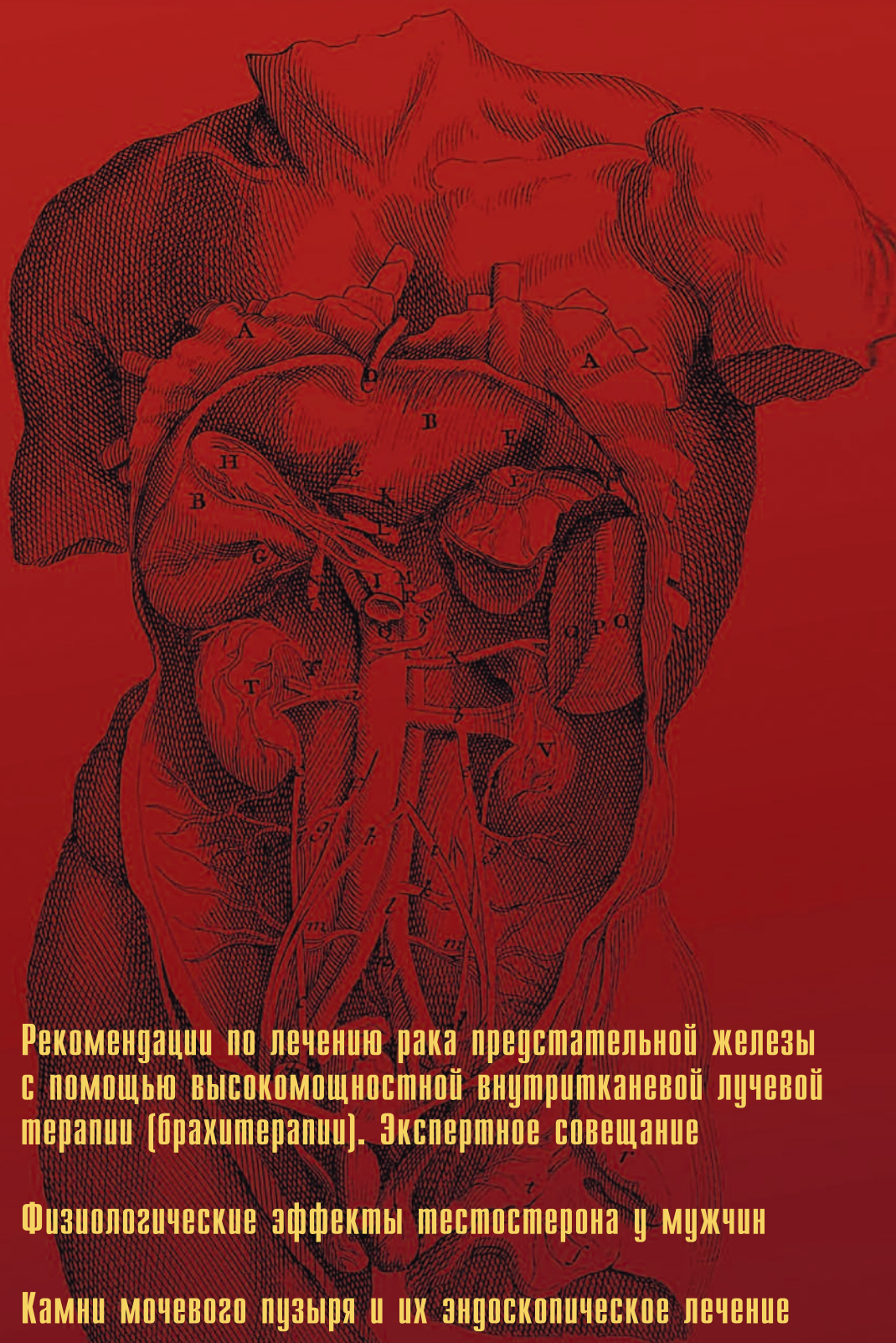


УРОЛОГИЯ



Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокоэнергетической внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание

Физиологические эффекты тестостерона у мужчин

Камни мочевого пузыря и их эндоскопическое лечение

Результаты оперативного лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса высоких степеней у детей



teva

За дополнительной информацией о препаратах обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: 115054 Москва, ул. Валуевская, д. 35; тел.: +7 (495) 644 22 34 (35); DYNF-RU-00062-PHARM-DOK.

СЕКС БЕЗ ВОДЫ

ПЛЁНКА

для лечения эректильной дисфункции.

Быстро растворяется на языке¹ и не требует запивания.²

Подробности на HAPPYEND.RU



ДИНАМИКО ФОРВАРД. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Торговое название: ДИНАМИКО ФОРВАРД. МНН: силденафил. Лекарственная форма: пленки, диспергируемые в полости рта. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения эректильной дисфункции – ФД35-ингибитор. Показания к применению: Лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Эффективен только при сексуальной стимуляции. Противопоказания (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Гиперчувствительность к силденафилу или любому другому компоненту препарата; при постоянном или с перерывами применении донаторов оксида азота, органических нитратов или нитратов в любых лекарственных формах; пациентам, для которых сексуальная активность нежелательна (например, с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия, тяжелая сердечная недостаточность); перенесенные в течение последних шести месяцев нарушения мозгового кровообращения или инфаркт миокарда; одновременный прием ритонавира; хроническая почечная недостаточность тяжелой степени; наследственные дегенеративные заболевания сетчатки; артериальная гипотензия; не рекомендуется применять одновременно с другими средствами для лечения нарушений эрекции; не предназначен для применения у женщин и детей до 18 лет. Способ применения и дозы (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Внутрь, примерно за 1 час до планируемой сексуальной активности. По 50 мг 1 раз в сутки. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Побочное действие (Полная информация – см. Инструкцию по применению): головная боль, головокружение, «приливы», затуманивание зрения, нарушение зрения, цианозия, заложенность носа, тошнота, диспепсия, боль в спине. Срок годности: 3 года. Не применять по истечении срока годности. Условия отпуска: По рецепту. Регистрационный номер: ЛП1-003518. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. 1. Пленка растворится на языке приблизительно в течение 60 секунд. Data on file («A Clinical study in healthy male volunteers to evaluate buccal absorption of Please Orally Soluble Film 50 mg (Sildenafil)»). Protocol Number: CTC-CDF-003 Ver.1.5). Имеется в виду исключительно процесс растворения пленки, помещенной на язык. 2. Инструкция по медицинскому применению ДИНАМИКО ФОРВАРД.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№3 2017

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

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

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

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Издательский дом «УроМедиа»

Руководитель проекта
В.А. Шадёркина

Дизайнер
О.А. Белова

Корректор
Ю.Г. Болдырева

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

www.ecuro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология» включен в перечень ВАК
(Перечень рецензируемых научных изданий от 01.12.2015 г.)

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

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

Перепечатка материалов разрешается только с письменного разрешения редакции

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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

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

Эндокринно-опосредованное действие гипохлорита натрия на функциональные показатели почек и литогенные свойства мочи..... 4

ОНКОУРОЛОГИЯ

*С.Н. Новиков, В.Н. Ощепков, С.В. Канаев,
С.Н. Баянкин, В.А. Бирюков, Н.В. Коротких,
А.А. Молоков, Р.В. Новиков, А.Д. Цыбульский*

Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокомогущностной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) Экспертное совещание, 17 ноября 2016, Москва..... 10

*М.С. Саяпина, С.Г. Аверина, Т.В. Захарова,
А.В. Кашкадаева, С.В. Ширяев, М.В. Полуэктова,
О.А. Воробьева*

Биохимический и радионуклидный мониторинг функции единственной почки у больных метастатическим почечно-клеточным раком на фоне иммунотерапии..... 24

*С.В. Шкодкин, Ю.Б. Идашкин, А.С. Паричук,
А.В. Любушкин, А.А. Невский, К.Д. Шушпанова*

Ранняя прогрессия гипернефромы после экстракорпоральной резекции почки..... 32

ЭНДОУРОЛОГИЯ

*С.В. Котов, А.С. Колмаков, С.А. Пульбере,
Р.И. Гуспанов, Д.А. Мазуренко*

Продолжительность кривой обучения нефрэктомии из единого лапароскопического доступа..... 38

*В.Ю. Иванов, В.А. Малхасян, И.В. Семенякин,
Д.Ю. Пушкарь*

Камни мочевого пузыря и их эндоскопическое лечение. Современный взгляд на проблему..... 44

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

*С.А. Голованов, М.И. Андрияхин, А.М. Поликарпова,
А.В. Сивков, Д.С. Меринов, М.Ю. Просянников*

Многоочечный анализ минерального состава коралловидных камней в изучении особенностей их формирования..... 52

И.И. Белоусов, Яссине Акеф Мааруф, М.И. Коган

Динамика клинического течения камней проксимального отдела мочеточника и эффективность силодозина как камнеизгоняющей терапии после дистанционной ударно-волновой литотрипсии..... 58

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

EXPERIMENTAL UROLOGY

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

Endocrine-mediated effect of sodium hypochlorite on functional parameters of kidneys and lithogenic properties of urine..... 4

ONCOUROLOGY

*S.N. Novikov, V.N. Oshchepkov, S.V. Kanaev,
S.N. Bayankin, V.A. Biryukov, N.V. Korotkih,
A.A. Molokov, R.V. Novikov, A.D. Tsibulskiy*

Guidelines for prostate cancer HDR-brachytherapy treatment. Expert meeting 17th November 2016, Moscow..... 10

*M.S. Sayapina, S.G. Averinova, T.B. Zakharova,
A.V. Kashkadayeva, S.V. Shiryaev, M.V. Poluektova,
O.A. Vorobyeva*

Biochemical and radionuclide monitoring of single kidney function in patients with metastatic renal cell carcinoma in the setting of immunotherapy..... 24

*S.V. Shkodkin, Y.B. Idashkin, A.S. Parichuk,
A.V. Lyubushkin, A.A. Nevsky, K.D. Shushpanova*

Early progression of renal cell carcinoma after extracorporeal partial nephrectomy..... 32

ENDOUROLOGY

*S.V. Kotov, A.S. Kolmakov, S.A. Pulbere,
R.I. Guspanov, D.A. Mazurenko*

The duration of the nephrectomy training curve from a single laparoscopic approach..... 38

*V.Yu. Ivanov, V.A. Malhasyan, I.V. Semenyakin,
D.Yu. Pushkar*

Stones in the urinary bladder and their endoscopic treatment. A contemporary approach..... 44

UROLITHIASIS

*S.A. Golovanov, M.I. Andryukhin, A.M. Polikarpova,
A.V. Sivkov, D.S. Merinov, M.Yu. Prosyannikov*

Multipoint analysis of the mineral composition of staghorn stones in the study of the characteristics of their formation..... 52

I.I. Belousov, Yassine Akef Maaruf, M.I. Kogan

The dynamics of urinary stone disease of the proximal ureter and the effectiveness of silodosin for treatment of urolithiasis after extracorporeal shock wave lithotripsy..... 58

АНДРОЛОГИЯ

Е.А. Ефремов, С.Ю. Шеховцов, А.О. Бутов, Х.З. Хизриев, Ю.В. Кастрикин, И.С. Толстов
Современный взгляд на физиологические эффекты тестостерона у мужчин..... 64

М.Н. Коршунов, Е.С. Коршунова, С.П. Даренков
Прогностическая ценность показателя ДНК-фрагментации сперматозоидов в успехе программ вспомогательных репродуктивных технологий. Эмпирическая антиоксидантная терапия в коррекции ДНК-фрагментации на фоне патологического окислительного стресса эякулята..... 70

И.А. Панченко, А.П. Ефименко, Р.И. Панченко
Медицинская реабилитация пациентов с возрастным андрогенным дефицитом в условиях специализированного уроандрологического центра.....78

