pelvic organ prolapse in women. // Cochrane. Database. Syst. Rev. 2011. Vol. 12, N CD003882. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=5.%09Hagen+S.%2C+Stark+D.+Conservative+prevention+and+management+of+pelvic+organ+prolapse+in+women> (Дата обращения: 18.01.2015 г.).
6. Botlero R, Urquhart DM, Davis SR, Bell RJ. Prevalence and incidence of urinary incontinence in women: review of the literature and investigation of methodological issues. // Int J Urol. 2008. Vol. 15, N 3. P. 230-234.
7. Беженарь В.Ф., Богатырева Е.В., Цыпурдеева А.А., Пуладзе Л.К., Русина Е.И., Гусева Е.С. Новые возможности хирургической коррекции тазового пролапса с использованием синтетических имплантов: пути профилактики послеоперационных осложнений. // Акушерство, гинекология и репродукция. 2012. Том 6, № 2. С. 6-13.
8. Солюянов М.Ю., Любарский М.С., Королева Е.Г., Ракигин Ф.А. Ошибки и осложнения хирургического лечения пролапса тазовых органов с использованием синтетических материалов. // Успехи современного естествознания. 2012. № 10. С. 48-52.
9. Fan HL, Chan SS, Cheung RY, Chung TK. Tension-free vaginal mesh for the treatment of pelvic organ prolapse in Chinese women. // Hong Kong Med J. 2013. Vol. 19, N 6. P. 511-517.
10. Попов А.А., Петрова В.Д., Шагинян Г.Г., Мананникова Т.Н., Рамазанов М.Р., Федоров А.А., Слободянюк Б.А., Чаусова Н.А. Сравнительная оценка результатов лапароскопической сакровагинопексии и вагинальной экстраперитонеальной вагинопексии (PROLIFT) в лечении генитального пролапса. // Журнал акушерства и женских болезней. 2006. Спецвыпуск. С. 83.
11. Караськов А.М., Попов А.А., Горбатов Ю.Н., Соколова Т.М., Евтушенко И.Д., Краснопольская И.В., Ткачев В.Н., Волков Р.В. Лечение выпадения женских половых органов с использованием синтетических материалов (медицинская технология). URL: http://www.meshalkin.ru/files/pages/technology_2010_178.pdf (Дата обращения: 10.02.2015 г.).
12. Леваков С.А., Ванке Н.С., Шабловский О.Р., Кедрова А.Г., Ширшов В.Н., Ванке Е.С. Опыт применения синтетических протезов PROLIFT® (Gynecare) при коррекции генитального пролапса. // Клиническая практика. 2010. № 3. С. 32-36.
13. Камоева С.В. Патогенетические аспекты прогнозирования, диагностики и лечения пролапса тазовых органов: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014. 256 с.
14. Слободянюк Б.А. Сравнительный анализ лапароскопического и вагинального доступов при лечении генитального пролапса с использованием синтетических материалов: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 135 с.
15. Iglesia CB, Sokol AI, Sokol ER, Kudish BI, Gutman RE, Peterson JL, Shott S. Vaginal mesh for prolapse: a randomized controlled trial. // Obstet Gynecol. 2010. Vol. 116, N 2, Pt. 1. P. 293-303.
16. Collinet P, Belot F, Debodinance P, Ha Duc E, Lucot JP, Cosson M. Transvaginal mesh technique for pelvic organ prolapse repair: mesh exposure management and risk factors. // Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2006. Vol. 17, N 4. P. 315-320.
17. Withagen MI, Milani AL, den Boon J, Vervest HA, Vierhout ME. Trocar-guided mesh compared with conventional vaginal repair in recurrent prolapse: a randomized controlled trial. // Obstet Gynecol. 2011. Vol. 117, N 2, Pt. 1. P. 242-250.
18. Hviid U, Hviid TV, Rudnicki M. Porcine skin collagen implants for anterior vaginal wall prolapse: a randomised prospective controlled study. // Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2010. Vol. 21, N 5. P. 529-534.
19. Deffieux X, Letouzey V, Savary D, Sentilhes L, Agostini A, Mares P, Pierre F. Prevention of complications related to the use of prosthetic meshes in prolapse surgery: guidelines for clinical practice. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012. Vol. 165, N 2. P. 170-180.
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. 2009. Vol. 116, N 1. P. 15-24.

Минимально инвазивные петлевые операции у больных, страдающих недержанием мочи

Minimally invasive sling surgery in patients with stress urinary incontinence

Yu.A. Kupriyanov, N.V. Tupikina, G.R. Kasyan, M.Yu. Gvozdev, B.N. Godunov, D.Yu. Pushkar

Objective: The objective was to perform comparative evaluation the results of treatment of patients suffering from stress urinary incontinence (SUI), using a variety of mini-slings and standard suburethral slings.

Materials and Methods: A prospective cohort study included 130 patients who underwent sling surgery for SUI which includes usage of synthetic suburethral transobturator sling – TVT-O (n = 36) (Eticon), or mini-slings: Ophira (Promedon) (n = 30) or TVT-Secur (Eticon) (n = 34) or Mini-Arc (AMS) (n = 30). A comparative assessment of the efficacy and safety data surgical techniques (holding cough test and completed questionnaires to assess quality of life) was conducted during 1, 12 and 36 months of postoperative period.

Results: during the first month of follow-up statistical analysis didn't found any significant differences in the effectiveness of the studying methods. At 1 and 3 months of the postoperative period a statistically significant decrease in the efficiency of techniques TVT-Secur was noted with a larger percentage of re-operated patients compared with results of other operations – Ophira, Miniarc and TVT-O (47% vs 13%, 16.7%, 11%, p <0.05, respectively). Over 1, 12 and 36 months of follow-up there was a decreased efficiency techniques Mini-Arc (96,7% vs 90% vs 80%) and Ophira (100% vs 87,5% vs 79%), but it was not statistically significant and was comparable with the results of the TVT-O technique (94,4% vs 91,3% vs 85%).

Conclusion: Besides of results of TVT-Secur operation, a prospective cohort study of the efficacy and safety of minimally invasive sling surgery in patients suffering of SUI showed similar results in comparison with the results of the application of suburethral synthetic loop transobturator access.

Ю.А. Куприянов, Н.В. Тупкина, Г.Р. Касян, М.Ю. Гвоздев, Б.Н. Годунов, Д.Ю. Пушкарь

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, кафедра урологии

Недержание мочи при напряжении (НМПН) — одно из самых распространенных урологических заболеваний у женщин, существенно нарушающее качество жизни больной. По результатам отечественных исследований около 38,6 % женщин отмечают симптомы непроизвольного выделения мочи [1, 2], а по данным International Continence Society (ICS), в США и странах Европы до 35% женщин страдают НМПН [3,4].

В течение последних десятилетий отмечается значительный рост интереса к данной проблеме среди врачей-урологов и гинекологов в связи с разработкой современных методов диагностики и лечения, как медикаментозного, так и оперативного.

Конец XX столетия ознаменовался значимым прогрессом в хирургическом лечении недержания мочи. Это произошло во многом благодаря появлению новых теорий, объясняющих механизм удержания мочи у женщин. Синтез интегральной теории и современных синтетических материалов привел к настоящему прорыву в этой области, позволив излечить от недержания мочи большинство пациенток. Так, в 1993 году австралийским ученым P.E. Petros и шведским ученым U. Ulmsten была разработана и представлена интегральная теория удержания мочи [5], а через год после этого она была дополнена теорией «гаммака»,

разработанной J.O. DeLancey [6]. Новый взгляд на патогенез недержания мочи позволил обосновать новые методы оперативного лечения. В 1996 году U. Ulmsten и соавт. предложили применение свободной синтетической петли, устанавливаемой без натяжения позадилоном доступом в области средней части уретры – операция TVT [7]. В настоящее время классическая методика позадилонового проведения принята как стандарт в хирургическом лечении стрессового недержания мочи [8]. По данным литературы операция TVT показала отличные результаты спустя продолжительное время наблюдения: объективные удовлетворительные результаты в течение 7-летнего наблюдения составили 89,8%, оставаясь на том же уровне, согласно данным 11-летнего наблюдения [9].

В 2001 году E. Delorme представил технику проведения синтетической петли через запирающее отверстие (TOT или метод «снаружи внутрь»), которая позволила обойти позадилонное пространство и избежать характерных осложнений, присущих этому доступу, а именно перфорации мочевого пузыря и повреждения крупных сосудов, а также необходимости интраоперационного выполнения цистоскопии [10]. В 2003 году J. De Leval описал модификацию трансобтураторного доступа, при котором в ходе операции петля проводится со стороны влагалищного разреза к внутренней поверхности бедра –

«изнутри кнаружи» через запирающие отверстия и стала известной как TVT-O [11]. Данная методика широко применяется врачами-урологами и ее эффективность в течение 5-летнего наблюдения составляет 82% [12]. Однако возможность перфорации сводов влагалища, а также повреждение задней ветви запирающего нерва при проведении через приводящую мышцу бедра является частой причиной развития синдрома хронической паховой боли [13].

Процесс дальнейшего совершенствования хирургической техники петлевых операций привел к разработке менее инвазивных методик операции с использованием, так называемых, мини-слингов («мини-петлях одного разреза» single-incision mini-sling), установка которых требует лишь одного разреза передней стенки влагалища. Данные петли также состоят из полипропилена и имплантируются под среднюю часть мочеиспускательного канала. Мини-петли не выводятся на кожу, а заканчиваются в толще мягких тканей, где они надежно фиксируются специальными креплениями. Отличием от традиционных трансобтураторных петель является особенность системы фиксации петли в толще внутренней запирающей мышцы и запирающей мембраны запирающих мышц, не доходя до уровня приводящих мышц бедра, что приводит к менее выраженному болевому синдрому после операции. Данный вид операций может выполняться под местной анестезией, что не лишено удобства, особенно в случае соматически осложненных пожилых пациенток и категории пациенток с нарушением целостности костных структур таза. Разработано множество методик проведения и фиксации мини-слингов в тканях.

В течение последнего десятилетия данные об эффективности этих операций значительно варьируют – от 62% до 97% по субъективным показателям [14, 15], со-

ставляя в среднем примерно 73% [16]. Сведения об отдаленных результатах оперативного лечения НМПН с использованием мини-слингов в отечественной и зарубежной литературе недостаточны. Основным недостатком опубликованных работ, на наш взгляд, является отсутствие комплексного подхода и сравнительного анализа различных наборов мини-слингов со стандартными методиками.

Цель данного исследования заключалась в сравнительной оценке результатов лечения больных, страдающих недержанием мочи, с использованием различных мини-слингов и стандартных субуретральных петель.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу нашего исследования легли данные когортного проспективного исследования 130 пациенток, страдающих недержанием мочи при напряжении. Все больные были обследованы и прооперированы на кафедре урологии московского государственного медико-стоматологического института им. А.И. Евдокимова на базе ГКБ № 50 во 2-м и 4-м урологических отделениях в 2009-2011 гг. Исследование было одобрено этическим комитетом МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Объем оперативного лечения включал установку субуретральной синтетической петли трансобтураторным доступом (TVT-OTM, Gynecare TVT Obturator System; Eticon, Somerville, NJ, USA) и установку мини-слингов – Ophira (Promedon), TVT-Secur (TVT-STM, Gynecare TVT Secur System; Eticon, Somerville, NJ, USA), Mini-Arc (American Medical Systems, USA). Все наборы имплантов (слингов), используемых в рамках этой работы, зарегистрированы и разрешены к использованию на территории РФ. Выбор методики хирургического лечения определялся хирургом и пациентом вне зависимости от степени выраженности и наличия смешанного типа

недержания мочи. Все операции выполнялись хирургами-урологами, имеющими большой опыт установки стандартных субуретральных петель.

Условиями включения пациентов в исследование были: возраст старше 18 лет, наличие симптоматического недержания мочи при напряжении либо смешанного недержания мочи с преобладанием стрессового компонента, наличие положительного результата кашлевого теста. Критерии исключения были следующими: наличие пролапса тазовых органов II и более степени выраженности, наличие инфекции мочевых путей и нейрогенных расстройств мочеиспускания, лучевая терапия в анамнезе, наличие оперативных пособий по поводу недержания мочи или пролапса тазовых органов в анамнезе, беременные или планирующие беременность пациентки.