Е.В. Кульчавеня, А.А. Бреусов, А.Г. Чередниченко, С.В. Стовбун
Необходимость комплексного подхода к обследованию и лечению больных хроническим абактериальным простатитом..... 84

И.С. Шорманов, А.И. Рыжков, А.С. Соловьев
Эндотелиальная функция у больных с хроническим бактериальным простатитом..... 90

П.С. Кызласов, А.И. Боков, М.М. Сокольщик, Ю.Д. Удалов, М.В. Забелин, Е.В. Помешкин, В.М. Трояков, О.В. Паклина
Коррекционная корпоропластика с одномоментным фаллоэндопротезированием (клинический случай)... 95

НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

А.С. Архиреев, В.В. Ромих, В.В. Пантелеев, Ф.Д. Ромих, О.И. Аполихин, А.В. Сивков
Эффективность лечения больных нейрогенной и идиопатической детрузорной гиперактивностью, в зависимости от дозы ботулинического токсина типа А..... 98

Е.В. Кульчавеня, А.И. Неймарк, П.С. Плугин, С.С. Максимова, С.Ю. Шевченко, Г.Ю. Ярин, А.В. Алексеева, В.Н. Федоренко
Сравнение параметров мочеиспускания при различном положении тела..... 104

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

Н.В. Марков, И.М. Каганцов, И.А. Турабов, Д.Е. Саблин, В.И. Дубров, А.А. Логваль
Результаты оперативного лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса высоких степеней у детей..... 110

И.С. Шорманов, Д.Н. Щедров
Спорные вопросы хирургической тактики при завороте яичка в детском возрасте (обзор литературы)..... 114

М.Ю. Просянников, Ю.Э. Рудин, А.В. Лыков, Д.С. Меринов, О.В. Константинова, Н.В. Анохин, А.Б. Вардак
Возможные ошибки диагностики и лечения пациентов детского возраста с мочекаменной болезнью 122

ANDROLOGY

E.A. Efremov, S.Yu. Shekhovtsov, A.O. Butov, H.Z. Khizriev, Yu.V. Kastrikin, I.S. Tolstov
Physiological effects of testosterone: a modern view.....58

M.N. Korshunov, E.S. Korshunova, S.P. Darenkov
Predictive value of DNA fragmentation index in sperm cells for the success of assisted reproductive techniques. Empirical antioxidant therapy for the correction of DNA fragmentation in the setting of pathological oxidative stress of the ejaculate..... 64

I.A. Panchenko, A.P. Efimenko, R.I. Panchenko
Summary medical rehabilitation of patients with age-related androgen deficiency in the conditions of the specialized uroandrological center.....72

E.V. Kulchavenya, A.A. Breusov, A.G. Cherednichenko, S.V. Stovbun
The necessity of a complex approach to examination and treatment of patients with chronic abacterial prostatitis 78

I.S. Shormanov, A.I. Ryzhkov, A.S. Soloviev
Endothelial function in patients with chronic bacterial prostatitis..... 84

P.S. Kyzlasov, A.I. Bokov, M.M. Sokolshchik, Yu.D. Udalov, M.V. Zabelin, E.V. Pomeshkin, V.M. Troyakov, O.V. Paklina
Correcitive corporoplasty with one-stage phalloendoprosthetics (clinical case)..... 89

URINATION DISORDERS

A.S. Arkhireev, V.V. Romikh, V.V. Panteleyev, F.D. Romikh, O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov
The efficacy of therapy in patients with neurogenic and idiopathic detrusor hyperactivity depending on the dose of botulinum toxin type A..... 98

E.V. Kulchavenya, A.I. Neymark, P.S. Plugin, S.S. Maksimova, S.Yu. Shevchenko, G.Yu. Yarin, A.V. Alekseeva, V.N. Fedorenko
A comparison of urination parameters in different body positions..... 104

PEDIATRIC UROLOGY

N.V. Markov, I.M. Kagantsov, I.A. Turabov, D.E. Sablin, V.I. Dubrov, A.A. Logval
The results of operative treatment of high grade vesicoureteral reflux in children..... 110

I.S. Shormanov, D.N. Shchedrov
Controversial issues of surgical tactics in case of a testicular torsion in childhood (literature review)..... 114

M.Yu. Prosyannikov, Yu.E. Rudin, A.V. Lykov, D.S. Merinov, O.V. Konstantinova, N.V. Anokhin, A.B. Vardak
Possible errors in the diagnosis and treatment of pediatric patients with urolithiasis..... 122

Эндокринно-опосредованное действие гипохлорита натрия на функциональные показатели почек и литогенные свойства мочи

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

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

Сведения об авторах:

Иващенко В.В. – д.м.н., врач-нефролог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: 79031293731@yandex.ru

Ivashchenko V.V. – Dr. Sc., Nephrologist of N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: 79031293731@yandex.ru

Кирпатовский В.И. – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией экспериментального моделирования урологических заболеваний НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Российская Федерация; e-mail: vladkirp@yandex.ru

Kirpatovskiy V. I. – Dr. Sc. Professor, Head of the Laboratory of experimental modeling of urological diseases of N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: vladkirp@yandex.ru

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

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

Казаченко А.В. – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: avkni@mail.ru

Kazachenko A.V. – Dr. Sc., deputy director for clinical work of N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: avkni@mail.ru

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

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

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

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

Дрожжева В.В. – научный сотрудник научно-лабораторным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: sergeyGol124@mail

Drozheva V.V. – researcher of scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: sergeyGol124@mail.ru

П «Что такое болезнь как не стесненная в своей свободе жизнь?» – писал К.Маркс [1]. Это философское определение болезни как нельзя лучше подходит для мочекаменной болезни, отражая полиэтиологичность и сложность патогенеза этого заболевания [2-5]. Образ жизни, социальное положение, диетические пристрастия, жаркий или холодный климат – это одна сторона вопроса [6-8]. Генетическая предрасположенность, метаболические нарушения, системная мембранная патология – еще одна совокупность причин нефролитиаза [2,9,10]. Аномалии развития органов мочевой системы, нарушение пассажа мочи по мочевым путям, инфекция мочевых путей – причины камнеобразования, относящиеся к компетенции врачей урологов. Проксимальный и дистальный почечный канальцевый ацидоз, первичный и вторичный гиперпара-

тиреоз, хроническая почечная недостаточность, тубулопатии различной природы требуют совместных усилий врачей многих специальностей в лечении мочекаменной болезни [11,12].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вазопрессин, адренокортикотропный гормон (АКТГ), кортизол, паратиреоидный гормон (ПТГ) оказывают существенное воздействие на механизмы клубочковой фильтрации, активной и пассивной реабсорбции катионов и анионов в почечных канальцах, реабсорбцию воды. Альдостерон усиливает экскрецию кислот за счет активации H^+ -АТФаз во вставочных клетках дистальных канальцев. Ангиотензин II активирует $Na-H^+$ -обмен и $(Na^+ - 3HCO_3^-)$ – котранспорт, что с одной стороны усиливает выведение протонов H^+ , а с другой – усиливает реабсорбцию бикарбонат-анионов. Подобно ангиотензину II действуют на почечные канальцы катехоламины и адренергическая стимуля-

ция нервных волокон, иннервирующих почки, усиливая $Na-H^+$ -обмен. Паратиреоидный гормон оказывает противоположное действие на рН мочи, усиливая продукцию катионов аммония в проксимальных канальцах и угнетая (вследствие ингибирования $Na-H^+$ -обмена) реабсорбцию бикарбоната [13,14]. Кортизол увеличивает потерю кальция с мочой и снижает всасывание кальция в кишечнике. АКТГ стимулирует секрецию глюкокортикоидов и в небольшой степени минералокортикоидов и андрогенов клетками пучковой и сетчатой зоны коры надпочечников [15,16].

Оказывая системное адаптогенное действие, гипохлорит натрия (ГН) влияет не только на функцию внутренних органов, но и на характер метаболизма, гормональный статус организма [17]. Все это не может не отражаться на функции почечных нефронов, электролитном составе мочи и изменении ее литогенных свойств [18,19].

Цель – экспериментальное изучение влияния гипохлорита натрия на функциональные способности почек и гормональный статус интактных крыс, оказывающие влияние на качественный состав конечной мочи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнили на 35 белых беспородных крысах массой 250-450 грамм. Группу интактных животных составили 5 крыс, их не подвергали никаким воздействиям. Контрольную группу составили 15 крыс (группа №1), им внутрибрюшинно в течение 4 дней вводили 1,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Экспериментальную группу составили 15 крыс (группа №2), им внутрибрюшинно в течение 4 дней вводили 1,5 мл 0,06% (2,2-2,5 мг/кг/сутки) раствора ГН. На 4-е сутки эксперимента крыс помещали в обменные клетки и собирали мочу в течение 24 часов. Животных контрольной и экспериментальной групп выводили из эксперимента на 5-е, 8-е и 11-е сутки наблюдения. Определяли суточный диурез, массу животного, брали кровь пункционно из нижней

полной вены. Кровь центрифугировали, отделяли сыворотку крови. Биохимические исследования крови и мочи проводили на биохимическом анализаторе «ADVIA 1200» (Германия). Изучали динамику показателей: суточный и минутный диурез, осмолярность крови и мочи, клиренс креатинина, клиренс осмолярности и концентрационный коэффициент, клиренс осмотически свободной воды, экскретируемая фракция натрия (EF_{Na}), калия (EF_K), кальция (EF_{Ca}), фосфора (EF_P), магния (EF_{Mg}), хлора (EF_{Cl}), мочевой кислоты (EF_{Мочевой кислоты}). С целью получения объективной оценки изучаемых параметров величину клиренса креатинина, клиренса осмолярности и клиренса воды делили на единицу массы животного. Во всех группах животных изучали уровень гормонов в крови: адренокортикотропный гормон (АКТГ), паратиреоидный гормон (ПТГ), кортизол, альдостерон.

Раствор ГН готовили с помощью аппарата «ДЭО-01-Медек» на основе стерильного физиологического раствора в электрохимической камере согласно методическим рекомендациям по применению ГН и положениям технической документации [20,21].

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

Эксперимент проводился в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных» принятыми Международным Советом Научных Обществ (СИОМС) в 1985 году, со статьей XI Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 год) и правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267). Крысы содержались в условиях вивария, имели свободный доступ к пище и воде за исключением времени эксперимента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты эксперимента оценивали на 5-е, 8-е и 11-е сутки исследования. Средние величины данных функциональных показателей почек представлены в таблице 1.

Масса животных в контрольной группе №1, которых выводили

Таблица 1. Биохимические параметры крови крыс

Показатель	Интактные крысы	5-е сутки		8-е сутки		11-е сутки	
		Контрольная группа	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Экспериментальная группа
Вес, грамм	400±45	329±45	385±27	325±15*	366±36	280±36*	408±70**
Диурез в сутки, мл	8±3	10±5	7±1	5±1*	5±1*	4±1*	5±2
Диурез в минуту, мл	0,0057±0,0029	0,0070±0,0035	0,0050±0,0007	0,0036±0,0006	0,0032±0,0010*	0,0028±0,0007*	0,0036±0,0015
Клиренс креатинина, мл/минуту	1,09±0,19	0,65±0,06*	1,08±0,12**	0,9±0,03	0,84±0,09*	0,73±0,20*	0,86±0,31
Клиренс креатинина, мл/минуту/кг	2,72±0,17	2,03±0,44*	2,05±0,40*	2,99±0,19	2,32±0,43**	5,99±0,52	2,05±0,46*
Осмолярность крови, мосмоль/л	304±8	301±5	299±4	298±3	304±5	295±3	296±11
Осмолярность мочи, мосмоль/л	1716±253	1459±726	1911±541	2486±147*	2810±706*	1941±794	1943±1259
Концентрационный коэффициент	5,6±0,7	4,9±2,5	6,4±1,9	8,3±0,6*	9,3±2,4*	6,6±2,7	6,5±4,1
Клиренс осмолярности, мл/минуту	0,031±0,009	0,028±0,004	0,031±0,004	0,030±0,003	0,028±0,003	0,017±0,003*	0,020±0,005
Клиренс осмолярности, мл/мин/кг	0,076±0,013	0,087±0,012	0,082±0,011	0,092±0,009	0,078±0,015	0,062±0,017	0,050±0,016*
Клиренс воды, мл/минуту	-0,025±0,007	-0,022±0,007	-0,026±0,005**	-0,026±0,002	-0,025±0,002	-0,014±0,003*	-0,016±0,006
Клиренс воды, мл/минуту/кг	-0,063±0,009	-0,066±0,009	-0,068±0,013	-0,082±0,008*	-0,069±0,011	-0,053±0,017	-0,041±0,019
EF _{Na} , %	0,23±0,05	0,53±0,15*	0,5±0,36	0,23±0,06	0,6±0,1*,**	0,17±0,12	0,27±0,29
EF _{Ca} , %	1,0±0,4	1,1±0,1	0,7±0,6	0,9±0,3	0,7±0,9	0,9±1,1	0,4±0,2*
EF _K , %	27,4±6,9	38,8±4,4*	24,5±2,1**	33,4±6,4	31,4±5,7	25,1±8,8	26,1±12,0
EF _P , %	7,1±4,1	3,4±3,6	5,3±4,6	12,5±4,4	5,2±3,0**	12,4±5,0	5,9±3,8
EF _{Mg} , %	7,2±1,7	0,3±0,1*	2,7±4,3	3,5±1,4*	0,45±0,6*,**	1,6±2,6*	0,2±0,1*
EF _{Cl} , %	0,27±0,06	1,3±0,7*	0,8±0,4*	0,5±0,2	0,9±0,2*,**	0,2±0,1	0,5±0,4
EF _{Мочевой к.} , %	6,9±1,9	3,7±1,4*	4,3±3,9	12,8±6,7	2,3±1,4*,**	4,2±2,6	1,6±0,2*,**

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

из эксперимента на 8-е и 11-е сутки оказалась самой низкой. Влияние натриевой нагрузки у них было сильнее, чем у крыс других сравниваемых групп. Доза ГН у крыс исследуемой группы равнялась 2,2-2,5 мг/кг/сутки. В контрольной и экспериментальной группах обнаружили постепенное снижение суточного и минутного диуреза по сравнению с группой интактных крыс на 8-е и 11-е сутки наблюдения.

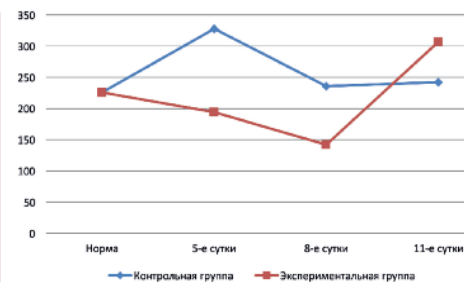
На 11-е сутки эксперимента клиренс креатинина в контрольной группе крыс увеличивался в 2,2 раза по сравнению с группой интактных крыс, а в исследуемой группе соответственно снижался в 1,3 раза. Осмолярность крови к 11 суткам в группах №1 и №2 снижалась, а осмолярность мочи и концентрационный коэффициент достоверно увеличивались на 8-е сутки контроля по сравнению с группой интактных животных.

Клиренс осмолярности в контрольной и исследуемой группах на 11-е сутки наблюдения был наименьшим, что соответствовало минимальным значениям осмолярности крови в те же сроки. Такая же динамика отмечалась и в отношении клиренса осмотически свободной воды, что, по-видимому, также было связано с низким значением осмолярности крови.

Наиболее интересные данные были получены при исследовании величин экскретируемых фракций основных катионов и анионов мочи. Экскретируемая фракция натрия увеличивалась на 5-е сутки контроля в группах №1 и №2. На 8-е сутки исследования в экспериментальной группе этот показатель был наибольшим и в 2,6 раза превышал

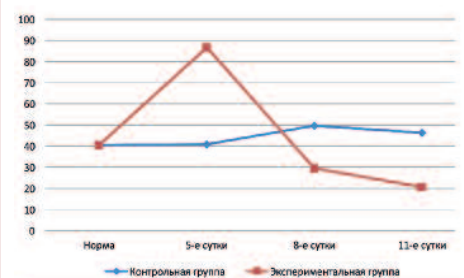
аналогичные показатели в других сравниваемых группах. Средняя величина экскретируемой фракции кальция у крыс исследуемой группы достоверно снижалась на 11-е сутки наблюдения по сравнению с группой интактных крыс и была в 2,2 раза ниже соответствующего значения в контрольной группе животных. Среднее значение величины экскретируемой фракции калия в группе №1 на 5-е сутки эксперимента имело достоверное различие по сравнению с аналогичным показателем у интактных крыс и в группе №2. Экскретируемая фракция фосфора на 8-е и 11-е сутки наблюдения увеличивалась в контрольной группе крыс и снижалась в исследуемой группе. Экскретируемая фракция магния снижалась в группах №1 и №2, наибольшее снижение обнаружили в группе экспериментальных животных. Подобно динамике экскретируемой фракции натрия изменялась средняя величина экскретируемой фракции хлора. Динамика экскретируемой фракции мочевой кислоты напоминала динамику экскретируемой фракции фосфора, при этом выведение мочевой кислоты в экспериментальной группе животных было достоверно ниже, чем аналогичное значение в контрольной группе и в группе интактных крыс на 8-е и 11-е сутки контроля.

Результаты исследования уровня гормонов у крыс представлены в таблице 2. Изучали динамику гормонов, которые регулируют осмолярность крови, метаболизм катионов и анионов, катаболические процессы в организме (АКТГ, кортизол, альдостерон) и фосфорно-кальциевый обмен (ПТГ) (рис. 1,2,3,4).



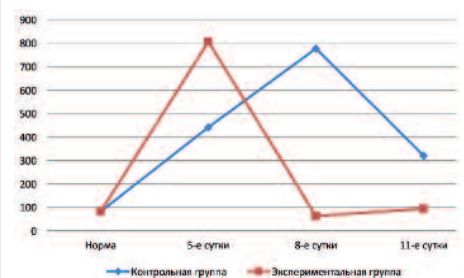
	Контрольная группа	Экспериментальная группа
Норма	226	226
5-е сутки	328	194
8-е сутки	236	142
11-е сутки	242	307

Рис. 1. Динамика АКТГ в контрольной и экспериментальной группах



	Контрольная группа	Экспериментальная группа
Норма	40,5	40,5
5-е сутки	40,9	86,7
8-е сутки	49,6	29,4
11-е сутки	46,3	20,7

Рис. 2. Динамика кортизола в контрольной и экспериментальной группах



	Контрольная группа	Экспериментальная группа
Норма	82,6	82,6
5-е сутки	441	806
8-е сутки	776	62
11-е сутки	320	94

Рис. 3. Динамика альдостерона в контрольной и экспериментальной группах

Средние значения АКТГ в контрольной группе крыс во все сроки наблюдения превышали уро-

Таблица 2. Результаты исследования уровня гормонов крови у крыс при парентеральном введении физиологического раствора и 0,06% раствора ГН в дозе 2,2-2,5 мг/кг/сутки (M=M ± σ)

Показатель	Интактные крысы	5-е сутки		8-е сутки		11-е сутки	
		Контрольная группа	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Экспериментальная группа
АКТГ крови, пг/мл	226,0±79,7	328,8±13,3*	194,0±34,4**	236,0±29,3	142,6±72,7**	242,3±133,3	307,3±137,1
Кортизол крови, нмоль/л	40,5±1,4	40,9±8,1	86,7±82,6	49,6±28,9	29,4±9,1*	46,3±3,9*	20,7±3,1*,**
Альдостерон, пг/мл	82,6±40,7	441,4±346,2*	806,1±646,3*	776,6±440,5*	62,5±43,1**	320,1±75,5*	94,1±26,1**
ПТГ, пг/мл	1,7±0,7	1,9±0,4	5,7±6,6	2,4±0,5	2,8±1,1	338,8±490,5*	19,9±37,0*,**

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

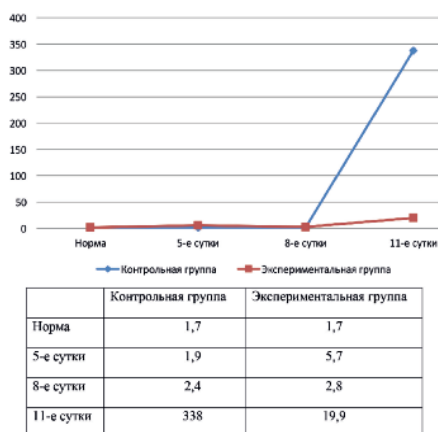


Рис. 4. Динамика ПТГ в контрольной и экспериментальной группах

вень АКТГ в группе интактных крыс. В экспериментальной группе на 5-е и 8-е сутки уровень АКТГ был достоверно ниже, чем в контрольной группе. В отличие от крыс контрольной группы величина кортизола в группе №2 имела тенденцию к снижению и на 11-е сутки наблюдения достоверно отличалась от группы №1 и группы интактных животных. Уровень альдостерона в крови в контрольной группе животных был достоверно выше аналогичного показателя в группе интактных крыс во все сроки наблюдения. В экспериментальной группе крыс средняя величина альдостерона на 8-е и 11-е сутки существенно не отличалась от средней величины альдостерона в группе интактных животных и была достоверно ниже, чем у крыс в группе №1. Уровень ПТГ во все сроки наблюдения в группах №1 и №2 был выше аналогичного показателя в группе интактных крыс. Однако, на 11-е сутки эксперимента средняя величина ПТГ в группе №1, несмотря на неоднородность показателей, была достоверно выше, чем в группе интактных животных. В то же время уровень ПТГ в группе №2 был достоверно выше, чем в группе интактных животных и достоверно ниже, чем в группе №1.

Результаты эксперимента показали, что ГН вызывает повышение уровня кортизола и альдостерона на фоне обратной динамики величины АКТГ. Это может свидетельствовать о первичном действии

ГН на надпочечники и вторичной активации функции гипофиза в ответ на изменение уровня глюкокортикоидов: снижение уровня АКТГ в ответ на повышение уровня кортизола на 5-е сутки и повышение АКТГ в ответ на снижение уровня кортизола к 11 суткам исследования. Можно предположить, что возможной причиной активации функции надпочечников является изменение антиоксидантного статуса организма на фоне прооксидантного действия ГН. В контрольной группе крыс динамика этих гормонов была незначительной.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение роли гормонов в формировании окончательного состава мочи требует пристального внимания поскольку эндокринная система активно влияет на метаболизм, образование и выведение его конечных продуктов с мочой. Экскреторная функция почек, в частности, функция клубочкового и канальцевого аппаратов, работает в интересах целостного организма в составе функциональных систем, в которые они включены. «Золотое» правило нормы П.К. Анохина гласит: «чем сильнее отклоняется результат, тем сильнее активируются механизмы, направленные на его возвращение к оптимальному уровню» [22].