Комплекс предоперационного обследования включал беседу с пациенткой, сбор анамнеза с заполнением опросника по оценке качества жизни (10-балльная аналоговая шкала), осмотр на гинекологическом кресле с выполнением кашлевой пробы и пробы с натуживанием (проба Вальсальвы), а также проведение комплексного уродинамического исследования, включающего урофлоуметрию с определением остаточной мочи, цистометрию наполнения и исследование давления-поток.

Операция TVT-O выполняется в нашей клинике уже более 10 лет, Методика этой операции описана во многих научных работах [17, 18].

Все оперативные пособия по установке мини-слингов были выполнены под спинальной анестезией, хотя в данном случае допускается применение местной анестезии. В положении больной для влагалищных операций производится дренирование мочевого пузыря уретральным катетером (16-18 Ch). Сагиттальным разрезом длиной 1,5 см, отступая 1,5-2 см от наружного отверстия мочеиспускательного ка-

нала, выполнялся доступ в парауретральное пространство. Начиная от разреза, выполнялась парауретральная диссекция на глубину около 15 мм до восходящей ветви лобковой кости по направлению к плечу пациентки. При выполнении этого этапа следует помнить о том, что внутритазовая фасция не должна быть перфорирована. Также необходимо минимизировать диссекцию парауретральных тканей так, чтобы образовался канал достаточный для введения проводника. Проводник со slingом вводится через разрез в стенке влагалища и направляется пальцем хирурга, предварительно введенным в свод влагалища для предотвращения перфорации стенки влагалища. Затем петля размещается на проводнике таким образом, чтобы его кончик входил в отверстие на конце минислинга. Через разрез стенки влагалища в сформированный парауретральный канал вводится проводник с петлей.

Операция TVT-Secur впервые предложена компанией Johnson & Johnson в 2006 году, представляет собой «укороченный» вариант стандартной субуретральной петли, устанавливаемый влагалищным доступом. Концы петли выполнены в виде «сэндвичей» из викрила и полидиоксанона (рис. 1). С помощью специальных металлических проводников она может быть установлена в двух положениях: U-образно (концы фиксируются в позадилоной клетчатке, наподобие петли TVT) и H-образно (по типу гамака, концы фиксируются в клетчатке obturatorных ямок, наподобие петли

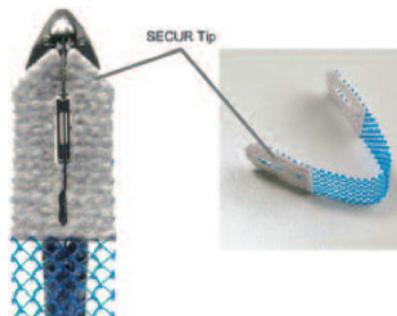


Рис. 1. Минислинг TVT-Secur и фиксирующий наконечник

TVT-O) (рис. 2, 3). Концы петли, выполненные из рассасывающихся полимеров, вызывая асептическое воспаление в процессе резорбции, должны впоследствии покрыться плотной соединительно-тканной капсулой и таким образом удерживаться в тканях. Техника операций не предполагает прохождение троакара трансобтураторно или позадилоно, что, по-видимому, должно минимизировать осложнения, связанные с этим. Однако для «U»-образного метода установки петли TVT-Secur рекомендуется проведение цистоскопии с использованием цистоскопа, способного обеспечить полную визуализацию мочевого пузыря и уретры точно так же, как при slingовых операциях с использованием позадилоного метода. Для положения в виде гамака на усмотрение хирурга может быть выполнена цистоскопия, несмотря на то, что при применении описанных приемов вероятность травмы мочевого пузыря довольно мала.



Рис. 2. Петля TVT-Secur, установленная в виде буквы «U»



Рис. 3. Петля TVT-Secur, установленная в положении гамака «H»

Предложенные позже минипетли MiniArc и Ophira принципиально отличаются от TVT-Secur строением якорной системы, кото-

рые устроены по типу «гарпуна», или «рыбьей кости». Установка петли производится с помощью специального троакара-направителя в толще запирающих мышц. При этом петля Ophira имеет 3-4 ряда «костей» (гарпун), а у Mini-arc – одну «кость». Еще одна из особенностей минислинга Ophira – съемный проводник для установки имеет кнопку фиксации (рис. 4, 5). Каждый набор содержит голубую нить (1-2 шт.) для ослабления натяжения петли после установки.



Рис. 4. Набор минислинга MiniArc

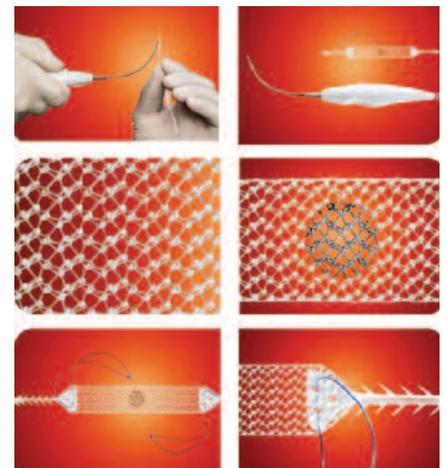


Рис. 5. Минислинг Ophira

Анатомическим ориентиром для проведения мини-петель для MiniArc и Ophira является пересечение горизонтальной линии, проведенной посередине между наружным отверстием уретры и клитором с проекцией бедренной складки. Пересечение двух приведенных выше линий образует точку, в сторону которой должен быть направлен проводник. Фиксирующие наконечники располагаются во внутренней запирающей мышце на уровне, близком к сухожильной

дуге (рис. 6). Требуемая глубина введения для первого крепления определяется визуально, когда маркировка, нанесенная на центр петли, располагается в зоне средней уретры. После введения петли в разрез до центральной отметки, кнопка проводника переводится в заднее положение, чтобы освободить имплант. Такие же действия повторяются на другой стороне. Глубина ввода второго фиксирующего наколечника должна быть такой, чтобы не вызвать обструкцию мочеиспускательного канала.

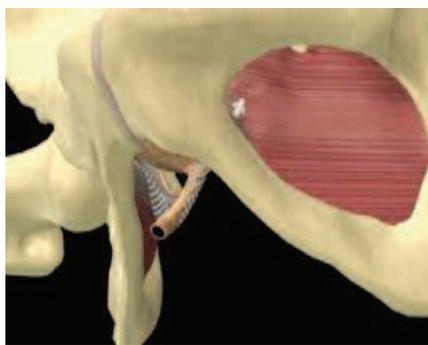


Рис. 6. Крепление мини-слинга фиксировано к внутренней запирающей мышце

Выполнение кашлевого теста является обязательным этапом при установке каждого мини-слинга: фиксируется положение съемного проводника для установки мини-слинга, в мочевого пузырь вводятся 200 мл физиологического раствора, после этого пациентку просят покашлять. Если пациентка продолжает терять мочу, с помощью проводника слинг вводится глубже. Если необходимо ослабить натяжение мини-слинга, нужно медленно потянуть за нить, прикрепленную к одному из креплений импланта. После окончательной регулировки нить необходимо срезать. Целостность стенки влагалища восстанавливается узловыми швами из синтетического рассасывающегося материала. Дренаж мочевого пузыря уретральным катетером проводился в течение суток после операции.

Всем пациенткам после операции определялся объем остаточной мочи с помощью ультразвукового

метода исследования (УЗИ). Максимально допустимым объемом остаточной мочи считался 100 мл.

Послеоперационное наблюдение за пациентками осуществлялось посредством их визита на повторный осмотр в клинику урологии через 1, 12 и 36 месяцев. Во всех случаях проводился осмотр с проведением «кашлевого» теста, урофлоуметрии, а также с измерением остаточной мочи.

Оценка эффективности хирургического лечения после операции производилась в соответствие со следующими критериями – субъективными (наличие жалоб на НМПН по данным опросников) и объективным (результат кашлевого теста). Безопасность методик оценивалась в отношении наличия каких-либо интра- и послеоперационных осложнений.

Все пациентки были анкетированы по оценке качества жизни после операции, а также в отношении наличия болевого синдрома. Для оценки качества жизни использовалась 10-вариантная аналоговая шкала.

В настоящем исследовании для проведения сравнения данных пациенток, страдающих недержанием мочи, на предоперационном этапе, а также результатов хирургического лечения на предмет эффективности и безопасности слинговых операций использовались различные методы статистического анализа с использованием программного пакета MedCalc Software.

Все сведения о пациентках, включая данные о наличии тех или иных жалоб, результаты заполнения опросников, данных осмотра на гинекологическом кресле, акушерского и хирургического анамнеза, комплексного уродинамического обследования были закодированы и введены в базу Microsoft Excel. При этом изучались качественные и количественные параметры.

Проверка на нормальность осуществлялась с помощью теста Холмгорова-Смирнова. С целью обна-

ружения различия между средними значениями двух выборок применялись следующие методы статистической обработки: для непрерывных данных использовался критерий Манна – Уитни либо Wilcoxon paired test для зависимых переменных; для сравнения номинальных данных использовался критерий χ^2 (хи – квадрат). В тех случаях, где условия применимости критерия χ^2 не выполнялись, использовался точный тест Фишера, для зависимых переменных использован McNemar test. Статистически значимым уровнем считалось $p \leq 0,05$, то есть вероятность ошибки в интерпретации данных равнялась или была меньше 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствие с критериями включения и исключения для анализа было отобрано 130 пациенток, которые были распределены на четыре группы, согласно типу выполненной операции. В группу 1 были включены пациентки, перенесшие оперативное лечение с использованием минислинга Ophira ($n=30$). Группу 2 составили 34 пациентки, которые подверглись оперативному лечению с использованием минислинга TVT-Secur, из них у 13 (38%) пациенток использовался метод установки петли в положение U и у 21 (62%) – в положение гамак H. В состав группы 3 вошли 30 пациенток, которые перенесли оперативное лечение с использованием минислинга MiniArc. Группа 4 была представлена 36 пациентками, которым была выполнена субуретральная пластика синтетической петлей TVT-O. Отметим, что в настоящее исследование были включены данные первого применения мини-слингов в условиях нашей клиники при накопленном опыте установки стандартных субуретральных петель.

Сравнение антропометрических данных, гинекологического и акушерского анамнезов, результатов заполнения специализированных оп-

Таблица 1. Сравнение групп пациенток по данным предоперационного обследования

Параметры	Группа 1 (Ophira, n=30)	Группа 2 (TVT-Secur, n=34)	Группа 3 (Mini-arc, n=30)	Группа 4 (TVT-O, n=36)
Возраст, года mean±SD	61,4±10,5	65,3±10,3	58,3±7,8	59±4,6
Тест с прокладкой, в сутки mean±SD	4±1,8	3,5±1,5	4,1±1,9	3,8±1,5
Число беременностей, mean±SD	4,4±2,9	4,1±2,0	3,9±2,0	4,8±2
Число родов, mean±SD	1,5±0,8	1,8±0,8	1,4±1,0	1,3±0,8
Статус менопаузы, % (95% ДИ)	75,9 (59,3-92,5%)	80,1 (70,1-89%)	71,9 (67-85,3%)	72,2 (56,8-87,6%)
Индекс массы тела, кг/м ² , mean±SD	29,8±4,5*	28,6±4,3	27,3±3,8	26,9±3,0
Наличие ожирени (ИМТ≥30 кг/м ²), % (95% ДИ)	53,6* (34,3-72,9%)	28,1 (11,6-44,6%)	27,2 (25,1-39,2%)	22,2 (7,9-36,5%)
Наличие симптомов ургентного недержания мочи, n (%)	6 (20%)	9 (26%)	8 (22,6%)	9 (25%)
Продолжительность заболевания, годы mean±SD	5,4±3,1	6,2±3,3	5,5±2,8	6,1±1,4
Качество жизни, mean±SD	4,5±3,6	3,4±2,8	3,9±1,9	4,1±2,1

* p < 0,05

Диаграмма 1. Блок-схема проспективного когортного исследования пациенток, страдающих недержанием мочи при напряжении (представлено количество пациенток с жалобами на недержание мочи при напряжении и положительным кашлевым тестом)