АКТГ непосредственно не влияет на состав мочи и не определяет риск нефролитиаза при мочекаменной болезни. Однако этот гормон влияет на синтез и освобождение надпочечниками глюкокортикоидов, гормонов стресса, которые снижают утилизацию глюкозы, стимулируют распад жиров и тормозят их синтез, вызывают высвобождение аминокислот из мышечной и лимфоидной тканей за счет усиления катаболических процессов, увеличивают кальциурию, снижают всасывание кальция в кишечнике, вследствие чего может повышаться уровень ПТГ [3,15]. В высоких концентрациях глюкокортикоиды (кор-

тизол, кортикостерон) обладают альдостероноподобным эффектом, который приводит к задержке в организме натрия и воды, отекам, усилению экскреции калия с мочой. Как и альдостерон глюкокортикоиды способствуют закислению мочи. Что касается ПТГ, то его активность определяет увеличение реабсорбции кальция в почечных канальцах и увеличение выведения фосфатов. Другими почечными эффектами ПТГ являются: угнетение канальцевой реабсорбции натрия, воды, гидрокарбонатов, увеличение реабсорбции магния. Кроме того, кратковременное повышение уровня ПТГ может оказывать анаболический эффект в отношении образования костной ткани и угнетения ее резорбции [13,15,23]. В ответ на системное прооксидантное действие ГН в течение 4-х дней и повышение уровня кортизола в 2,1 раза по сравнению с нормой на 5-е сутки, наблюдали активацию механизмов, стимулирующих репаративно-анаболические процессы на 8-е и 11-е сутки исследования, которые заключались в стойком снижении уровня кортизола и увеличении уровня ПТГ. Эти эффекты сопровождалась гипокальциурией, гипоурикурией, гипофосфатурией и гипомагниурией, наиболее достоверно выраженные на 11-е сутки контроля (рис. 5,6). Для достижения нашей основной цели, снижения литогенных свойств мочи, были использованы законы

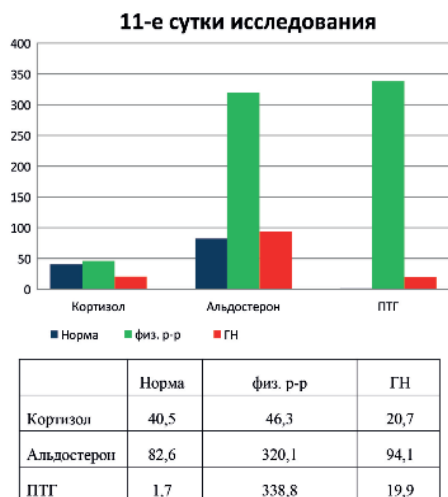


Рис. 5. Уровень кортизола, альдостерона и ПТГ в норме, контрольной и экспериментальной группах на 11 сутки исследования

системной регуляции. Экспериментально было подтверждено, что факторы, восстанавливающие результат, всегда сильнее отклоняющих воздействий.

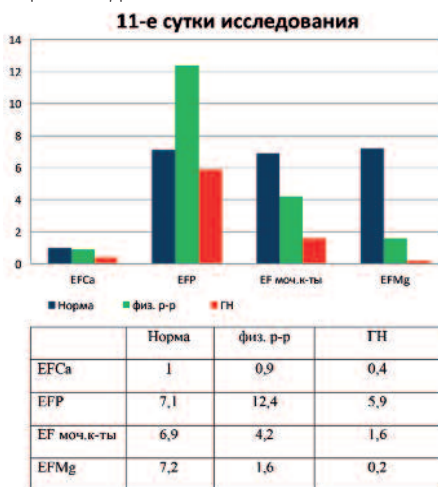


Рис. 6. Уровень экскретируемой фракции кальция (EFCa), фосфора (EFP), мочевой кислоты (EF моч. к-ты) и магния в норме, контрольной и экспериментальной группах 11 сутки исследования

По-видимому, достоверное снижение диуреза, и концентрирование мочи на 8-е сутки эксперимента в контрольной группе животных связано с действием кортизола и альдостерона, которые вызывают увеличение экскретируемой фракции калия, хлора и мочевой кислоты. Достоверное снижение величины кортизола и альдостерона в исследуемой группе на 8-е сутки контроля сопровождалось достоверным снижением величины экскретируемой фракции мочевой кислоты в моче, нормализацией осмолярности крови и клиренса осмотически свободной воды. Достоверное снижение величины экскретируемой фракции мочевой кислоты определяли в группе №2 и на 11-е сутки исследо-

вания. Адаптогенные свойства ГН в отношении нормализации уровня альдостерона в крови ярко проявились в исследуемой группе крыс на 8-е и 11-е сутки эксперимента. В контрольной группе животных подобного эффекта не наблюдали.

Действие ПТГ отчетливо прослеживалось в контрольной группе крыс на 8-е и 11-е сутки наблюдения: гипокальциурия, гиперфосфатурия, гипомагниурия. В отличие от контрольной группы животных в группе №2 обнаружили достоверно более низкое значение экскретируемой фракции кальция, магния и фосфора, которое нельзя объяснить только влиянием ПТГ.

Снижение уровня кортизола и кратковременное повышение величины ПТГ в экспериментальной группе крыс на 11-е сутки исследования благоприятно влияет на качественный состав мочи не только за счет непосредственного действия на канальцевый аппарат почек, но и за счет активации анаболических процессов. Это доказывает результирующее достоверное снижение средней величины экскретируемой фракции кальция, магния и мочевой кислоты в экспериментальной группе животных. В контрольной группе крыс активации пластических процессов не наблюдалось, а действие ПТГ ограничилось классическим эффектом на канальцевый аппарат почек: незначительной гипокальциурией, гипомагниурией и гиперфосфатурией.

Адаптогенное действие 0,06% раствора ГН, которое включает в себя антистрессорное, репаративно-

анаболическое действие, повышение эффективности работы почек, в частности процессов реабсорбции электролитов и воды, благоприятно влияет на различные аспекты поддержания оптимального состояния организма в норме и при патологии. В нормальной физиологии системное действие ГН подчиняется законам системной регуляции [22]. В патологической физиологии действие ГН может рассматриваться как один из определяющих факторов саногенеза. Изменения вектора метаболической направленности, эндокринного статуса, эффективности работы почек не могут не отражаться на качественном составе мочи. Результаты эксперимента показали, что эндокринно-опосредованное действие ГН у крыс исследуемой группы носит благоприятный характер с точки зрения снижения литогенных свойств мочи.

ВЫВОДЫ

Эндокринно-опосредованное действие ГН, а именно: стойкое достоверное снижение уровня кортизола и активация ПТГ, изменяет функциональные показатели почек, уменьшая экскрецию кальция, фосфора и мочевой кислоты. ГН может рассматриваться в качестве управляющего воздействия на системообразующий фактор функциональной системы антиоксидантной защиты организма, ведущего в конечном итоге к снижению литогенных свойств мочи, в рамках концепции саногенеза, профилактики и метафилактики МКБ. ■

Ключевые слова: гипохлорит натрия, мочекаменная болезнь, нефролитиаз, кортизол, паратиреоидный гормон.

Key words: sodium hypochlorite, urolithiasis, cortisol, parathyroid hormone.

Резюме:

Цель работы. Цель – экспериментальное изучение влияния гипохлорита натрия (ГН) на функциональные способности почек и гормональный статус интактных крыс, оказывающие влияние на качественный состав конечной мочи.

Материалы и методы. Исследование выполнили на 35 белых беспородных крысах массой 249–450 грамм. Группу интактных животных составили 5 крыс, их не подвергали никаким воздействиям. Контрольную группу составили 15 крыс, им внутрибрюшинно в течение 4 дней

Summary:

Endocrine-mediated effect of sodium hypochlorite on functional parameters of kidneys and lithogenic properties of urine

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

Objective. Experimental study of the effect of sodium hypochlorite (SH) on renal function and hormonal status intact rats, influencing the composition of the final urine.

вводили 1,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Экспериментальную группу составили 15 крыс, им внутривенно в течение 4 дней вводили 1,5 мл 0,06% (2,2-2,5 мг/кг/сутки) раствора ГН. Изучали динамику функциональных показателей почек и уровень гормонов в крови: аденокортикотропный гормон (АКТГ), паратиреоидный гормон (ПТТ), кортизол, альдостерон.

Результаты. Снижение уровня кортизола и кратковременное повышение величины ПТТ в экспериментальной группе крыс на 11-е сутки исследования благоприятно влияет на качественный состав мочи не только за счет непосредственного действия на канальцевый аппарат почек, но и за счет активации анаболических процессов.

Выводы. Эндокринно-опосредованное действие ГН изменяет функциональные показатели почек, уменьшая экскрецию кальция, фосфора и мочевой кислоты и снижает литогенный потенциал мочи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Materials and methods. The study was performed on 35 white mongrel rats weighing 249-450 grams. The group of intact animals included 5 rats, they are not subjected to any stress. The control group consisted of 15 rats. They for 4 days intraperitoneally received 1.5 ml of 0.9% sodium chloride solution. Experimental group consisted of 15 rats. In that group for 4 days intraperitoneally injections with 1.5 ml of 0.06% (2.2-2.5 mg / kg / day) SH solution were made. The dynamics of functional parameters of the kidneys and the level of hormones in the blood: adrenocorticotrophic hormone (ACTH), parathyroid hormone (PTH), cortisol, aldosterone have been investigated.

Results. Cortisol and PTH have a direct and systemic metabolic effects on the qualitative composition of the final urine.

Conclusions. Parenteral administration of sodium hypochlorite has a positive effect on the hormonal status of the body's endocrine system in terms of reducing the risk of developing kidney stones.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркс К. Дебаты о свободе печати и об опубликовании протоколов сессии собрания. В кн.: Маркс К. и Энгельс Ф. Соч. 2-е изд., т. 1, с. 64.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., Тупицына Т.В., Калиниченко Д.Н. Генетические факторы риска рецидивного уrolитиаза. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(3):127-130.
3. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В. Гиперкальциурия: принципы дифференциальной диагностики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4):86-92.
4. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22(10):1659-1673. doi.org/10.1007/s00467-007-0482-6.
5. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int* 2013;14:1-21. doi.org/10.1155/2013/292953.
6. Имамвердиев С.Б., Гусейн-заде Р.Т. Возможность влияния эпидемиологических факторов риска при формировании мочекаменной болезни. *Терапевтический архив* 2016;88(3):68-72.
7. Castiglione V, Joret F, Bruyere O, Dubois B, Thomas A, Waltregny D, et al. Epidemiology of urolithiasis in Belgium on the basis of a morpho-constitutional classification. *Nephrol Ther* 2015;11(1): 42-49. doi.org/10.1016/j.nephro.2014.08.003.
8. Prezioso D, Illiano E, Piccinocchi G, Cricelli C, Piccinocchi R, Saita A, Micheli C, Trinchieri A. Urolithiasis in Italy: an epidemiological study. *Arch Ital Urol Androl* 2014;86(2):99-102. doi/ 10.4081/aiua.2014.2.99.
9. Sharma M, Kaur T, Singla SK. Role of mitochondria and NADPH oxidase derived reactive oxygen species in hyperoxaluria induced nephrolithiasis: therapeutic intervention with combinatorial therapy of N-acetyl cysteine and Apocynin. *Mitochondrion* 2016;27:15-24. doi.org/10.1016/j.mito.2016.01.002.
10. Miyamoto Y, Tirupathi C, Ganapathy V, Leibach FH. Multiple transport systems for organic cations in renal brush-border membrane vesicles. *Am J Physiol* 1989;256(4)Pt.2:540-548.
11. Калабеков А.А., Казаченко А.В., Иващенко В.В. Факторы риска кальциевого и уратного нефролитиаза. Роль канальцевых дисфункций в камнеобразовании. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(1):8-14.
12. Fisang C, Anding R, Müller SC. Urolithiasis-an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(6):83-91.
13. О'Каллахан К.А. Наглядная нефрология: учебное пособие для вузов. [пер. с англ. под ред. Е.М. Шиловой]. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009. 128 с.
14. Milicevic S, Bijelic R, Jakovljevic B. Correlation of parathormone and the serum values of acidum uricum with calcium nephrolithiasis examined by three different methods of diagnostics. *Acta Inform Med* 2015;23(3):132-134. doi.org/10.5455/aim.2015.23.132-134.
15. Верин В.К., Иванов В.В. Гормоны и их эффекты: Справочник. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2011. 136 с.
16. Naghii MR, Babaei M, Hedayati M. Androgens involvement in the pathogenesis of renal stones formation. *PLoS One* 2014;9(4):e93790. doi.org/10.1371/journal.pone.0093790.
17. Иващенко В.В. Механизм адаптогенного действия гипохлорита натрия при непрямом электрохимическом окислении крови и его применение в урологии. Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2016. 361 с.
18. Ott RJ, Hui AC, Yuan G, Giacomini KM. Organic cation transport in human renal brush-border membrane vesicles. *Am J Physiol* 1991;261(3)Pt.2:443-451.
19. Navanil Roy, Chaitanya S, Kulkarni. Evaluation of calcium creatinine ratio and uric acid creatinine ratio in patients of urolithiasis. *RJPBCS* 2016;7(5):2137-2140.
20. Сергиенко В.И., Лопухин Ю.М. Методическое пособие для врачей. *Эффективная терапия* 1996;2(4):25-32.
21. Федоровский Н.М. Непрямая электрохимическая детоксикация: Пособие для последипломной подготовки врачей. М.: «Медицина», 2004. 144 с.
22. Анохин П. К. Теория функциональной системы. *Успехи физиологических наук* 1970;1(1):19-54.
23. Архипова Н.Н. Роль тиреокальцитонина и паратиреоидного гормона в сохранении фосфатно-кальциевого гомеостаза. URL: <http://mfvt.ru/rol-tireokalcitonina-i-paratireoidnogo-gormona-v-soxranenii-fosfatno-kalcieвого-gomeostaza/> (Опубликовано 17.10.2009).