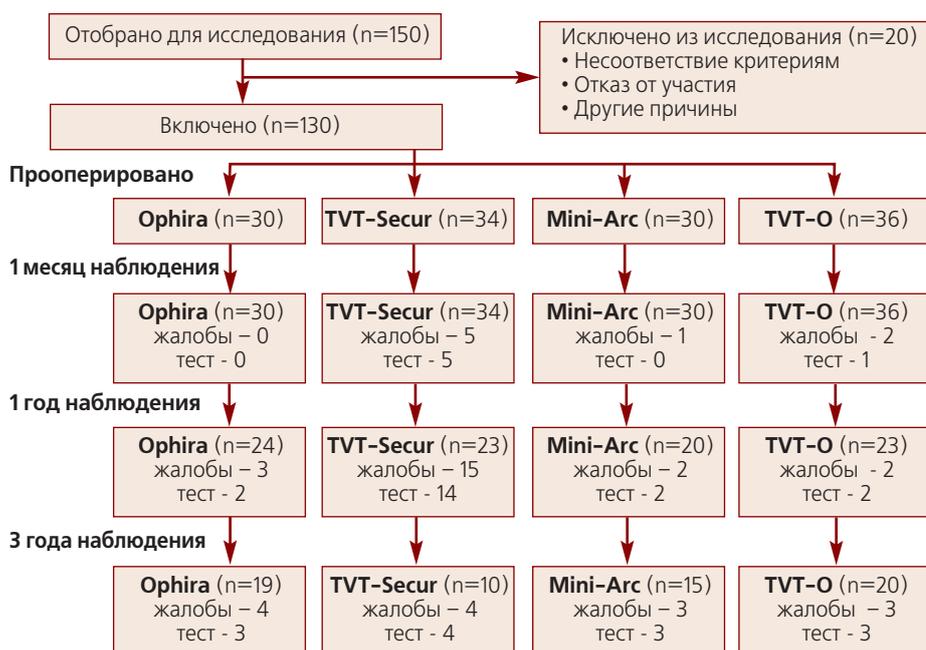


Таблица 2. Результаты хирургического лечения НМПН на первом месяце наблюдения

Параметры	Группа 1 (Ophira, n=30)	Группа 2 (TVT-Secur, n=34)	Группа 3 (Mini-arc, n=30)	Группа 4 (TVT-O, n=36)
Жалобы на НМПН, n (%)	0 (0)	5 (14,7)	1 (3,3)	1 (5,7)
Положительный кашлевой тест, n (%)	0 (0)	5 (14,7)	0 (0)	1 (2,8)
Качество жизни, mean±SD	8,3±2,8	7,2±1,8	8,0±1,1	7,7±1,7
Повторная антистрессовая операция, n (%)	0	2 (5,9)	0	0

* p < 0,05

росников, а также данных обследования пациенток на этапе предоперационной подготовки не выявило достоверной разницы в этих параметрах (табл. 1), за исключением статистически значимого преобладания наличия ожирения в группе 1 по сравнению с группой 2, 3 и 4 (53,6% vs 28,1%, 27,2% и 22,2%, p < 0,05). Отметим, что подавляющее большинство пациенток находилось в менопаузе, и лишь четверть пациенток каждой группы отмечала наличие симптомов ургентного недержания мочи.

Данные послеоперационного наблюдения в течение 36 месяцев после операции представлены на диаграмме 1.

На первом месяце наблюдения субъективное улучшение состояния в отношении недержания мочи при напряжении отмечалось во всех исследуемых группах (табл. 2). Статистически значимых различий между исследуемыми группами в отношении показателей успешности результата отмечено не было. Однако в группе с операцией TVT-Secur данные показатели были несколько хуже и в результате у двух из пяти пациенток с клинически выраженным НМПН (жалобы в сочетании с положительным кашлевым тестом) была выполнена повторная коррекция данного состояния с использованием субуретральной синтетической петли TVT-O.

Спустя 1 год после операции только 90 пациенток (70% от исходного числа) были доступны для проведения повторного осмотра в нашей клинике, из них 24 в 1 группе, 23 из 2 группы, 20 – в 3 группе и 23 в 4 группе. Отметим, что данные пациенток, прооперированных повторно по поводу рецидива недержания мочи при напряжении на 1 месяце наблюдения, в дальнейшем при анализе рассмотрены не были. Статистический анализ полученных данных выявил значимые различия в отношении результатов успешности оперативного лечения с помощью петли TVT-Secur в сравнении

с остальными методиками (табл. 3). А именно, более половины пациентов (15 из 23) из группы 2 предъявляли жалобы на недержание мочи (65,2% vs 12,5%, 10%, 8,7% в 1-й, 3-й и 4-й группах соответственно, $p < 0,05$), имели положительный результат кашлевой пробы во время осмотра (14 из 23 – 60,9% vs 8,3%, 10%, 8,7% в других группах соответственно). В группе пациенток после операции TVT-Secur наблюдалось более низкое значение показателя качества жизни в соответствии с данными анкетирования ($4,6 \pm 3,8$ vs $8,1 \pm 2,2$, $7,8 \pm 2,1$ и $8,3 \pm 1,6$ в группах 1, 3 и 4 соответственно, $p < 0,05$), а также в большем в проценте случаев было выполнено повторное хирургическое лечение рецидива недержания мочи при напряжении (11 из 23 – 47,8% vs 8,3%, 10%, 8,7% в других группах соответственно, $p < 0,05$). Заметим, что при анализе были учтены все случаи повторной хирургической коррекции недержания мочи при напряжении в течение года наблюдения.

По прошествии трех лет послеоперационного наблюдения 20 пациенток не были доступны для телефонного разговора, а 6 прекратили участие в исследовании с указанием причин. Таким образом, нами были проанализированы данные 64 пациенток, из них 19 пациенток после операции Ophira, 10 – после операции TVT-Secur, 15 – после методики Mini-arc и 20 – после операции TVT-O (табл. 4). Также отметим, что данные пациенток, прооперированных повторно по поводу рецидива недержания мочи при напряжении на 1 году наблюдения, в дальнейшем при анализе рассмотрены не были. Проведенный статистический анализ выявил достоверные различия только в отношении уровня качества жизни пациенток после операции TVT-Secur в сравнении с этим показателем в остальных группах ($4,8 \pm 1,3$ vs $7,9 \pm 2,6$, $7,1 \pm 2,1$, $8,1 \pm 1,7$, $p < 0,05$). Также была отмечена тенденция к преобладанию жалоб на наличие недержания мочи при напряжении и результатов кашлевого теста в данной группе (40% vs

Таблица 3. Результаты хирургического лечения НМПН в течение 1 года наблюдения

Параметры	Группа 1 (Ophira, n=24)	Группа 2 (TVT-Secur, n=23)	Группа 3 (Mini-arc, n=20)	Группа 4 (TVT-O, n=23)
Жалобы на НМПН, n (%)	3 (12,5)	15 (65,2)*	2 (10)	2 (8,7)
Положительный кашлевой тест, n (%)	2 (8,3)	14 (60,9)*	2 (10)	2 (8,7)
Качество жизни, mean±SD	8,1±2,2	4,6±3,8*	7,8±2,1	8,3±1,6
Повторная антистрессовая операция, n (%)	2 (8,3)	11 (47,8)*	2 (10)	2 (8,7)

* $p < 0,05$

Таблица 4. Результаты хирургического лечения НМПН в течение 3 лет наблюдения

Параметры	Группа 1 (Ophira, n=19)	Группа 2 (TVT-Secur, n=10)	Группа 3 (Mini-arc, n=15)	Группа 4 (TVT-O, n=20)
Жалобы на НМПН, n (%)	4 (21)	4 (40)	3 (20)	3 (15)
Положительный кашлевой тест, n (%)	3 (15,8)	4 (40)	3 (20)	3 (15)
Качество жизни, mean±SD	7,9±2,6	4,8±1,3*	7,1±2,1	8,1±1,7
Повторная антистрессовая операция, n (%)	2 (10,5)	3 (30)	3 (20)	2 (10)

* $p < 0,05$

Таблица 5. Интра- и послеоперационные осложнения хирургического лечения НМПН в течение 3 лет наблюдения

Параметры	Группа 1 (Ophira, n=30)	Группа 2 (TVT-Secur, n=34)	Группа 3 (Mini-arc, n=30)	Группа 4 (TVT-O, n=36)	
Кровопотеря >100 мл, n (%)	1 (3,5)	0	0	0	
Перфорация сводов влагалища, n (%)	0	0	0	0	
Инфекция нижних мочевых путей, n (%)	0	0	0	0	
Задержка мочеиспускания n (%)	В раннем послеоперационном периоде	4 (13,3)	1 (3)	3 (10)	1 (2,7)
	В позднем послеоперационном периоде (≥ 1 мес.)	0	2 (5,9)	0	0
Болевой синдром, n (%)	В раннем послеоперационном периоде	2 (7,1)	1 (3)	0	2 (5,2)
	В позднем послеоперационном периоде (≥ 1 мес.)	2 (7,1)	1 (3)	2 (6,7)	1 (2,7)
Эрозия стенок влагалища, n (%)	0	0	0	0	
Наличие симптомов ургентного недержания мочи, n (%)	10 (33)	15 (44)	12 (40)	10 (28)	
Симптомы ургентного недержания мочи de novo, n (%)	8 (27)	10 (28)	10 (30)	6 (17)	
Повторная антистрессовая операция, n (%)	4 (13)	16 (47)*	5 (16,7)	4 (11)	
Рассечение петли, n (%)	1 (3,3)	0	1 (3,3)	0	

* $p < 0,05$

21%, 20%, 15%, $p > 0,05$, соответственно), однако, учитывая небольшую выборку, данные различия были статистически не значимы. Повторная операция выполнялась в 10-30% случаев в разных группах больных.

Сравнительный анализ безопасности методик хирургической

коррекции недержания мочи при напряжении был выполнен с учетом всего периода послеоперационного наблюдения – 36 месяцев (табл. 5). Ни в одном случае мы не столкнулись с какими-либо серьезными интраоперационными осложнениями. Лишь в одном случае после опера-

ции Ophira наблюдалась кровопотеря более 100 мл с формированием в раннем послеоперационном периоде гематомы, купированная консервативно. После удаления катетера наличие затрудненного мочеиспускания и остаточной мочи более 100 мл было отмечено у 4-х пациентов (13,3%) в группе после операции Ophira, одной (3%) – в группе 2 – TVT-Secur, у трех (10%) – группе 3 – Mini-Arc и у одной пациентки (2,7%) – после операции TVT-O. Однако на фоне стимулирующей терапии (назначение коферментов, сеансы физиотерапии, направленной на стимулирование сократительной активности мочевого пузыря) в большинстве случаев удалось добиться клинически значимого эффекта. У одной пациентки в группе 1 и в группе 3, несмотря на проводимое лечение, сохранялся значительный объем остаточной мочи, что потребовало рассечения петли.

Наличие болевого синдрома, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде отмечалось в единичных случаях с незначимыми межгрупповыми различиями. Также не отмечено статистически значимых различий в отношении

наличия симптомов ургентного недержания мочи, в том числе de novo, данный показатель варьировал между 17% и 28%.

Число всех проведенных за 3 года повторных антистрессовых операций по поводу рецидива недержания мочи при напряжении в группе с операцией TVT-Secur было значимо выше, достигая 47% в сравнении с остальными группами (13%, 16,7% и 11%, соответственно).

Также был выполнен сравнительный анализ краткосрочных и отдаленных результатов эффективности каждой хирургической методики в отдельности (табл. 6), который показал статистически значимое снижение субъективных показателей эффективности у пациенток после операции Ophira только спустя 3 года после операции в сравнении с 1 месяцем наблюдения (100% vs 79%, $p < 0,05$). Однако в отношении объективного критерия (отсутствия положительной кашлевой пробы) данные различия были статистически не значимы (100% vs 84,2%, $p > 0,05$).

Отмечено также статистически значимое снижение как субъективных, так и объективных показателей

эффективности операции TVT-Secur с течением времени при сравнении результатов через 1 месяц и 1 год наблюдения (с 85,3% до 34,8%, $p < 0,05$ и с 85,3 до 39,1%, $p < 0,05$, соответственно), однако без значимых различий спустя 3 года после лечения (34,8% – через 1 год и 60% – через 3 года, $p > 0,05$ и 39,1% – через 1 год и 60% через 3 года, $p > 0,05$), соответственно.

В отношении результатов эффективности методик Mini-Arc и TVT-O достоверных различий получено не было.