REFERENCES (1, 2, 3, 6, 11, 13, 15, 17, 20-23)

1. Marks K. Debaty o svobode pečati i ob opublikovanii protokolov soslownogo sobraniya. V kn.: Marks K. i Engels F. Soch. 2-e izd., t. 1, p. 64. (In Russian)
2. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Konstantinova O.V., Slominskiy P.A., Tupitsyna T.V., Kalinichenko D.N. Geneticheskie faktory riska retsidivnogo urolithiasa. [Genetic risk factors for recurrent urolithiasis]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016;(3):127-130. (In Russian)
3. Golovanov S.A., Sivkov A.V., Anokhin N.V. Giperkaltsiuriya: printsipy differentsialnoy diagnostiki. [Hypercalciuria: principles of differential diagnostics]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(4):86-92. (In Russian)
6. Imamverdiev S.B., Guseyn-zade R.T. Vozmozhnost vliyaniya epidemiologicheskikh faktorov riska pri formirovanii močekamennoy bolezni. *Terapevticheskiy arhiv* 2016;88(3):68-72. (In Russian)
11. Kalabekov A.A., Kazachenko A.V., Ivaschenko V.V. Faktory riska kaltsieвого i uratnogo nefrolithiasa. Rol kanal'tsevykh disfunktsiy v kamneobrazovanii. [Risk factors of calcium and urate nephrolithiasis. Role of the canalicular dysfunction in stone formation]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016;(1):8-14. (In Russian)
13. O'Kallaghan K.A. Naglyadnaya nefrologiya: uchebnoe posobie dlya vuzov. [trans. editor E.M. Shilova]. [Transparent nephrology: a textbook for high schools]. М.:GEO-TAR-Media, 2009. 128 p. (In Russian)
15. Verin V.K., Ivanov V.V. Gormony i ih efekty: Spravochnik. [Hormones and their effects: Handbook]. SPb.: ООО «Izdatel'stvo FOLIANT», 2011. 136 p. (In Russian)
17. Ivaschenko V.V. Mechanizm adaptogennogo deystviya gipohlorita natriya pri nepryamom elektrohimicheskom oksilenii krovi i ego primenenie v urologii. [Mechanism adaptogenic effect of sodium hypochlorite in indirect electrochemical oxidation of blood and its use in urology]. Dis. ... d-ra med. nauk. M. 2016. 361 p. (In Russian)
20. Sergienko V.I., Lopuhin Yu.M. Detoksikatsiya organizma s ispolzovaniem natriya gipohlorita, poluchennogo elektrohimicheski. [Detoxification of the body using sodium hypochlorite, electrochemically produced]. *Effektivnaya terapiya* 1996;2(4):25-28. (In Russian)
21. Fedorovskiy N.M. Nepryamaya elektrohimicheskaya detoksikatsiya: Posobie dlya poslediplomnoy podgotovki vrachey. [Indirect electrochemical detoxification: A Handbook for postgraduate training of doctors]. М.: «Meditsina», 2004. 144 p. (In Russian)
22. Anokhin P. K. Teoriya funktsionalnoy sistemy. [Theory of a functional system]. *Uspеhi fiziologicheskikh nauk* 1970;1(1):19-54. (In Russian)
23. Arhipova N.N. Rol tireokaltsitonina i paratireoidnogo gormona v soxranenii fosfatno-kal'tsieвого gomeostaza. URL: <http://mfvt.ru/rol-tireokalcitonina-i-paratireoidnogo-gormona-v-soxranenii-fosfatno-kalcieвого-gomeostaza/>. (In Russian)

Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокоэнергетической внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) Экспертное совещание, 17 ноября 2016, Москва

С.Н. Новиков¹, В.Н. Ощепков², С.В. Канаев¹, С.Н. Баянкин³, В.А. Бирюков⁴, Н.В. Коротких⁵, А.А. Молоков⁶, Р.В. Новиков¹, А.Д. Цыбульский⁷

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, г. Санкт Петербург;

² ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», ГБОУ ВПО ТюмГМУ, г. Тюмень

³ ГБУЗ СО «СООД», г. Екатеринбург;

⁴ «МРНЦ им. А.Ф. Цыба» – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава РФ, г. Обнинск;

⁵ БУЗ ВО «ВОКОД», г. Воронеж;

⁶ КГБУЗ «ККЦО», Минздрава ХК, г. Хабаровск;

⁷ ФГБУ «РНЦРР» Минздрава РФ, г. Москва

Сведения об авторах:

Новиков С.Н. – д.м.н., зав. отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт Петербург; e-mail: krokon@mail.ru
Novikov S.N. – Dr. Sc., Head of radiation oncology and nuclear medicine department of N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg; e-mail: krokon@mail.ru

Ощепков В.Н. – к.м.н., руководитель РТС многопрофильного клинического медицинского центра «Медицинский город», доцент кафедры онкологии Тюменского государственного медицинского университета; e-mail: basile-os@yandex.ru

Ощепков В.Н. – PhD, Head of RNS of Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City", Associate Professor of the Department of Oncology of Tyumen State Medical University; e-mail: basile-os@yandex.ru

Канаев С.В. – д.м.н., профессор, зав. отделом лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт Петербург

Kanaev S.V. – Dr. Sc., professor, Head of the department of Radiation Therapy and Radiation Diagnostics of N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

Баянкин С.Н. – медицинский физик, Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург; e-mail: snbayankin@gmail.com

Bayankin S.N. – medical physicist, Sverdlovsk Regional Oncology Center Ekaterinburg; e-mail: snbayankin@gmail.com

Бирюков В.А. – к.м.н., научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск; e-mail: vitbiryukov@gmail.com

Biryukov V.A. – PhD, researcher, Medical Radiological Research Center A.F. Tsyba - branch of FGBU "NMC of radiology" of Ministry of Health of Russia, Obninsk; e-mail: vitbiryukov@gmail.com

Коротких Н.В. – к.м.н., зав. радиологическим отделением Воронежского областного онкологического диспансера; e-mail: kornat78@mail.ru

Korotikh N.V. – Ph.D., head of radiology department of Voronezh Regional Oncology Center; e-mail: kornat78@mail.ru

Молоков А.А. – зав. отделом физики, краевой клинический центр онкологии, Хабаровск; e-mail: aleksejmol@rambler.ru

Molokov A.A. – Head, Department of Physics, Regional Clinical Center of Oncology, Khabarovsk; e-mail: aleksejmol@rambler.ru

Новиков Р.В. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт Петербург

Novikov R.V. – PhD, Senior Researcher of radiation oncology and nuclear medicine department of N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

Цыбульский А.Д. – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»; e-mail: vracheg@mail.ru

Tsybulsky A.D. – Ph.D., Senior Researcher of the Russian Scientific Center for Roentgenology; e-mail: vracheg@mail.ru

Представленная публикация преследовала решение следующей актуальной задачи – создание клинических рекомендаций лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) источниками высокой мощности дозы, регламентирующих алгоритм диагностики, режимы фракционирования, показания и противопоказания к проведению данного метода лечения. Для осуществления поставленной задачи объединением брахитерапевтов России сформирована группа экспертов и практикующих врачей для создания клинических рекомендаций брахитерапии РПЖ с помощью источников высокой мощности дозы. В рамках «Всероссийской научно-

практической конференции с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций», прошедшей 17 – 18 ноября 2016 года в Москве, было проведено совещание экспертов, посвященное интерстициальной лучевой терапии РПЖ, в ходе которого были обсуждены ключевые вопросы и актуальные проблемы исполнения данной методики лечения. По результатам совещания был составлен предварительный документ, который в режиме on-line был дополнен и расширен. После внесения исправлений каждая версия подвергалась совместному ревьюированию. Окончательный текст рекомендаций был скомпилирован и отредактирован. В результате этой деятельности

было выработано соглашение о показаниях и противопоказаниях, стандартных процедурах исполнения методики лечения, допустимые дозы и способы фракционирования, а также методы профилактики осложнений. Данный материал является продолжением начатой работы по созданию клинических рекомендаций по проведению брахитерапии злокачественных новообразований различной локализации в виде публикации результатов совещания экспертной группы специалистов, имеющих собственный опыт применения данных методик в своей рутинной практике.

Наибольшее распространение получила брахитерапия источниками низкой мощности дозы, так называемая, низкодозная (низко-

мощностная) брахитерапия (НМБТ), которая заключается в одномоментной перманентной имплантации в предстательную железу (ПЖ) источников, содержащих изотопы ^{125}I или ^{103}Pd , с низкой энергией излучения (от 27 до 34 кЭВ) и периодом полураспада от 9,7 (^{103}Pd) до 59,4 (^{125}I) суток, соответственно [1]. Также имеется ограниченный опыт применения имплантируемых источников ^{131}Cs [2]. Важное достоинство НМБТ заключается в отсутствии необходимости в дополнительной защите и специальном оборудовании, что позволяет использовать данный метод лечения в большинстве крупных урологических и онкологических отделений, и это способствовало широкому распространению методики. Кроме того, на сегодняшний день накоплен достаточно большой опыт проведения НМБТ, в деталях разработана техника выполнения процедуры, а многочисленные исследования подтверждают ее высокую эффективность. Вместе с тем, лучевая терапия РПЖ с помощью имплантируемых источников ^{125}I и ^{103}Pd не лишена некоторых ощутимых недостатков. Так, многие авторы указывают на существование ряда факторов, негативно влияющих на точность подведения запланированной дозы облучения [3,4]. Во-первых, различия реального и запланированного расположения источников излучения и их миграция могут влиять на распределение дозы. Во-вторых, причиной существенной вариабельности в окончательном распределении суммарной дозы облучения при НМБТ является изменение объема ПЖ после имплантации источников, что объясняется выраженным отеком. Наконец, существенным фактором, затрудняющим расчет суммарной дозы, поглощенной окружающими органами, в первую очередь, прямой кишкой и мочевым пузырем, является постоянные изменения взаимной топографии ПЖ, прямой кишки и мочевого пузыря, в силу их относи-

тельной подвижности, что становится значимым фактором с учетом длительного времени облучения.

Без преувеличения можно утверждать, что брахитерапия источниками высокой мощности дозы (высокомощностная, высокодозная) брахитерапия (ВМБТ) является результатом эволюции НМБТ и характеризует новый этап внутритканевой терапии злокачественных новообразований. С одной стороны, оба метода объединяет общая терапевтическая идеология, основанная на облучении злокачественных новообразований с помощью источников излучения введенных непосредственно в опухоль, что позволяет достигать эффективного воздействия на патологический очаг при минимальном повреждении окружающих нормальных тканей. С другой стороны, ВМБТ представляет собой совершенно иное технологическое решение и поэтому имеет значимые отличия клинического использования [3,5-7]. Наличие алгоритма проспективного планирования при выполнении ВМБТ и высокая плотность «активных позиций источника» (в 2 раза и более, чем при НМБТ), а также возможность моделирования времени облучения в каждой отдельной активной позиции с помощью алгоритма «обратного планирования», все вместе создают возможности для формирования дозного распределения любой конфигурации, в том числе, для асимметричного облучения мишени или подведения дополнительной дозы облучения («boost») на участки клинически значимого поражения. Перечисленные выше технологические особенности выполнения ВМБТ обеспечивают возможность эффективного лечения больных, в том числе с большим (60-100 см³ и более) объемом ПЖ без проведения неoadъювантной андрогенной депривации. Использование онлайн-планирования до и после введения игл-интрастатов, короткое время облучения, обеспечивающее

стабильность положения и объема ПЖ на протяжении всего времени подведения дозы, позволяют надежно прогнозировать распределение дозы и создавать высокий градиент между радиационной нагрузкой на мишень и окружающие ткани. Это создает благоприятные условия для лучевой терапии с программируемым снижением дозы на критические органы, например, формирование низкодозного «туннеля для уретры».

В подавляющем большинстве публикаций, посвященных результатам лучевого лечения РПЖ, указывается на низкую радиочувствительность аденокарциномы ПЖ, а показатель α/β характеризуется низким значением 1,5-3 [8,9]. В то же время окончательного консенсуса по этому вопросу не достигнуто и он разнится от экстремально низкого – 0,4 [10] до парадоксально высокого – 7,5 [11]. С радиобиологической точки зрения проведение брахитерапии с высокой мощностью дозы в режиме гипофракционирования рассматривается в качестве наиболее перспективного метода облучения злокачественных новообразований с низким коэффициентом α/β , в том числе, в силу возможности реализации «кислородного эффекта».

РЕЗУЛЬТАТЫ ВМБТ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

«Золотым стандартом» лечения больных РПЖ принято считать радикальную простатэктомию (РПЭ). Несмотря на совершенствование оперативной техники РПЭ остается сложным и достаточно травматичным вмешательством, требующим высокой квалификации хирурга. Выполнение РПЭ сопряжено с высокой частотой нежелательных явлений, в первую очередь, расстройств мочеиспускания (10-20%) и эректильной дисфункции (>50%) [12-15]. В качестве альтернативы РПЭ

рассматривается лучевая терапия, и в настоящее время, согласно рекомендациям NCCN, ASTRO, ESTRO, AUA и ESOU, она входит в число основных методов лечения РПЖ [16]. Стандартом лучевой терапии РПЖ является 3D конформное дистанционное облучение, в качестве альтернативных режимов рассматриваются модулированное по интенсивности облучение, стереотаксическая лучевая терапия и брахитерапия с использованием источников как низкой, так и высокой мощностью дозы [17-19]. Брахитерапия с успехом реализует задачу высоких, тумороцидных доз (90-140 Гр) в область ПЖ при значительном снижении лучевой нагрузки на окружающие ткани [20-23]. При этом, принципиальным достоинством брахитерапии, по сравнению с РПЭ, является достаточно высокие показатели эффективности при достоверно низком риске серьезных осложнений лечения [6,7,24].

Оценивая клинические результаты ВМБТ, необходимо помнить, что данная методика в качестве самостоятельной имеет относительно небольшой срок применения, так как на протяжении практически 35 лет с момента внедрения в клиническую практику, она использовалась в качестве бустерного облучения в режиме сочетанной лучевой терапии [20,25]. По этой причине число публикаций, посвященных вопросу лечения больных методом ВМБТ, относительно невелико – всего около 700 за 35 лет (в среднем

20 в год). В то же время, по данным исследования RTOG 0321, ВМБТ в монорежиме, как метод радикального лечения больных РПЖ, имеет уровень эффективности, сопоставимый или превышающий уровень эффективности дистанционной лучевой терапии [26]. При сравнении РПЭ и ВМБТ последняя не уступает по эффективности хирургическому лечению [27].

В систематическом обзоре, посвященном вопросам эффективности и безопасности ВМБТ у больных РПЖ и представленном в Кокрановской библиотеке, авторами из Испании был отмечен заметный дефицит доказательного материала, в основном представленного неконтролируемыми исследованиями. Анализ 14 отобранных публикаций продемонстрировал наличие местного контроля в 6 исследованиях на уровне 97-100%, при этом биохимического рецидива не было выявлено в 85-100% случаев у пациентов низкого риска прогрессирования РПЖ и в 79-92% – в группе высокого риска. У более чем 95% пациентов за 8 лет наблюдения не было выявлено метастазов, исключая одно исследование, где пятилетняя выживаемость не превысила 87%. В 8 из 14 исследований зарегистрирована безрецидивная выживаемость на высоком уровне ($\geq 95\%$) [28]. Основной клинический материал представлен 7 исследованиями, посвященными оценке результатов лечения больных РПЖ с помощью ВМБТ в режиме монотерапии. Срок наблюдения за пациен-

тами в данных исследованиях составляет от 2,7 до 8 лет (табл. 1).

Таким образом, методика ВМБТ демонстрирует высокую эффективность в лечении больных РПЖ.

СТАНДАРТНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ВЫСОКОДОЗНОЙ БРАХИТЕРАПИИ

Необходимый минимум обследования для принятия решения о проведении ВМБТ:

- пальцевое ректальное исследование (ПРИ) ПЖ;
- определение уровня простатоспецифического антигена (ПСА);
- данные морфологического исследования;
- трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ;
- магнитно-резонансная (компьютерная) томография органов малого таза;
- остеосцинтиграфия при индексе Глисона выше 6 и/или ПСА выше 20 нг/мл;
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с холином при индексе Глисона выше 6 и/или ПСА выше 20 нг/мл.

Предварительная оценка качества мочеиспускания и качества сексуальной функции имеет важное значение не только для определения показаний и противопоказаний к лучевому лечению, но и для дальнейшего наблюдения с целью своевременной диагностики и коррекции ранних и поздних осложнений, и включает в себя:

- заполнение опросников IPSS и МИЭФ;
- урофлоуметрию (максимальная, средняя скорость мочеиспускания);
- определение объема остаточной мочи.

По показаниям могут быть проведены дополнительные методы диагностики (комплексное уродинамическое исследование, интракавернозный тест и др.).

Таблица 1. Результаты ВМБТ у больных РПЖ в режиме монотерапии

№ п/п	Авторы	Число, п	Наблюдение, лет	РОД, Гр	СОД, Гр	Безрецидивная выживаемость, %
1	N. Zamboglou и соавт. [4]	141	4,4	9,5	38	95 (низкий риск) 93 (промежуточный) 93 (высокий)
2	Y. Yoshioka и соавт. [5]	112	5,4	6	54	85 (низкий риск) 93 (промежуточный) 79 (высокий)
3	D.J. Demanes и соавт. [6]	298	8	7	42	97 (низкий и промежуточный риск)
4	Y. Yamada и соавт. [7]	284	2,7	6,5	39	94 (промежуточный риск)
5	P.J. Hoskin и соавт. [22]	30	4,5	8,5	34	99 (промежуточный риск) 91 (высокий риск)
6	A.A. Martinez и соавт. [25]	248	4,8	9,5	38	88 (низкий и промежуточный риск)
7	P. Ghadjar и соавт. [29]	36	3	9,5	38	100 (низкий и промежуточный)

Гистологическая верификация диагноза является обязательной и осуществляется при помощи трансректальной или промежностной биопсии ПЖ, с обязательным указанием следующих параметров: локализация и объем поражения, наличие/отсутствие перивазальной/перинеуральной инвазии, определение индекса по шкале Глисона.

Проведение необходимого объема обследований и формулировка показаний и противопоказаний, а также определение лечебного плана внутри-тканевой лучевой терапии были соотнесены с опубликованными рекомендациями профессиональных ассоциаций: Американской ассоциации брахитерапевтов (ABS, 2012) и Европейской группы брахитерапии (Кюри-терапии) – Европейского общества терапевтической радиационной онкологии (GEC/ESTRO, 2013) [7,23].

ПОКАЗАНИЯ К ВМБТ У БОЛЬНЫХ РПЖ

Выбор ВМБТ в качестве радикального метода лечения пациентов с локализованными и местно-распространенными формами РПЖ основывается на прогнозе у больных с различной распространенностью и злокачественностью опухоли. Наи-

более удобной для повседневной практики является классификация риска прогрессирования РПЖ, предложенная National Comprehensive Cancer Network (NCCN), представляющая собой упрощенную классификацию по D`Amico, в которой на основании уровня ПСА, индекса по шкале Глисона и клинической стадии осуществляется деление пациентов на три группы – низкого, промежуточного и высокого риска рецидива заболевания (табл. 2). Кроме того, некоторые авторы дополнительно выделяют подгруппы очень низкого и очень высокого риска. Определение в группу низкого риска прогрессирования требует обязательного наличия всех трех показателей в определенных для этой группы рангах, для высокого риска – достаточно наличия хотя бы одного из них. Группа промежуточного риска определяется при несоответствии группам низкого или высокого риска прогрессирования заболевания.

В последние десятилетия отмечен рост интереса к использованию ВМБТ в качестве самостоятельного метода лечения РПЖ. Рекомендации по выбору метода применения ВМБТ в лечении больных РПЖ в рекомендациях ABS и GEC/ESTRO имеют некоторые различия (табл. 3).

Одним из спорных моментов является выбор лечения у пациентов промежуточного риска с индексом Глисона 7, в этих случаях следует руководствоваться последними рекомендациями ВОЗ/ISUP, согласно которым ситуации с преобладанием менее дифференцированных морфологических признаков (4+3) следует отнести к агрессивным формам, в тоже время (3+4) может рассматриваться как состояние с относительно доброкачественным течением заболевания [30].