В дополнении мы отследили динамику изменения качества жизни в каждой исследуемой группе (табл. 7). Согласно проведенной статистической обработке, в группе пациенток после операции Ophira отмечено статистически значимое улучшение качества жизни с сохранением данного уровня в течение всего времени наблюдения ($4,5 \pm 3,6$ vs $7,9 \pm 2,6$, $p < 0,05$). Аналогичные данные определялись в группах после операции Mini-Arc и TVT-O. Однако в группе TVT-Secur значимое улучшение качества жизни отмечалось только спустя 1 месяц после операции ($3,4 \pm 2,8$ vs $7,2 \pm 1,8$, $p < 0,05$). Через 1 и 3 года после лечения данные показатели соответствовали исходному состоянию до операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании представлен сравнительный анализ результатов эффективности и безопасности применения минимально инвазивных петлевых операций у больных, страдающих недержанием мочи. Установлено, что на протяжении 36 месяцев послеоперационного наблюдения мини-слинги Ophira и Mini-Arc показали свою эффективность и безопасность для данной категории пациенток, не уступая по результатам стандартной субуретральной петле TVT-O. К сожалению, этого нельзя сказать о результатах применения мини-петли TVT-Secur, одного из первых

Таблица 6. Эффективность хирургического лечения недержания мочи при напряжении в течение трех лет послеоперационного наблюдения

Срок наблюдения	Группа 1 (Ophira)	Группа 2 (TVT-Secur)	Группа 3 (Mini-arc)	Группа 4 (TVT-O)
Субъективный результат (отсутствие жалоб), n (%)				
1 месяц	30 (100%)	29 (85,3 %)	29 (96,7%)	34 (94,4%)
1 год	21 (87,5%)	8 (34,8%)*	18 (90%)	21 (91,3%)
3 года	15 (79%)*	6 (60%)	12 (80%)	17 (85%)
Объективный результат (отрицательный кашлевой тест), n (%)				
1 месяц	30 (100%)	29 (85,3 %)	30 (100%)	35 (97,2 %)
1 год	22 (91,7%)	9 (39,1%)*	18 (90%)	21 (91,3%)
3 года	16 (84,2%)	6 (60%)	12 (80%)	17 (85%)

* $p < 0,05$

Таблица 7. Динамика качества жизни пациенток до и после оперативного лечения в течение 3 лет наблюдения

Срок наблюдения	Группа 1 (Ophira)	Группа 2 (TVT-Secur)	Группа 3 (Mini-arc)	Группа 4 (TVT-O)
До операции	$4,5 \pm 3,6^*$	$3,4 \pm 2,8$	$3,9 \pm 1,9^*$	$4,1 \pm 2,1^*$
1 месяц	$8,3 \pm 2,8$	$7,2 \pm 1,8^*$	$8,0 \pm 1,1$	$7,7 \pm 1,7$
1 год	$9,1 \pm 2,2$	$4,6 \pm 3,8$	$7,8 \pm 1,9$	$7,3 \pm 1,6$
3 года	$7,9 \pm 2,6$	$4,8 \pm 1,3$	$7,1 \pm 2,1$	$8,1 \pm 1,7$

* $p < 0,05$

представителей данного класса петель в урологинекологии.

Мини-слинг TVT-Secur был специально разработан для уменьшения хирургического доступа, снижения времени операции и возможных осложнений, таких как кровотечение, которое возможно при прохождении троакара через паравезикальные сосудистые сплетения при стандартной методике. TVT-Secur является своего рода модификацией TVT и TVT-O. Однако первоначально позиционируемые как преимущество два возможных способа проведения данной петли в виде H- либо U- положения оказались потенциальным ограничением данной методики, приводя к трудностям стандартизации и ее воспроизведения, а следовательно более длительным обучением специалистов [19, 20]. Последний большой мета-анализ результатов применения мини-слингов, выполненный А. Mostafa и соавт. в 2014 году и включавший 12 рандомизированных контролируемых исследований эффективности операции TVT-Secur (n=1606 пациенток, из них TVT-S в положении «гамак» («H») n=508, в положении «U» n=267, петля в неуточненном положении – 62 пациентки, стандартная субуретральная петля n=769), показал, что результаты эффективности данной операции по субъективным и объективным критериям уступают применению стандартных субуретральных петель [21]. Также было показано, что применение способа расположения «H» мини-петли TVT-Secur было связано с более низкой эффективностью лечения НМПН [22, 23]. В тоже время эффективность проведения TVT-Secur способом «U» была сопоставима со стандартными субуретральными петлями (TVT-O) в течение двух лет наблюдения [24, 25]. По мнению ряда авторов, механизм данной методики проведения мини-петли, напоминающий технику позадилоного доступа, является более обструктивным и в связи с этим более эффективным, приводя к улучшению качества жизни и удов-

летворенностью проведенного лечения [22, 26, 27]. С другой стороны, многими авторами был отмечен больший процент неуспешных результатов применения данной мини-петли – 30-60% со средним периодом наблюдения 30 месяцев [20, 28]. И в июне 2012 г. компания Jonson&Jonson's Ethicon Divison прекратила выпуск TVT Secur System на рынок после получения предупреждения о небезопасности использования данного продукта американским агентством FDA (Food and Drug Administration).

На сегодняшний день во многих клиниках всего мира урогинекологии и урологи используют мини-слинги для оперативного лечения НМПН. Как уже было сказано, используемые в нашей практике мини-петли Ophira и Mini-Arc во многом следуют основам, заложенным при использовании трансобтураторного доступа. Отличием от традиционных трансобтураторных петель является особенности системы фиксации петли, которая представляется собой гарпун или рыбью кость, который фиксируется в толще запирающих мышц. Вместе с тем, при внимательном рассмотрении можно заметить принципиальное отличие мини-петель от их предшественников. Принцип «tension-free», используемый при имплантации «больших» петель означает, что как таковой фиксации петли не происходит. Петля фиксируется, прежде всего, за счет давления окружающих тканей. Мини-петли, располагая собственным аппаратом крепления, по сути, нарушают этот принцип, представляя тем самым принципиально новый класс петель. Кроме того, при установке мини-петли размещение фиксирующего аппарата в толще запирающих мышц находится под полным контролем руки хирурга. А так как глубина погружения в запирающие мышцы определяет степень ее натяжения, то мы можем утверждать, что натяжение мини-петель является контролируемым. Факт наличия контролируемого на-

тяжения также отличает мини-петли от остальных петель. В связи с этим, на наш взгляд, опыт хирурга играет немаловажную роль при проведении подобных оперативных вмешательств.

В 2011 году М. Abdel-Fattah и соавт. опубликовали мета-анализ исследований, посвященных оценке эффективности мини-слингов [16]. Суммарно в обзор исследования было включено 758 пациенток. Средняя продолжительность наблюдения составила 9,5 месяцев. Авторами мета-анализа было показано, что субъективная и объективная эффективность мини-петель ниже, чем стандартных петлевых операций (RR: 0.83; 95% CI, 0.70–0.99, и RR: 0.85; 95% CI, 0.74–0.97, соответственно). Однако достоверных различий в частоте интра- и послеоперационных осложнений обнаружено не было. Отметим, что по данным проведенной нами работы статистически значимых различий в отношении возникновения болевого синдрома в паховой области, а также случаев задержки мочеиспускания, как и развития гиперактивности детрузора de novo, не было выявлено. Хотя результаты ранее опубликованных работ свидетельствуют о большей частоте развития данных осложнений при установке мини-слингов, что связывают с необходимостью большего натяжения во время установки данного вида петель [29].

В целом, исключая результаты операции TVT-Secur, данные настоящей работы свидетельствуют об отсутствии значимых различий в отношении как субъективных, так и объективных результатов применения мини-слингов по сравнению со стандартными субуретральными петлями, что соответствует данным мета-анализа А. Mostafa и соавт. [21].

В отношении динамики результатов операции со временем, согласно зарубежным работам, эффективность применения мини-петель снижалась с 80% до 47-50% по протяжении 1 года наблюдения, на

однако статистически не различалась при проведении сравнительного анализа результатов эффективности мини-петель – Adjust, Mini-Arc, TVT-Secur [30]. В нашей работе также отмечено некоторое снижение эффективности методик Mini-Arc и Ophira со временем, но оно было статистически не значимо и сопоставимо с результатами применения стандартного субуретрального слинга TVT-O. Однако субъективный результат применения мини-слингов, в частности петли Ophira, через 36 месяцев оказался несколько ниже, чем при операции TVT-O, что соответствует данным европейских исследований [31] и может объясняться особенностями проведения и фиксации данных петель.

Безусловно, отсутствие рандомизации при выборе методики лечения пациенток, страдающих НМПН,

а также небольшая выборка пациентов являются ограничением в нашем исследовании. Однако в настоящем исследовании представлены результаты первого применения мини-слингов в условиях нашей клиники при накопленном опыте установки стандартных субуретральных петель. Дизайн данной работы представляет собой сравнительное проспективное когортное исследование эффективности и безопасности лечения в течение длительного периода наблюдения и имеет высокий уровень доказательности. Полученные отдаленные результаты позволяют говорить, что в целом применение синтетических мини-петель, устанавливаемых в области средней уретры с помощью единственного разреза, является эффективным и безопасным методом лечения недержания мочи у женщин, но идеаль-

ной модели не существует и все мини-слинги разные. Необходимо дальнейшее проведение рандомизированных контролируемых исследований для разработки алгоритма выбора того или иного метода хирургического лечения НМПН с использованием мини-петли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проспективное когортное исследование эффективности и безопасности применения минимально инвазивных петлевых операций у больных, страдающих недержанием мочи, показало сходные результаты в отношении эффективности и безопасности в сравнении с установкой субуретральной синтетической петли трансобтураторным доступом, за исключением результатов операции TVT-Secur. ■

Резюме:

Цель: дать сравнительную оценку результатов лечения больных, страдающих недержанием мочи при напряжении (НМПН), с использованием различных мини-слингов и стандартных субуретральных петель.

Материалы и методы: когортное проспективное исследование включало 130 пациенток, прооперированных по поводу НМПН. Объем оперативного лечения включал установку субуретральной синтетической петли трансобтураторным доступом – TVT-O (n=36) (Eticon), либо установку мини-слинга: Ophira (Promedon) (n=30) или TVT-Secur (Eticon) (n=34) или Mini-Arc (AMS) (n=30). В послеоперационном периоде в течение 1, 12 и 36 месяцев проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности данных хирургических методик (проведение кашлевого теста и заполнение опросника по оценке качества жизни).

Результаты: на первом месяце наблюдения не было выявлено значимых различий в отношении эффективности исследуемых методик. На первом и третьем году наблюдения отмечено статистически значимое снижение эффективности методики TVT-Secur с большим процентом реоперированных пациенток по сравнению с результатами операций Ophira, Mini-arc и TVT-O (47% vs 13%, 16,7%, 11%, p<0,05, соответственно). На протяжении 1, 12 и 36 месяцев наблюдения отмечено снижение эффективности методик Mini-Arc (96,7% vs 90% vs 80%) и Ophira (100% vs 87,5% vs 79%), но это было статистически не значимо и сопоставимо с результатами применения методики TVT-O (94,4% vs 91,3% vs 85%).

Выводы: Проспективное когортное исследование эффективности и безопасности применения минимально инвазивных петлевых операций у больных, страдающих НМПН, показало сходные результаты в сравнении с результатами установки субуретральной синтетической петли трансобтураторным доступом, за исключением результатов операции TVT-Secur.

Ключевые слова: мини-петля, недержание мочи при напряжении, хирургическое лечение.

Key words: mini-sling, stress urinary incontinence, surgical treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пушкарь Д.Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин: Дис. док. мед. наук. М., 1996. С.61 – 62.
2. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Недержание мочи в связи с напряжением у женщин. СПб., 2000. 68 с.
3. Raz S. Female Urology. W.B. Saunders Company, 2-nd ed., 1996. P.134 – 213.
4. Cardozo L, Staskin D, Kirby M. Urinary incontinence in primary care. Oxford: Isis Medical Medi. 2002. 136 p.
5. Petros PE, Ulmsten U. An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. // Scand J Urol Nephrol Suppl. 1993. Vol 27. P. 1-93.