Принимая во внимание накопленный клинический опыт, в первую очередь, результаты ВМБТ в режиме монотерапии у больных РПЖ из группы низкого, промежуточного и некоторых пациентов из группы высокого риска, продемонстрированные в исследованиях ряда зарубежных специалистов, можно говорить о высокой эффективности ВМБТ в режиме монотерапии у широкой категории больных РПЖ. На сегодняшний день не имеется достаточных доказательств эффективности ВМБТ в режиме монотерапии у пациентов T3aN0M0, поэтому этот вариант лучевой терапии может выполняться только в экспертных центрах в рамках проспективных исследований. Для сочетанной терапии единственным ограничением является наличие отдаленных метастазов опухоли.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ВМБТ У БОЛЬНЫХ РПЖ

Все противопоказания можно разделить на общие и специальные (урологические). Абсолютные общие противопоказания к проведению ВМБТ:

- отсутствие доказательств злокачественности заболевания;
- наличие множественных отдаленных метастазов;
- наличие прямокишечных свищей любой этиологии; [24]

Таблица 2. Группы риска РПЖ по классификации NCCN

Группа низкого риска	Группа промежуточного риска	Группа высокого риска
сТ2а или менее ПСА до 10 нг/мл Сумма баллов по шкале Глисона 6	сТ2в – сТ2с ПСА 10-20 нг/мл сумма баллов по шкале Глисона 7	сТ3а ПСА более 20 нг/мл сумма баллов по шкале Глисона 8-10

Таблица 3. Рекомендации настоящего экспертного совета, Москва, 2016: критерии отбора пациентов для лечения при помощи ВМБТ (рекомендации ABS и GEC-ESTRO представлены для сравнения)

Показатель	ЭС ¹		
	ABS	GEC-ESTRO	
В режиме монотерапии			
Клиническая стадия	T1a-T2cN0M0	T1b-T2b	T1b-T2a
Морфологический индекс Глисона	≤ 7	≤ 7	≤ 6
ПСА	≤ 20	≤ 10	≤ 10
В режиме boost			
Клиническая стадия	TxN0-1M0	T3-T4	T1b-T3b
Морфологический индекс Глисона	любой	7-10	любой
ПСА	любой	> 10	любой
Отсутствие отдаленных метастазов	+		+
Риск прогрессирования	промежуточный/высокий		
Предположительная продолжительность предстоящей жизни	< 5 лет		

¹ Рекомендации настоящего экспертного совета, Москва, 2016

- отсутствие прямой кишки (предшествующие оперативные вмешательства);

- невозможность поведения анестезиологического пособия;
- невозможность позиционирования пациента на лечебном столе в литотомическом положении.

К относительным противопоказаниям относятся случаи олигометастатического РПЖ (не более двух очагов), в этой ситуации ВМБТ рассматривается как элемент комбинированного, комплексного или сочетанного лечения. Также к относительным противопоказаниям относится высокий риск кровотечения (коагулопатии или прием антикоагулянтов по жизненным показаниям).

Урологическими относительными противопоказаниями для проведения брахитерапии являются серьезные нарушения мочеиспускания:

- индекс IPSS выше 20;
- максимальная скорость мочеиспускания менее 10 мл/сек;
- объем остаточной мочи выше 60 мл;
- предшествующая трансуретральная резекция тканей ПЖ при сроках проведения процедуры менее чем за 6 месяцев до планируемой ВМБТ.

Необходимо отметить, что большой объем ПЖ, имеющий значение при проведении низкодозной брахитерапии, практически не ограничивает возможность осуществления лечения в режиме ВМБТ. Однако при планировании и проведении ВМБТ у пациентов с объемом ПЖ более 60 см³ следует убедиться в технической возможности выполнения процедуры (отсутствие интерференции с лонной костью).

Наличие относительных противопоказаний требует понимания, что имеет место высокий риск осложнений, но этот риск может быть ни-

велирован другими обстоятельствами или смягчен дополнительными мерами. Такие противопоказания не являются препятствием для проведения ВМБТ, но требуют разъяснения пациенту всех рисков и преимуществ предстоящего лечения, в том числе вариантов, альтернативных ВМБТ.

ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕХНИЧЕСКОГО ОСНАЩЕНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ВМБТ

Разделение брахитерапии на НМБТ и ВМБТ основано на определении Международной Комиссии по радиационным частицам и измерениям в соответствии с величиной мощности поглощенной дозы:

- от 40 до 200 сГр/час на расстоянии 1 см – брахитерапия источниками с низкой мощностью дозы,
- свыше 1200 сГр/час на расстоянии 1 см – брахитерапия источниками с высокой мощностью дозы.

Для проведения ВМБТ наиболее часто применяются изотопы ¹⁹²Ir, реже – ⁶⁰Co (табл. 4).

Таблица 4. Основные физические характеристики изотопов для ВМБТ

Название изотопа	Период полураспада (день)	Средняя энергия
¹⁹² Ir	74,4 дня	0,40 МэВ
⁶⁰ Co	5,3 года	1,25 МэВ

Проведение ВМБТ предъявляет высокие требования к соблюдению норм радиационной безопасности и возможно только в условиях специализированных онкологических центров, имеющих в своем составе отделения для радиотерапии с операционными, планирование и оснащение которых жестко регламентировано рядом нормативных документов². Оснащение операционной должно включать:

- устройство подачи радиоактивного источника (с 18 и более каналами для проведения брахитера-

пии) с источниками ¹⁹²Ir и/или ⁶⁰Co;

- операционный стол с возможностью укладки пациента в положение для литотомии, предпочтительно с возможностью фиксации «за пятку»;
- анестезиологическое оборудование и монитор жизненных функций с возможностью дистанционного наблюдения вне каньона;
- ультразвуковой сканер с ректальным биплановым датчиком с возможностью построения решетки для брахитерапии на экране и абдоминального датчика (дополнительная опция), также необходимо предусмотреть возможность получения онлайн видеосигнала и подключения специального видеоадаптера для оцифровки полученных изображений, с последующей обработкой в планирующей дозиметрической системе³;
- стабилизирующее устройство для установки пошагового устройства (степпера) с брахитерапевтической решеткой (шаблоном) с возможностью фиксации игл-интрататов и треккера положения ультразвукового датчика;
- наличие операционной в радиозащитном каньоне;
- инструмент (иглы-интрататы, стабилизирующие иглы (якорного типа), ректальные баллоны (брахибаллоны));
- дозиметрическая планирующая система (рис. 1).



Рис. 1. Общий вид операционной для выполнения ВМБТ

На сегодняшний день существуют две основные технологии пла-

² Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. МУ 2.6.1.2135-06. "Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при лучевой терапии закрытыми радионуклидными источниками", СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность», СанПиН 2.6.1.2523-09 "Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009".

³ Вместо ультразвукового сканера и операционного стола возможно использование компьютерного томографа с широкой апертурой для технологии с использованием КТ в качестве метода визуализации.

нирования и проведения ВМБТ РПЖ – под трансректальным ультразвуковым (ТРУЗ) контролем и с помощью рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), как правило, в сочетании с магнитно-резонансной томографией (МРТ) с использованием фьюжн-технологий. Следует отметить, что в обоих случаях этап введения игл-интрастатов осуществляется в режиме реального времени под контролем ТРУЗИ. Принимая во внимание то, что проведение компьютерной томографии для планирования требует перемещения пациента и, как правило, сопряжено с повышенным риском смещения катетеров, а также, учитывая появившиеся возможности фьюжирования МРТ изображений и ТРУЗИ при планировании ВМБТ, последний метод находит все более широкое применение в рутинной клинической практике.

Процедура ВМБТ РПЖ под контролем ТРУЗИ может быть разделена на несколько основных этапов:

- выполнение анестезиологического пособия, катетеризация мочевого пузыря и укладка пациента на столе;
- проведение трехмерной визуализации ПЖ и создание лечебного плана;
- установка игл-интрастатов с их последующей регистрацией в планирующей системе и коррективной лечебного плана;
- реализация лечебного плана (облучение).

Доставка источника облучения к тканям ПЖ осуществляется при помощи специальных полых игл-интрастатов. Точная навигация игл достигается за счет использования брахитерапевтической решетки (шаблон, англ. template), с возможностью фиксации игл-интрастатов, имеющей две оси координат – вертикальную (цифры) и горизонтальную (буквы) (рис. 2).

Создание индивидуального плана облучения, как правило, основывается на использовании трансректального трехмерного (3D) ультра-

звукового изображения в режиме реального времени. Как уже указывалось выше, в качестве альтернативных или дополнительных источников визуальной информации могут быть использованы РКТ и МРТ. Однако применение современных ультразвуковых аппаратов экспертного класса предоставляет изображение исключительно высокого качества и технически значительно упрощает процедуру ВМБТ при полном исключении дополнительной лучевой нагрузки на пациента и персонал.

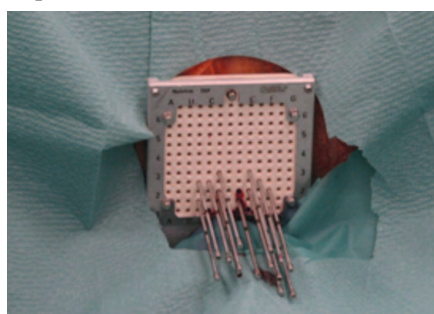


Рис. 2. Навигационная решетка с введенными иглами-интрастатами

ТРУЗ датчик с возможностью поперечного и продольного автоматического сканирования закрепляется на специализированном пошаговом фиксирующем устройстве (степпере), который позволяет жестко фиксировать его и в любой момент времени определять координаты и направление пучка сканирования и топографию получаемых ультразвуковых срезов по отношению, к так называемой, нулевой точке, задающей систему координат. Система кронштейнов степпера дает возможность перемещать зафиксированный датчик в трех плоскостях и смещать под разными углами относительно продольной оси (рис. 3).



Рис. 3. Трансректальный ультразвуковой датчик, закрепленный на специальном фиксирующем устройстве «степпере»

Важным компонентом брахитерапевтического комплекса является брахитерапевтический аппарат с наличием не менее 20 каналов, обеспечивающий подачу и движение источника излучения в иглах-интрастатах в точном соответствии с лечебным планом (рис. 4).



Рис. 4. Аппараты для внутритканевой брахитерапии источниками с высокой мощностью дозы

Аппарат для ВМБТ предназначен для хранения и подачи источников ^{192}Ir или ^{60}Co в установленные в ПЖ полые иглы-интрастаты, соединенные с аппаратом с помощью гибких транспортировочных шлангов (рис. 5).



Рис. 5. Иглы-интрастаты соединены гибкими транспортировочными шлангами с аппаратом, содержащим источник ^{192}Ir

Описанная технология носит название «afterloading», то есть облучение с помощью автоматической загрузки и выгрузки источника излучения в облучающие интрастаты. Впервые этот метод облучения был предложен в 1963 году N. K. Henschke и, по сути, создал основу для принципиально нового подхода к проведению внутритканевой лучевой терапии. К наиболее значимым преимуществам метода afterloading относятся:

- снижение дозы облучения персонала (доза, получаемая персоналом в десятки раз ниже, чем в случаях ручной загрузки источников),

- возможность формирования индивидуальных дозовых распределений практически любой пространственной формы и протяженности, что обеспечивает прецизионность, конформность и воспроизводимость облучения.

При использовании современных аппаратов для ВМБТ процесс облучения осуществляется при пошаговом (длина шага 2,5-5 мм) последовательном перемещении источников излучения (^{192}Ir или ^{60}Co) по введенным иглам-интрастатам. Траектория движения источников и время их остановки в активных позициях программируются при расчете окончательного дозиметрического плана, что, как уже отмечалось выше, обеспечивает высокую точность подведения дозы при облучении «мишени» любой геометрической формы.

МЕТОДИКА ВМБТ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Подготовка пациентов к выполнению ВМБТ предусматривает выполнение следующих стандартных мероприятий:

- разъяснительная беседа и получение информированного письменного согласия;
- отказ от приема антикоагулянтов, не менее чем за 5 дней до предполагаемой процедуры, за исключением ацетилсалициловой кислоты;
- стандартное лабораторно-инструментальное обследование, включающее в себя общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, посев мочи на флору, электрокардиографию. По показаниям выполняются дополнительные методы диагностики;
- предоперационный осмотр анестезиолога и получение информированного письменного согласия на проведение спинальной (эпидуральной) анестезии;
- очистительные клизмы (накануне вечером и утром в день опе-

рации) для оптимальной визуализации при ТРУЗИ;

- бритье операционного поля (мошонка, промежность, перинальная область) утром в день проведения операции;
- голод в течение 12 часов до предполагаемой операции.