6. DeLancey JO. Structural support of urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. // *Am J Obstet Gynecol.* 1994. Vol. 170. P. 1713-1723.
7. Ulmsten U, Herniksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. // *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1996. Vol. 7, N 2. P. 81-55.
8. Гвоздев М.Ю., Попов А.А., Беженарь В.Ф., Комличенко Э.В., Каптушева Л.М., Чернышев И.В., Качмазов А.А., Салюкова Ю.Р., Политова А.К., Леваков С.А., Насырова Н.И., Серегин А.В., Евсеев А.А., Брюнин Д.В., Добровольская Т.Б., Соснин Н.А., Толстиков С.П., Гончаров Д.В., Зарипов Т.Ш., Тугушев М.Т., Дубинин А.А., Медведева А.Б., Миронов М.А., Кравцова Н.А., Титова И.Г., Гребенкин А.Г., Королева Е.Г., Солянов М.Ю., Шумков О.А., Еркович А.А., Стрельченко О.В., Шангурова Н.В., Лаутешвергер Е.В., Пиргешников В.С., Шипкинеев Ю.В., Цыренов Т.Б., Шарифулин М.А., Клюев М.В., Ткачев В.Н., Тупикина Н.В., Касян Г.Р., Годунов Б.Н., Пушкарь Д.Ю. Свободная синтетическая петля: предварительный анализ российского опыта 2002-2012 гг. // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2012. N 4. С. 29-37.
9. Nilsson CG, Palva K, Rezapour M, Falconer C. Eleven years prospective follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for treatment of stress urinary incontinence. // *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008. Vol. 19, N 8. P. 1043-1047.
10. Delorme E. Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women [La bandelette trans-obturatrice: un procede mini-invasif pour traiter l'incontinence urinaire d'effort de la femme.] // *Prog Urol.* 2001. Vol. 11, N 6. P. 1306-1313.
11. De Leval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. // *Eur Urol.* 2003. Vol. 44. P.724-730.
12. Reich A, Kohorst F, Kreienberg R, Flock F. Long-term results of the tension-free vaginal tape procedure in an unselected group: a 7-year follow-up study. // *Urology.* 2011. Vol. 78, N 4. P. :774-777.
13. Hinoul P, Vanormelingen L, Roovers JP, de Jonge E, Smajda S. Anatomical variability in the trajectory of the inside-out transobturator vaginal tape technique (TVT-O). // *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2007. Vol. 18, N 10. P. 1201-1206.
14. Lekha S, Hota, Katherine Hanaway, Michele R. Hacker, Anthony Disciullo, Eman Elkadry, Patricia Dramitinos, Alexander Shapiro, Tanaz Ferzandi, Peter L. Rosenblatt. TVT-Secur (Hammock) versus TVT-Obturator: a randomized trial of suburethral sling operative procedures. // *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2012. Vol. 18, N 1. P. 41-45.
15. Palomba S, Oppedisano R, Torella M, Falbo A, Maiorana A, Materazzo C, Tartaglia E, Tolino A, Mastrantonio P, Alio L, Colacurci N, Zullo F. A randomized controlled trial comparing three vaginal kits of single-incision mini-slings for stress urinary incontinence: surgical data. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012. Vol. 163, N 1. P. 108-112.
16. Abdel-Fattah M, Ford JA, Lim CP, Madhuvrata P. Single-incision mini-slings versus standard midurethral slings in surgical management of female stress urinary incontinence: a meta-analysis of effectiveness and complications. // *Eur Urol.* 2011. Vol. 60, N 3. P. 468-480.
17. Касян Г.Р., Гвоздев М.Ю., Годунов Б.Н., Прокопович М.А., Пушкарь Д.Ю. Анализ результатов лечения недержания мочи у женщин с использованием свободной синтетической петли: опыт 1000 операций // *Урология.* 2013. N 4. С. 5-11.
18. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р., Колонтарев К.Б. Отдаленные результаты использования свободной синтетической петли в лечении недержания мочи у женщин (восьмилетние результаты) // *Урология.* 2010. N 2. С. 32-34.
19. Bernasconi F, Napolitano V, Natale F, Leone V, Lijoi D, Cervigni M. TVT SECUR System: Final results of a prospective, observational, multicentric study. // *Int Urogynecol J.* 2012. Vol. 23, N 1. P. 93-98.
20. Cornu JN, Sèbe P, Peyrat L, Ciofu C, Cussenot O, Haab F. Midterm prospective evaluation of TVT-Secur reveals high failure rate. // *Eur Urol.* 2010. Vol. 58, N 1. P. 157-161.
21. Mostafa A, Lim CP, Hopper L1, Madhuvrata P, Abdel-Fattah M. Single-incision mini-slings versus standard midurethral slings in surgical management of female stress urinary incontinence: an updated systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. // *Eur Urol.* 2014. Vol. 65, N 2. P. 402-427.
22. Lee KS, Lee YS, Seo JT, Na YG, Choo MS, Kim JC, Seo JH, Yoon JM, Lee JG, Kim DY, Yoo ES, Min KS, Hong JY, Lee JZ. A prospective multicenter randomized comparative study between the U- and H-type methods of the TVT SECUR procedure for the treatment of female stress urinary incontinence: 1-year follow-up. // *Eur Urol.* 2010. Vol. 57, N 6. P. 973-979.
23. Walsh CA. TVT-Secur mini-sling for stress urinary incontinence: a review of outcomes at 12 months. // *BJU Int.* 2011. Vol. 108, N 5. P. 652-657.
24. Bianchi-Ferraro AM1, Jarmy-DiBella ZI, de Aquino Castro R, Bortolini MA, Sartori MG, Girão MJ. Randomized controlled trial comparing TVT-O and TVT-S for the treatment of stress urinary incontinence: 2-year results. // *Int Urogynecol J.* 2014. Vol. 25, N 10. P. 1343-1348.
25. Tommaselli GA, D'Aferio A, Di Carlo C, Formisano C, Fabozzi A, Nappi C. Tension-free vaginal tape-O and -Secur for the treatment of stress urinary incontinence: a thirty-six-month follow-up single-blind, double-arm, randomized study. // *J Minim Invasive Gynecol.* 2013. Vol. 20, N 2. P. 198-204.
26. Liapis A, Bakas P, Creatsas G. Comparison of the TVT SECUR System "hammock" and "U" tape positions for management of stress urinary incontinence. // *Int J Gynaecol Obstet.* 2010. Vol. 111, N 3. P. 233-226.
27. Gagnon LO, Tu le M. Better short-term outcomes with the U-method compared with the Hammock technique for the implantation of the TVT-SECUR under local anesthesia. // *Urology.* 2010. Vol. 75, N 5. P. 1060-1064.
28. Masata J, Svabik K, Zvara K, Drahoradova P, El Haddad R, Hubka P, Martan A. Randomized trial of a comparison of the efficacy of TVT-O and single-incision tape TVT SECUR systems in the treatment of stress urinary incontinent women--2-year follow-up. // *Int Urogynecol J.* 2012. Vol. 23, N 10. P. 1403-1412.
29. Sun MJ, Sun R, Li YI. A comparative study of a single-incision sling and a transobturator sling: clinical efficacy and urodynamic changes. // *Int Urogynecol J.* 2013. Vol. 24, N 5. P. 823-829.
30. Palomba S1, Falbo A, Oppedisano R, Torella M, Materazzo C, Maiorana A, Tolino A, Mastrantonio P, La Sala GB, Alio L, Colacurci N, Zullo F; SIMS Italian Group. A randomized controlled trial comparing three single-incision minislings for stress urinary incontinence. // *Int Urogynecol J.* 2014. Vol. 25, N 10. P. 1333-1341.
31. Schellart RP, Oude Rengerink K, Van der Aa F, Lucot JP, Kimpe B, de Ridder DJ, Dijkgraaf MG, Roovers JP. A randomized comparison of a single-incision midurethral sling and a transobturator midurethral sling in women with stress urinary incontinence: results of 12-mo follow-up. // *Eur Urol.* 2014. Vol. 66, N 6. P. 1179-1185.

РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ



Calistar
LINGLE INCLUSION POP REPAIR SYSTEM

Система одного разреза для лечения пролапса тазовых органов.



Nazca
POP Repair System

Система восстановления при опущении тазовых органов.



Ophira[®]
miniSLINGSYSTEM

Петля одного разреза для лечения стрессового недержания мочи у женщин.

mHealth – новые возможности развития телекоммуникационных технологий в здравоохранении

mHealth – the new opportunities of telecommunication technologies in health care

*I.A. Shaderkin, A.A. Tsoy,
A.V. Sivkov, V.A. Shaderkin,
M.Yu. Prosyannikov,
D.A. Voitko, M.M. Zelenskii*

We review the mobile health platforms in this article (mHealth), clarify this term and describe some practical examples of use.

mHealth encompasses two main directions: technologies and consulting. mHealth is based particularly on the mobile personal devices. The number of subscribers for mobile net services in Russian Federation is 152.8 pro 100 individuals. The mobile market is fulfilled by the big number of wearable devices connectable with the smartphones. Well-known are the different bracelets, which are now used almost exclusively for the monitoring of physical activity.

We review the publications to the application of the remote medicine technologies in different medical specialties. Many authors justify the use of the remote consultations. It is being shown, that in 40% of cases the personal visit to the physician is not necessary. Some studies have compared the efficacy of the personal and remote consultations in rehabilitation period and after the instrumentations, also during the massive screening. Some authors ground the economic benefits of the telemedicine. Some examples are cited to the urological applications. The prerequisites for the use of mHealth in Russia are analyzed from the point of view of patients, as well as the main challenges from the point of view of the medical community. The main challenges are: absence of the law regulation, absence of the clear financial support and conservatism of the specialists and the system.

Drawing a conclusion, mHealth allows the optimization of the “physician-patient” relations, monitoring of the vital functions, delivery of the medical service to the distant regions and also the acquisition of the patient loyalty.

***И.А. Шадеркин, А.А. Цой, А.В. Сивков, В.А. Шадеркина,
М.Ю. Просянников, Д.А. Войтко, М.М. Зеленский***

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

В последние 10 лет коммуникационные технологии прочно укоренились в повседневной работе медицинских учреждений и клиницистов. Так, документооборот между различными органами здравоохранения, в том числе в системе высокотехнологичной медицинской помощи, осуществляется дистанционно и в электронном виде [1]. Преимущества мгновенной передачи данных в условиях необъятных просторов Российской Федерации неоспоримы.

В настоящее время телемедицинские консультации активно используют в секторе коммерческого здравоохранения, однако цель их в подавляющем большинстве случаев состоит не в оказании реальной помощи пациенту, но в продаже ему платных услуг, по типу «интернет-магазина». Декларируемые высокопрофессиональные телеконсультации, например, в области лучевых методов диагностики или патоморфологии, несмотря на широкое применение за рубежом, в нашей стране еще не стали доступны в реальной клинической практике.

Свое применение телекоммуникационные технологии нашли и в образовательном процессе. Более того порядок дистанционного обучения закреплён законодательно на федеральном уровне [2]. В настоящее время в НИИ урологии им. Лопаткина разработан и проводится ряд теоретических курсов профессионального дистанционного обра-

зования для урологов, андрологов, а также для врачей первичного звена. По окончании дистанционных курсов специалисты получают документы установленного образца [3].

Однако в настоящее время, именно в отечественной клинической практике, при общении врача и пациента, современные телекоммуникационные технологии используются недостаточно активно.

ЧТО ТАКОЕ mHealth?

Мобильное здравоохранение (mHealth, mobile health) — этот термин обозначает раздел телемедицины, обеспечивающий предоставление медицинской помощи и контроль здорового образа жизни человека с использованием беспроводных, телекоммуникационных технологий и мобильных устройств. mHealth – это тихая технологическая, медицинская и социальная «революция», происходящая уже сейчас, которая рано или поздно существенно повлияет на все здравоохранение в целом. Предвещаемая многими эра медицины «четырёх П» (Предиктивная, Профилактическая, Персонализированная, предполагающая личное участие или вовлечённость Пациента) будет базироваться именно на мобильной медицине, и станет невозможной без тесного сотрудничества между пациентом и врачом посредством технологических решений [4]. На наш взгляд, mHealth состоит из двух крупных направлений: Технологии

и Консалтинг. Каждое из них в настоящее время развивается обособленно, причем технологии готовы представить очень широкие возможности, которые консервативное медицинское сообщество только начинает рассматривать как удобный инструмент для работы с пациентами.

ТЕХНОЛОГИИ

Прежде всего, mHealth базируется на мобильных персональных устройствах. Почему именно на мобильных?

- Мобильный телефон есть практически у каждого. В Российской Федерации количество абонентов мобильной сотовой связи составляет 152,8 на 100 человек (рис. 1) [5];
- мобильный телефон всегда с собой;
- мобильный телефон (смартфон) и связь есть там, где нет врачей;
- в последнее время значительно расширяется пространство и качество беспроводного интернет-доступа;
- мобильный телефон может хранить в своей памяти полную медицинскую карту пользователя, что в критические моменты может оказаться жизненно важным.
- с учетом использования виртуальных дисков (хранилищ), объем информации, доступной с мобильных устройств, становится практически неограниченным;
- современный мобильный телефон (смартфон) – это идеальное средство постоянного мониторинга

жизненных показателей.

В настоящее время практически все флагманские смартфоны крупнейших производителей содержат в себе датчики и программное обеспечение, позволяющие следить за своим здоровьем (шагомер, пульсоксиметр, дневники здоровья и многое другое) [6, 7]. Существует огромное количество вариантов мобильного программного обеспечения, которое позволяет постоянно хранить и отслеживать в динамике различные показатели физического состояния человека. Это касается веса, уровня артериального давления, уровня глюкозы крови и др. [8, 9]. Также мобильные приложения помогают соблюдать режим питания и приема медикаментов, следить за менструальным циклом [10]. Появляются программы, ориентированные на специфические группы пациентов, в зависимости от имеющихся у них заболеваний (от подагры – до рака). Смартфон также может стать персональным тренером, который разумно распределяет нагрузку и планомерно вместе с пользователем добивается прогресса [11].

На рынке появляется большое количество разнообразных носимых устройств, которые подключаются к смартфонам. Широко известны различные браслеты, которые в основном используются для отслеживания физической активности. Крупные компании массово проектируют и производят, так называемые, смарт-часы, которые также позволяют осу-

ществлять мониторинг различных жизненных функций (Apple, Samsung, Asus, Motorola и другие) [12]. Компанией Google изобретены контактные линзы (рис. 2), которые могут не только помочь пациентам с пресбиопией, но самое главное, способны постоянно проводить неинвазивный мониторинг уровня глюкозы крови без болезненной процедуры прокалывания кожи для забора анализа [13]. В настоящее время ведется работа с FDA с целью получения разрешения на клиническое использование этого устройства. Собственно портативные анализаторы для контроля уровня глюкозы уже давно используются повсеместно. Аналогично получили распространение различные тонометры.

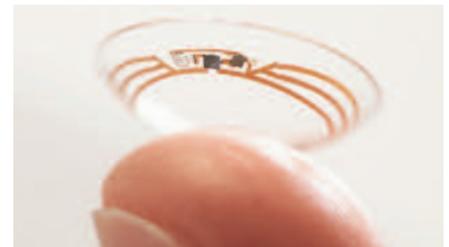


Рис. 2. «Умная» контактная линза от Google

Одними из самых интересных устройств являются различные мониторы сердечной активности. Датчики чаще всего изготавливаются в форме пластыря, который можно удобно расположить под одеждой (рис. 3). Обычно отслеживается одно отведение, но при необходимости их количество может быть увеличено [14].



Рис. 3. Носимые мониторы сердечной деятельности. Варианты расположения на теле

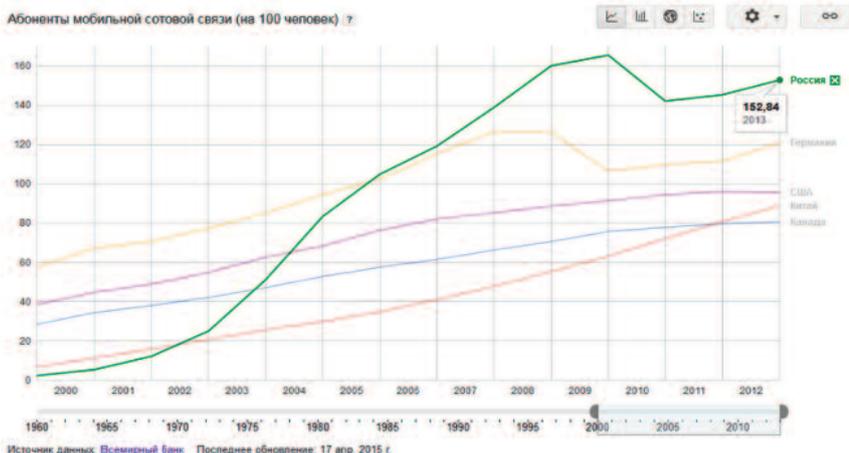


Рис. 1. Число абонентов мобильной сотовой связи с 2000 по 2012 год

Что касается урологии, то в настоящее время испытывается и проходит процедуру регистрации портативный анализатор мочи «Etta». Аппарат позволяет оценить 11 параметров с использованием стандартных тест-полосок (рис. 4). По аналогии с глюкометром, разрабатывают портативное устройство для определения и мониторинга уровня ПСА у больных раком предстательной железы или, например, уровня мочевой кислоты крови, что может найти применение у пациентов с подагрой и рецидивным нефролитиазом.



Рис. 4. Портативный анализатор мочи «Etta»

Таким образом, в настоящее время количество разнообразных устройств, служащих для мониторинга различных физиологических показателей, растет. Потребительский рынок насыщается персональными медицинскими устройствами, которые могут передавать данные в электронную (сетевую) историю болезни или непосредственно специалисту сразу же или в любое удобное для пациента время. Использует ли медицинское сообщество подобные возможности?

КОНСАЛТИНГ

Без взвешенного профессионального мнения любые данные, собранные любым способом, являются просто массивом неупорядоченной информации. Именно интерпрета-

ция специалиста придает смысл всему процессу.

В 2007 – 2009 годах отдел семейной медицины клиники Мэйо (Department of Family Medicine at Mayo Clinic) под руководством Adamson'a с соавт. проводил исследование по дистанционным консультациям (e-visits) через Интернет. На вопросы пациентов отвечали 54 врача из 4-х клиник. Всего было осуществлена 2531 он-лайн консультация, из которых 1159 (52%) были оплачены страховыми компаниями или самими пациентами [15]. Подавляющее число обратившихся были женщины (70%), средний возраст по всей группе составил 38 лет. Во время он-лайн консультаций были выявлены 293 нозологические формы (согласно МКБ-9). Чаще всего пациенты обращались по поводу синусита, депрессии и болей в спине. Инфекция мочевых путей стала причиной обращения 63 пациентов (2,5%). Обычно он-лайн консультацию проводили в течение суток после обращения. В результате, 13% пациентов была назначена очная консультация, а 40% (!) лиц – очный визит к врачу не понадобился вовсе. Остальные пациенты либо обновляли свои рецептурные бланки (11%), либо находились под длительным наблюдением и он-лайн консультация служила заменой рутинному визиту к врачу. Авторы сделали вывод о том, что он-лайн консультация может быть существенным подспорьем в практике врача, удобна для пациента и может быть оплачиваема [15].

Сотрудники Schepers Hospital (Нидерланды) W. Veenstra и соавт. провели исследование телемониторинга 102 пациентов с хронической сердечной недостаточностью [16]. Основным критерием результативности выступало снижение экстренных госпитализаций (неотложные, в течение 24-х часов), число которых сравнивали в течение года до и после введения системы телемониторинга. При этом комплекс мер включал в себя не только мониторинг сердечной активности, но и дистанционные образова-

тельные курсы, различные упражнения и контроль приема медикаментов. Если в начале исследования на 102 пациента приходилось 132 экстренные госпитализации в год (1,29 на пациента), то через год дистанционного контроля их число снизилось до 32 (0,31 на пациента) или на 76%. Общее число койко-дней на всех пациентов по всем причинам госпитализаций снизилось с 975 до 662 в год, т.е. на 32%. Авторы выразили надежду на дальнейшее распространение подобных услуг среди различных клиник, но существующая в Нидерландах система страхования пока не позволяет широко использовать данную методику. Однако снижение количества госпитализаций и койко-дней могут стать причиной пересмотра данной ситуации [16].

Коллектив авторов из США и Канады (S. Kitsiou, G. Paré, M. Jaana) выполнил анализ публикаций и обзоров, посвященных оценке эффективности дистанционного мониторинга пациентов с хронической сердечной недостаточностью [17]. По результатам анализа 15 обзоров, опубликованных в период с 2003 по 2013 годы, отмечено снижение относительного риска общей смертности (интервал 0,60 – 0,85) и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью (0,64 – 0,86) по сравнению с контролем. Абсолютное снижение аналогичных рисков варьировало в значениях 1,4%-6,5% и 3,7%-8,2% соответственно [17].

В университетской клинике Торонто J.L. Semple и соавт. провели исследование по оценке использования мобильного приложения для дистанционного мониторинга пациентов в восстановительный период после оперативного вмешательства [18]. Всего в исследовании приняло участие 65 пациентов (33 – после пластики молочной железы, 32 – после артроскопической реконструкции передней крестообразной связки). Время наблюдения составило 30 дней. Все пациенты завершили исследование. Мобильное

приложение позволяло оценить субъективное состояние пациента (опросник QoR-9), отправить фотографию врачу и задать ему вопрос дистанционно. Наибольшая активность пациентов отмечалась в первые 2 недели после операции. Средняя оценка по шкале от 1 до 4 (чем больше, тем лучше) удобства использования приложения составила 3,9 (пациенты после пластики молочной железы) и 3,7 (пациенты после ортопедических операций). Данная методика признана удобной и приемлемой как для пациентов, так и для врачей [18].

Мобильные приложения могут выступать в роли источника информации и дополнительного образования. В Колумбии под руководством С. Лорез проведено исследование, в котором 232 респондента (в основном, от 18 до 29 лет,) могли получить дистанционные консультации по вопросам сексуального и репродуктивного здоровья [19]. Одновременно, среди пользователей приложения провели опрос, который был призван выявить основные факторы риска сексуального поведения и их связь с заболеваниями, передающимися половым путем. Опросы проводили до начала использования приложения и через 6 месяцев. Несмотря на то, что результаты опросов до и после использования приложения не имели существенной разницы, были выявлены существенные различия в модели полового поведения участников исследования, что, по мнению авторов, подчеркивает необходимость использования подобных доступных и независимых от социальных условий мобильных приложений для образовательных и воспитательных целей [19].

Коллектив авторов из Нидерландов (N.J. Horevoorts и соавт.) провел сравнение различных форм приглашений и проведения опросов у пациентов с колоректальным раком для оценки выживаемости (The Patient-Reported Outcomes Following Initial Treatment and Long-Term Evaluation of Survivorship – PROFILES)

[20]. Одной из групп отправляли письмо с подробной инструкцией по регистрации и заполнению анкеты на специальном сайте, а также прилагали письменную форму для запроса аналогичной анкеты по почте. Второй группе вместе с письмом и инструкцией, анкету прилагали сразу же. Авторы отметили, что разницы в количестве принявших приглашение в обеих группах выявлено не было (73,14% и 74,9%). В первой группе число респондентов, прошедших анкетирование сразу же, без дополнительного напоминания было существенно выше среди тех, кто пользовался сайтом (95,33% и 52,19%). Был сделан вывод о том, что использование он-лайн анкетирования оправдано и со временем может практически полностью заменить обычное [20].

Мобильные технологии также позволяют обеспечить медицинский сервис в отдаленных районах и в массовом порядке. Группа исследователей из Японии под руководством Y. Nohara в 2012 году провела массовый скрининг состояния здоровья (check-up) 16741 жителя городов и деревень Бангладеш [21]. Скрининг проводили при помощи переносного набора, в состав которого входили электронный планшет, тонометр, глюкометр, весы, тест-полоски для анализов мочи и прочее портативное оборудование. Всех пациентов по результатам измерения антропометрических и клинических данных, а также на основании опросников, разделили на 4 группы: «зеленую», «желтую», «оранжевую» и «красную», с соответствующей стратификацией рисков и состояния. Пациенты с высокой степенью риска получали телеконсультации и назначения [21]. Через год (в 2013г.) в повторном скрининге приняли участие 2361 человек, из которых 640 – при первичном скрининге были стратифицированы в оранжевую или красную группы. У 362 из них отмечено улучшение состояния, что позволило перевести их в группы более низкого риска. Основным критерием эффективности скрининга авторы посчитали сни-

жение среднего уровня артериального давления (средний уровень систолического АД снизился со 121 до 116 мм рт.ст.). В дальнейшем запланировано проведение крупномасштабного долгосрочного исследования с обязательной оценкой экономических аспектов [21].

Одно из первых исследований, посвященных оценке экономической эффективности дистанционных технологий в медицине, было проведено в Канаде М. Tousignant и соавт [22]. Проведено сравнение экономической эффективности реабилитационной физиотерапии у пациентов после замены коленного сустава на искусственный, под дистанционным контролем и при очном визите физиотерапевта. В результате в группе дистанционной реабилитации выявлено снижение расходов на 18% по сравнению с контрольной [22].

Там же в Канаде, J. Kim и соавт. использовали дистанционные технологии для оценки состояния глазного дна у коренных жителей [23]. В исследовании приняли участие 43 общины. Выбор дистанционных технологий и методики был связан с тем, что коренные жители Канады находятся в группе риска развития сахарного диабета и его осложнений и проживают в отдаленных регионах страны. Сканирование глазного дна выполняли непосредственно в общине при помощи специальной камеры. Данные отправлялись врачу, который оценивал изображения и давал рекомендации. В результате осмотра 524 пациентов 140 из них были направлены к различным специалистам. Выявлена существенная экономия средств, в основном, за счет отказа от большого числа дальних поездок в офис офтальмолога [23].

Отоларингологи С. Wu и соавт., совместно с инженерами создали адаптер для подключения оториноэндоскопа к обычному смартфону [24]. При помощи сотовой связи изображение передавалось специалистам, которые ставили предварительный диагноз. Пациенты после этого посещали врача в очном

порядке. Всего в исследовании принимали участие 6 пациентов, данные которых одновременно направлялись трем врачам. Каждый врач оценивал диагностические изображения и принимал каждого пациента. В результате диагностики совпали у одного врача в 5 из 6 случаев, а у остальных – во всех случаях. Авторы считают, что данные технологии могут существенно улучшить качество оказываемых услуг, а также способствовать улучшению доступности медицинских сервисов для населения в отдаленных районах.

Публикации по использованию mHealth технологий в урологии единичны, их основным недостатком является малое число пациентов. Коллеги из Китая, Z. Guan и соавт., разработали мобильное приложение для учета и анализа дневников мочеиспускания [25].

В исследовании М.Н. Lee и соавт. было предложено использовать электронную систему информационной поддержки и контроля состояния пациентов с интерстициальным циститом. В исследуемой группе пациенты заполняли анкеты SF-36, O'Leary-Sant, а также визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) до и после начала исследования. Во время исследования (8 недель) пациенты через специальный веб-сайт могли получать дополнительную информацию о своем состоянии и рекомендации, а также осуществляли самостоятельный контроль за лечением и соблюдением коррекционного режима, аналогичных в контрольной группе, которую наблюдали очно и без дополнитель-

ных веб-консультаций [26]. Авторы отметили значительное улучшение по всем интересующим параметрам и значимые различия в пользу исследуемой группы (табл. 1).

B.R. Viers и соавт. из клиники Мэйо провели сравнение виртуальных (ВВ) и очных визитов (ОВ) пациентов, находящихся под длительным наблюдением после радикальной простатэктомии [27]. В группе ВВ было 28 пациентов, в группе ОВ – 27. Среднее время непосредственного общения врача и пациента составило 14,5 и 14,3 минуты для ВВ и ОВ соответственно. Существенной разницы в вопросах конфиденциальности, клинической эффективности, образования и удовлетворенности пациента выявлено не было. Единственным отличием стала экономия средств (в среднем около 48\$) и времени пациентов на путешествие к врачу. Авторы считают, что дистанционное взаимодействие с пациентами оправдано, равноценно по эффективности и экономически обосновано для внедрения в повседневную практику [27].

mHealth В РОССИИ (ЗАИНТЕРЕСОВАННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ)

Предпосылками для широкого внедрения mHealth и использования этих технологий пациентами являются:

– *Неудовлетворенность качеством оказываемых услуг.* Несмотря на положительную динамику в восприятии здравоохранения в целом, по данным ВЦИОМ, только 31% ре-

спондентов удовлетворены системой здравоохранения [28]. Поиск альтернативных источников информации и клинического мнения толкает пациентов к использованию различных сайтов консультаций (03uro.ru, NetHealth.ru, Health.mail.ru и проч.). Количество подобных он-лайн консультаций в настоящее время насчитывает уже несколько тысяч [29, 30].

– *Дистанции.* В России пациент порой находится от лечащего врача на расстоянии нескольких сотен или даже тысяч километров. Каждый раз наносить очный визит к врачу для контроля ПСА или анализа мочи очень затруднительно, в первую очередь в финансовом плане.

– *Лимит времени.* Динамизм современной жизни делает время (рабочее и свободное) одним из наиболее ценных ресурсов. Необходимость выжидать очередь к врачу ради краткой консультации, рекомендаций по диете и прочим не критичным вопросам, только укрепляют потребность в дистанционных медицинских услугах.

– *Доступность Интернета.* В России 65,4% населения постоянно пользуются Интернетом [31], при этом на 100 жителей приходится условно 152,8 абонента сотовой связи [5]. Таким образом, практически любой человек даже без смартфона или доступа к Интернету может свободно, при необходимости, обратиться к родственникам с просьбой переслать лечащему врачу те или иные данные.

– *«Отдаление» узких специалистов.* В настоящее время в большинстве регионов страны прямой доступ к узкому специалисту без

Таблица 1. Результаты исследования М.Н. Lee и соавт. «Оценка состояния пациентов по опросникам O'Leary-Sant и визуальной аналоговой шкале (ВАШ) до и после вмешательства» [26]

Признаки	Группы					
	Контрольная (n = 32)			Исследуемая (n = 33)		
	До (средн±ст.откл.)	После (средн±ст.откл.)	Улучшение (средн±ст.откл.)	До (средн±ст.откл.)	После (средн±ст.откл.)	Улучшение (средн±ст.откл.)
O'LEARY-SANT ИНДЕКС						
Симптомы	11,34 ± 4,78	9,19 ± 4,19	-2,16 ± 4,12	11,33 ± 4,14	7,76 ± 4,22	-3,58 ± 5,61
Проблемы	10,47 ± 4,71	5,81 ± 3,80	-4,66 ± 4,86	11,55 ± 5,03	9,24 ± 5,43	-2,30 ± 6,13
ВАШ						
Боль	5,16 ± 2,58	5,13 ± 2,42	-0,03 ± 0,86	4,91 ± 2,78	3,03 ± 1,90	-1,88 ± 3,14
Ургентность	5,06 ± 2,97	4,94 ± 2,66	-0,13 ± 0,75	5,12 ± 2,60	3,27 ± 2,17	-1,85 ± 3,03

предварительного визита к врачу общей практики или терапевту просто невозможен. Альтернативой являются частные клиники, которые стремятся разными способами добиться максимального финансового эффекта от каждого пациента.

– Фактический отказ системы здравоохранения от программ диспансерного наблюдения пациентов с хроническими заболеваниями, при наличии значительных массивов больных, нуждающихся в динамическом контроле.

– Информационный дисбаланс. Пациент в поисках информации о своем заболевании обращается к огромному количеству различных источников, но самое главное, зачастую не может верно интерпретировать найденные данные и вынужден, так или иначе, обратиться к специалисту.

– Экономический аспект. Пациенты понимают, что профилактика и лечение заболеваний на ранних стадиях экономически более целесообразно.

По нашему мнению – это далеко не полный перечень.

mHealth В РОССИИ (ГОТОВНОСТЬ СИСТЕМЫ)

Отечественная система здравоохранения к восприятию mHealth технологий готова не в полной мере. Есть вполне конкретные причины:

– Законодательные основы. Прежде всего, на данный момент не существует регуляторных основ для дистанционного взаимодействия пациента и врача (лечебного учреждения). С одной стороны, это юридически не запрещено, с другой – четких правил взаимодействия и разграничения ответственности нет. В Государственную Думу был внесен Проект Федерального закона N 308883-4 «Об информационно-коммуникационных технологиях в медицине» [32], но до настоящего момента он так и не принят.

– Финансирование. В стандартах ОМС тарифы на оказание дистанционных услуг в государственных клиниках повсеместно отсутствуют, но первые шаги в данном направле-

нии уже делаются. Так, в Воронежской области, согласно тарифному соглашению на 2015 год, выделены 2 тарифа: расшифровка, описание при дистанционном мониторинге электрокардиограммы и телемедицинская консультация [33]. Причем телемедицинские консультации могут оказывать 8 клинических учреждений. Принятие подобных тарифов в рамках ОМС – это не формальность, а взвешенная реакция на общую тенденцию и возрастающие потребности пациентов. Страховые компании также начинают разрабатывать продукты, основанные на дистанционных технологиях. Одним из таких вариантов является контроль уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом [34]. Основной целью подобного мониторинга является минимизация рисков, что, по мнению страховщиков, должно уменьшить расходы на лечение осложнений. Отсутствие четких и устоявшихся схем финансирования дистанционных медицинских услуг, на наш взгляд, это не проблема готовности финансовых инструментов, а следствие отсутствия нормативной базы и инициативы со стороны официальных медицинских структур.

– Консервативность системы и врачей. Студентов медицинских ВУЗов практически с первого курса учат тому, что «консультировать по телефону нельзя». Конечно, дистанционная консультация не заменит очную. Но в современном мире врач в подавляющем большинстве случаев в принятии клинических решений опирается на анамнез, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Все эти данные можно передать и проанализировать без фактического присутствия пациента. Стремление к использованию только проверенных методов взаимодействия с пациентом обосновано разумным желанием врача исключить риски для своих пациентов, своей репутации и карьеры. Но, как уже говорилось ранее, некоторые врачи-специалисты уже активно применяют дистанционные технологии в своей повседневной

деятельности и образовании. Все, что нужно коллегам для того, чтобы принять внутреннее решение о жизнеспособности мобильных технологий в сфере здравоохранения, – это живой пример успешной реализации подобного решения не только отдельными специалистами, но и крупными медицинскими организациями, в качестве актуальной доказательной базы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно исследованию Transparency Market Research глобальный рынок mHealth в 2012 году оценивался в 650 млн. долларов США, а к 2019 году он достигнет оборотов в 8,09 млрд. долларов США [35]. Убедительных расчетов емкости отечественного рынка в настоящее время нет, но безусловно, она достаточно велика.

Медицинское сообщество призвано обеспечивать сохранность здоровья населения и современные дистанционные технологии способны помочь ему в этом. mHealth позволяет оптимизировать взаимодействие «врач-пациент», на расстоянии объективно мониторить жизненно важные показатели больного, организовать проведение этапов диспансеризации, динамическое наблюдение за лицами с хроническими заболеваниями и своевременно оказать консультативную помощь, в том числе лицам, находящимся в сложных условиях работы, гражданской или военной службы. Эти технологии дают возможность выйти за рамки привычного географического ареала лечебного учреждения, завоевать лояльность пациентов, предоставляя медицинскую помощь и удовлетворяя потребность пациента в постоянном внимании врача.

Пациенты настойчиво требуют качественных дистанционных медицинских услуг, и подобный спрос будет только увеличиваться, особенно в условиях нарастающей конкурентной борьбы «за пациента» и дальнейшей манифестации финансовых и структурных проблем бюджетного сектора здравоохранения. ■

Резюме:

Обзор посвящен мобильному здравоохранению (mHealth), дано его определение и приведены примеры применения в практике.

mHealth состоит из двух крупных направлений: Технологии и Консалтинг. Прежде всего, mHealth базируется на мобильных персональных устройствах. В Российской Федерации количество абонентов мобильной сотовой связи составляет 152,8 на 100 человек. На рынке появляется большое количество разнообразных носимых устройств, которые подключаются к смартфонам. Широко известны различные браслеты, которые в основном используются для отслеживания физической активности.

Приведен обзор ряда статей, посвященных применению дистанционных технологий в различных медицинских специальностях. Различными авторами обосновываются целесообразность дистанционных консультаций. Выявлено, что в 40% очный визит к врачу не нужен. В ряде исследований проводилось сравнение эффективности очных визитов и дистанционных консультаций в реабилитационный период или при проведении инструментальных исследований, массовом скрининге. Также ряд авторов обосновали экономическую целесообразность дистанционного консультирования. Приведены примеры использования mHealth в урологии. Проанализированы предпосылки к развитию mHealth в России с точки зрения пациента. Приведены основные проблемы развития с точки зрения медицинского сообщества. К таковым отнесены: отсутствие законодательных основ, отсутствие четких схем финансирования и консерватизм врачей и всей системы.

mHealth позволяет оптимизировать отношение «врач-пациент», мониторировать жизненноважные показатели, доставить медицинские услуги в труднодоступные районы, а также завоевать лояльность пациентов.

Ключевые слова: mHealth, дистанционные консультации, телемедицина.

Key words: mHealth, remote consultations, telemedicine.

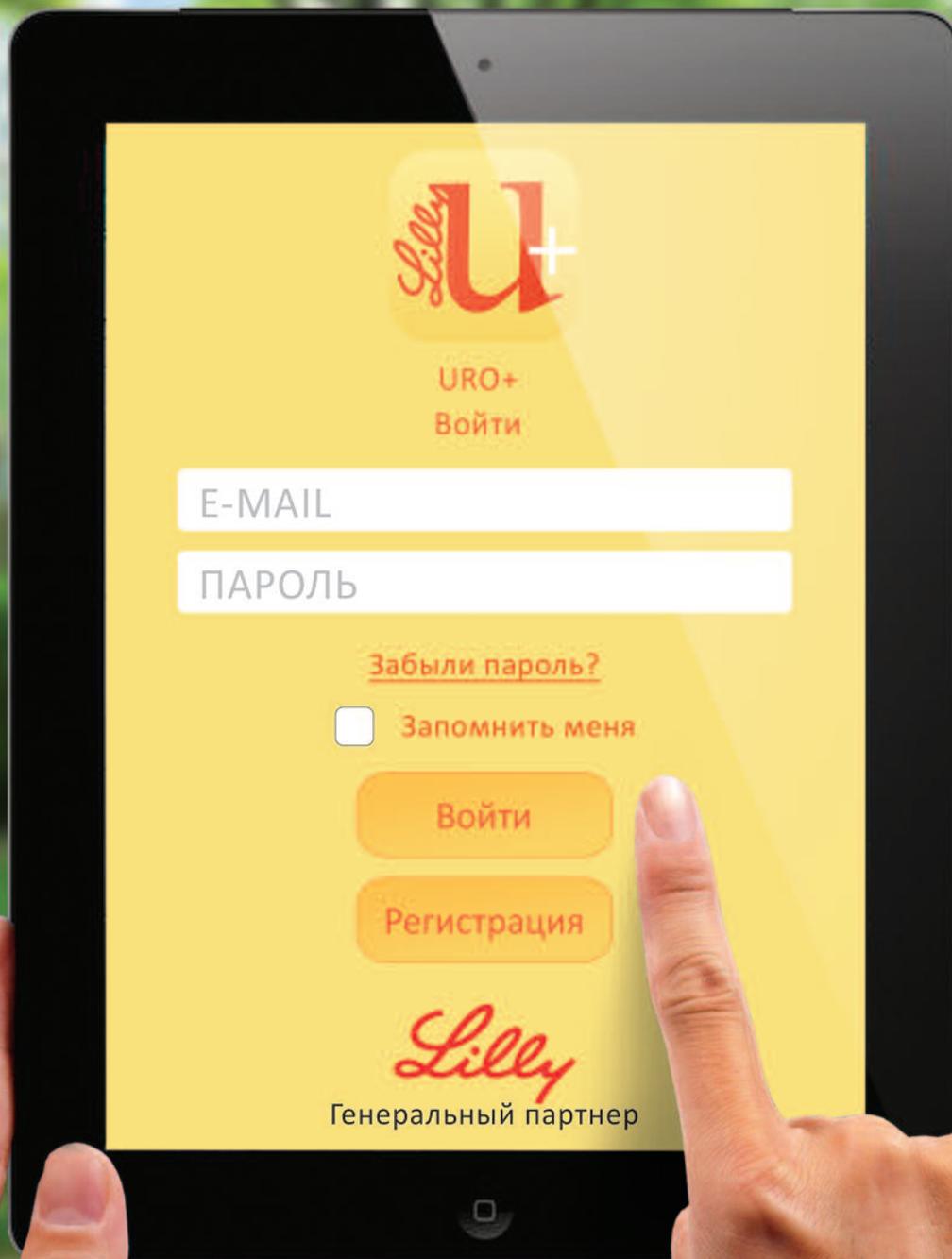
ЛИТЕРАТУРА

- Приказ Минздравсоцразвития России №1689н от 28 декабря 2011 г. [Online].//URL: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6968-prikaz-minzdravsozrazvitiya-rossii-1689n-ot-28-dekabrja-2011-g>.
- Федеральный Закон № 273 «Об образовании в Российской Федерации». статья 16 «Реализация образовательных программ с применением электронного обучения и дистанционных образовательных технологий» // URL: <http://www.rg.ru/2012/12/30/obrazovanie-dok.html>
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Казаченко А.В. Роль дистанционного образования в повышении уровня знаний специалистов первичного звена здравоохранения. // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. N 1. С 4-9.
- Glasgow RE, Fisher EB, Haire-Joshu D, Goldstein MG. National Institutes of Health Science Agenda: A Public Health Perspective. // Am J Public Health. 2007. Vol. 97, N 11. P. 1936–1938.
- World Bank. Mobile cellular subscriptions (per 100 people). [Online].// URL: <http://data.worldbank.org/indicator/IT.CEL.SETS.P2>.
- Приложение S Health — личный тренер по фитнесу. [Online]. // URL: <http://shealth.samsung.com/>.
- Apple - iOS 8 - Здоровье, Apple. [Online]. // URL: <https://www.apple.com/ru/ios/whats-new/health/>.
- Как смартфон может помочь вести здоровый образ жизни. [Online]. // URL: <http://www.rg.ru/2014/10/03/sportapp-site.html>.
- Краткий путеводитель по приложениям для контроля здоровья сердца. [Online]. // URL: <http://www.ferra.ru/ru/health/review/mHealth-Cardio/>.
- Таймеры для таблеток. 4 устройства, которые помогут вам вовремя принять лекарства. [Online]. // URL: <http://www.ferra.ru/ru/health/review/mHealth-PillReminders/>.
- Yuan S, Ma W, Kanthawala S, Peng W. Keep using my health apps: discover users' perception of health and fitness apps with the UTAUT2 Model. // Tele-med J E-Health Off. J. Am. Telemed. Assoc., 2015. [Online].// URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25919238>
- Best Smartwatches 2015. Tom's Guide. [Online]. // URL: <http://www.tomsguide.com/us/best-smartwatches,review-2156.html>.
- Babak Parviz, Brian Otis. Introducing our smart contact lens project. Official Google blog. [Online]. // URL: <http://googleblog.blogspot.ru/2014/01/introducing-our-smart-contact-lens.html>.
- Новый биосенсорный чип может изменить правила игры для нательных технологий. [Online]. // URL: <http://evercare.ru/noviy-biosensorny-chip-mozhet-izmenit-pravila-igr-dlya-natelynykh-tehnologii>.
- Adamson SC, Bachman JW. Pilot study of providing online care in a primary care setting // Mayo Clin. Proc. 2010. Vol. 85, N 8. P. 704-710.
- Veenstra W, Op den Buijs J, Pauws S, Westerterp M, Nagelsmit M. Clinical effects of an optimised care program with telehealth in heart failure patients in a community hospital in the Netherlands // Neth Heart J. 2015. Vol. 23, N 6. P.334-340
- Kitsiou S, Paré G, Jaana M. Effects of home telemonitoring interventions on patients with chronic heart failure: an overview of systematic reviews. // J Med In-ternet Res. 2015. Vol. 17, N 3. P. 63.
- Semple JL, Sharpe S, Murnaghan M L, Theodoropoulos J, Metcalfe KA. Us-ing a mobile app for monitoring post-operative quality of recovery of patients at home: a feasibility study. // JMIR MHealth UHealth. 2015. Vol. 3, N. 1. P. 18.
- Lopez C, Ramirez DC, Valenzuela JJ, Arguello A, Saenz JP, Trujillo S, Correal DE, Fajardo R, Dominguez C. Sexual and reproductive health for young adults in Colombia: teleconsultation using mobile devices. // JMIR MHealth UHealth. 2014. Vol. 2, N 3. P. 38.
- Horevoorts NJ, Vissers PA, Mols F, Thong MS, van de Poll-Franse LV. Re-sponse rates for patient-reported outcomes using web-based versus paper questionnaires: comparison of two invitational methods in older colorectal cancer patients // J Med Internet Res. 2015. Vol. 17, N 5. P. 111.
- Nohara Y, Kai E, Ghosh PP, Islam R, Ahmed A, Kuroda M, Inoue S, Hiramatsu T, Kimura M, Shimizu S, Kobayashi K, Baba Y, Kashima H, Tsuda K, Sugiyama M, Blondel M, Ueda N, Kitsuregawa M, Nakashima N. Health checkup and telemedical intervention program for preventive medicine in developing countries: verification study. // J Med Internet Res. 2015. Vol. 17, N 1. P. 2.
- Tousignant M, Moffet H, Nadeau S, Mérette C, Boissy P, Corriveau H, Marquis F, Cabana F, Ranger P, Belzile ÉL, Dimentberg R. Cost analysis of in-home telerehabilitation for post-knee arthroplasty. // J Med Internet Res. 2015. Vol. 17, N 3. P. 83.
- Kim J, Driver DD. Teleophthalmology for first nations clients at risk of dia-betic retinopathy: a mixed methods evaluation // JMIR Med Inform. 2015. Vol. 3, N 1. P. 10.
- Wu CJ, Wu SY, Chen PC, Lin YS. An innovative smartphone-based otorhi-noendoscope and its application in mobile health and teleotolaryngology. // J Med Internet Res. 2014. Vol. 16, N 3. P. 71.
- Guan Z, Wei B, Meng Z. Development of remote wireless mobile voiding diary and a report of its objective voiding in 20 young people. // Beijing Da Xue Xue Bao. 2010. Vol. 42, N 4. P. 476–479.
- Lee MH, Wu HC, Lin JY, Tan TH, Chan PC, Chen YF. Development and evaluation of an E-health system to care for patients with bladder pain syn-drome/interstitial cystitis. // Int J Urol. , 2014. Vol. 21, Suppl 1. P. 62–68.
- Viers BR, Lightner DJ, Rivera ME, Tollefson M K, Boorjian SA, Karnes RJ, Thompson RH, O'Neil DA, Hamilton RL, Gardner MR, Bundrick M, Jenkins SM, Pruthi S, Frank I, Gettman MT. Efficiency, satisfaction, and costs for remote video visits following radical prostatectomy: a randomized controlled trial. // Eur Urol. 2015.
- ВЦИОМ: удовлетворенность населения системой здравоохранения увеличивается. [Online].// URL: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2014/11/19/2126-vtsiom-udovlvtvorennost-naseleniya-sistemoy-zdravoohraneniya-uvelichivaetsya>.
- 03.ru - Медицинские консультации онлайн. [Online]. // URL: <http://www.03.ru/>.
- Мой уролог. [Online].// URL: <http://03uro.ru/consultations>.
- World Bank. Internet users (per 100 people). [Online]. // URL: <http://data.worldbank.org/indicator/IT.NET.USER.P2>.
- Проект Федерального закона n 308883-4 “Об информационно-коммуникационных технологиях в медицине” (ред., внесенная в ГД ФС РФ). // URL: <http://www.lawmix.ru/lawprojects/36968>.
- Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Во-ронезжской области. Тарифное соглашение на 2015 год (редакция от 24.04.2015). // URL: <http://www.omsvrn.ru/content/tarifnoe-soglashenie-na-2015-god-redakciya-ot-24042015>.
- Медицинская страховая компания “Медстрах”. Страховой полис “Нор-маСахар”. // URL: <http://www.medstrakh.ru/dms/normasugar/>.
- mHealth monitoring and diagnostic medical devices market expected to reach USD 8.03 Billion Globally in 2019: Transparency Market Research. // URL: <http://www.digitaljournal.com/pr/1877980>.



Мобильное приложение для урологов

*Всегда в курсе всех
урологических новостей!*



App Store



Google play



**«Всегда вперед, после каждого совершенного шага
готовиться к следующему, все помыслы отдавать тому,
что еще предстоит сделать».**

**Главный хирург Красной Армии 1941-1945 гг
Н.Н. Бурденко (1876—1946)**



Москва 2015
www.ecuro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая
урология» включен в Перечень ВАК (№2135,
заключение Президиума ВАК от 25.05.12 №22/49)



9 772222 854006