Брахитерапия выполняется под спинномозговой анестезией по стандартной методике. Возможно осуществление процедуры под общим наркозом. После выполнения анестезии пациент укладывается на операционный стол в литотомическую позицию. Осуществляется катетеризация мочевого пузыря с помощью уретрального двухходового баллонного катетера. Заполнение баллона катетера осуществляется при помощи вспененного уретрального анестезирующего геля, что позволяет более четко визуализировать базальные отделы железы и топографию простатического отдела уретры. Выполняется сгибание и максимальное разведение нижних конечностей. Этому этапу необходимо уделять особое внимание, так как при неправильной укладке пациента введение игл-интрастатов в периферические отделы ПЖ может быть затруднено из-за препятствия, создаваемого ветвями лобковых костей. В прямую кишку вводится трансректальный ультразвуковой датчик. Область операции (промежность, мошонку и заднюю поверхность бедер) обрабатывают раствором антисептика и обкладывают стерильным материалом. Решетка-шаблон устанавливается и фиксируется на степере. При этом необходимо достигнуть тесного прилегания решетки к промежности, что обеспечивает точность и воспроизводимость получаемой топографо-анатомической информации. Введение игл в ПЖ может сопровождаться значительным смещением органа, следовательно, и существенным изменением его первоначальной топографии. С целью снижения смещения ПЖ в ходе имплантации

перед ее началом устанавливаются фиксирующие иглы (рис. 6).

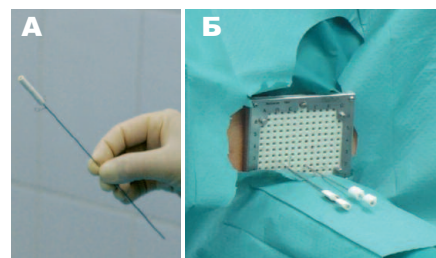


Рис. 6. Фиксирующая игла (а), две иглы введены в ткань предстательной железы через брахитерапевтическую решетку (б)

Изображение, полученное при трансректальном сканировании, передается на планирующую систему (рис. 7).

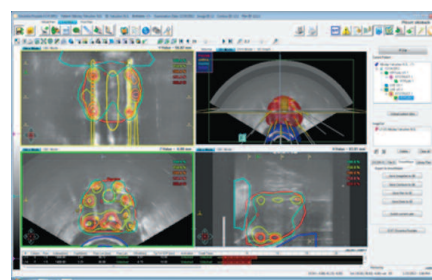


Рис. 7. Интерфейс планирующей системы

Принципиальная особенность системы планирования ВМБТ заключается в том, что после получения информации с УЗИ-аппарата и механизма перемещения УЗ детектора, с помощью специального трекера установленного на степере, позволяющего передавать координаты датчика в программное обеспечение системы планирования, выполняется восстановление трехмерных УЗ-изображений ПЖ и окружающих ее нормальных тканей. Определение клинического объема облучения (CTV) является первым этапом процесса планирования ВМБТ. CTV включает в себя ПЖ, ограниченную капсулой. Увеличение CTV на 1-3 мм может быть продиктовано клинической ситуацией или особенностями используемой методики ВМБТ, в некоторых случаях в объем включается проксимальная треть семенных пузырьков, в особенности у пациентов из группы промежуточного и высокого риска. Последнее не приводит к заметному увеличению лучевой нагрузки на мочевой пузырь, уретру и

прямую кишку. При наличии подозрения на экстракапсулярное распространение опухоли и/или поражение семенных пузырьков оправдано расширение области СТВ на 3-5 мм от определяемого края опухоли за пределы ПЖ. Кроме того, в этом случае возможна попытка включения в СТВ всего объема семенных пузырьков. После завершения сканирования выполняется оконтуривание СТВ (ПЖ и семенных пузырьков с учетом запланированных отступов) и формирование контуров органов риска: мочевого пузыря, уретры, прямой кишки, сосудисто-нервных сплетений. В некоторых случаях целесообразно выделение в качестве отдельного органа риска треугольника мочевого пузыря. При оконтуривании уретры в качестве основного ориентира используется изображение уретрального катетера. Начальной точкой для оконтуривания уретры является основание мочевого пузыря, а конечная точка располагается на 5-10 мм дистальнее апикального края ПЖ. При формировании контуров прямой кишки используется граница наружной стенки кишки на всем протяжении зоны сканирования.

На следующем этапе выполняется расчет дозиметрического плана. Важным достоинством системы планирования ВМБТ РПЖ является возможность корректировки основных параметров, используемых при расчете дозиметрического плана (топографии игл-интрататов, контуров ПЖ и окружающих ее органов риска), в режиме реального времени. Это позволяет провести повторное планирование непосредственно перед сеансом облучения с учетом изменившихся после введения игл-интрататов анатомо-топографических показателей. При создании дозиметрического плана возможно использование нескольких алгоритмов для определения оптимального расположения игл, включая алгоритм обратного планирования («inverse planning»).

КЛИНИЧЕСКАЯ ДОЗИМЕТРИЯ И РЕЖИМЫ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ВМБТ

С точки зрения реализации клинической стратегии существуют следующие два подхода: использование ВМБТ в качестве самостоятельного метода в виде монотерапии больных РПЖ из группы низкого и промежуточного риска и в составе сочетанного лечения с дистанционной лучевой терапией у пациентов локализованным РПЖ из группы высокого риска, а также пациентов с местнораспространенной формой РПЖ.

После каждой имплантации (процедуре) может осуществляться одна или несколько фракций облучения (гиперфракционирования). Использование технологии подведения одной фракции лучевой терапии после одной имплантации игл-интрататов обеспечивает высокую точность подведения дозы и является предпочтительной. Важно помнить, что при выполнении облучения после одного введения интрататов в две и более фракций необходимо обеспечить перерыв между фракциями не менее 6 часов с обязательным контролем положения игл перед каждым сеансом облучения. При изменении топографии игл-интрататов и/или изменении формы и объема ПЖ необходимо в обязательном порядке повторно выполнить процедуру планирования сеанса ВМБТ. Основное преимущество ВМБТ с использованием одной имплантации заключается в существенном сокращении времени лечения, которое ограничивается сроками одной госпитализации. Недостатком технологии с использованием одной имплантации и нескольких фракций облучения является

возможность смещения игл-интрататов в межфракционный период времени. Кроме того, такая высокая «плотность» подведения дозы может уменьшить терапевтический интервал. Интересным вариантом ВМБТ с одной имплантацией представляет собой облучение за одну фракцию 19 Гр, но из-за недостаточности данных его применения он может быть рекомендован только в рамках исследовательских протоколов [31-33]. В клинической практике при проведении ВМБТ в режиме монотерапии наиболее часто используются различные режимы подведения дозы, представленные в таблице 5.

Решением экспертного совещания предпочтительными режимами фракционирования дозы при выполнении ВМБТ в режиме монотерапии РПЖ являются:

- 2 фракции (2 имплантации) по 10 Гр-15 Гр каждая;
- 3 фракции (3 имплантации) по 10-11,5 Гр каждая.

Во всех случаях суммарная доза для ПЖ ($\alpha/\beta=1,5-3,0$) должна быть не менее дозы, эквивалентной 100 Гр в режиме обычного (2 Гр) фракционирования. Технология ВМБТ с использованием двух и более имплантаций характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Принципиальным достоинством этого варианта ВМБТ является высокая точность подведения дозы, так как за короткое время сеанса облучения минимизируется риск смещения стратостатов и возможность изменения объема и формы ПЖ. При осуществлении этой технологии ВМБТ стандартный интервал между имплантациями составляет 1-3 недели.

При проведении ВМБТ в качестве компонента сочетанного лучевого лечения больных РПЖ чаще

Таблица 5. Рекомендованные варианты выбора режима фракционирования

Показатель	1 имплантация	2 имплантации	3 имплантации
2 фракции	12,0-15,0 Гр	12,0-15,0 Гр	
3 фракции	10,0-11,5 Гр		10,0-11,5 Гр
4 фракции	8,5-9,5 Гр		
6 фракции	6,5-7,0 Гр	6,5-7,0 Гр	

всего используются следующие режимы подведения дозы:

- 16 Гр за 3 фракции;
- 11-22 Гр за 2 фракции;
- 12-15 Гр за 1 фракцию [34,35].

Решением экспертного совещания рекомендованы режимы фракционирования дозы ВМБТ при сочетанном лечении:

- 1 фракция 15 Гр;
- 2 фракции по 10 Гр.

Эти режимы обладают эквивалентной эффективностью и сопоставимой низкой токсичностью. Важным моментом является отсутствие необходимости исключения ПЖ из дозиметрического плана сочетанного лучевого лечения на этапе дистанционного лечения.

Учет и представление основных дозиметрических показателей осуществляется в соответствии с рекомендациями ICRU⁴ 1997 года [36]. Регистрируются следующие показатели:

- поглощенная доза (Гр);
- биологическая эквивалентная доза (BED) и доза, эквивалентная облучению в режиме обычного фракционирования (EQD), рассчитанная

танная согласно линейно-квадратической модели (исходя из показателя α/β – 1,5-3).

При необходимости могут учитываться и другие показатели, характеризующие равномерность распределения дозы и лучевую нагрузку на орган-мишень и прилегающие критические органы.

Обязательными условиями удовлетворительного лечебного плана является сохранение установленных ограничений радиационной нагрузки на критические органы, то есть на органы, повреждение которых в ходе ВМБТ определяет частоту и структуру осложнений (табл. 6,7).

При проведении ВМБТ у больных РПЖ наиболее важными критическими органами являются: простатический отдел уретры, прямая кишка, мочевого пузыря.

У больных с сохраненной эректильной функцией в качестве дополнительных критических органов могут выделяться сосудисто-нервные пучки и луковица полового члена.

Дозиметрический план считается удовлетворительным в том слу-

чае, если объем ПЖ, получающий 100% предписанной дозы (V100), выше 90-94%, а доза, подводимая к 90% объема ПЖ (D90), превышает 100-104% предписанной дозы (табл. 8)

Таблица 8. Максимальная радиационная нагрузка на основные органы риска (уретру и прямую кишку)

Уретра	
D10	≤ 105%-125% ≤ 120Гр EQD (2Гр)
D30	< 105% ≤ 105Гр EQD (2Гр)
D0.1cc	≤ 120%-125% ≤ 120Гр EQD (2Гр)
Прямая кишка	
D2cc	≤ 70-80% ≤ 75Гр EQD (2Гр)
D0.1cc	≤ 80%
V75	< 1%

После создания дозиметрического плана под УЗИ-контролем в режиме реального времени (продольное сканирование) с помощью решетки-шаблона выполняется введение полых игл-интрастатов (от 13 до 20, в среднем – 16). После введения игл-интрастатов на трехмерных (3D) УЗИ изображениях, реконструированных в планирующей системе в режиме реального времени устанавливаются координаты введенных игл по отношению к плоскости решетки. На следующем этапе выполняется повторное трехмерное сканирование, которое позволяет внести коррективы в изменившиеся контуры предстательной железы, уретры, прямой кишки и мочевого пузыря.

Таким образом, расчет основных дозиметрических показателей проводится дважды: до введения игл-интрастатов и непосредственно после их введения (до начала облучения).

После расчета окончательного лечебного плана и проверки его дозиметрических параметров проводится сеанс ВМБТ.

По завершении облучения выполняется удаление интрастатов. Производится контроль наличия примеси крови в оттекающей по ка-

Таблица 6. Контролируемые дозиметрические показатели

Дозиметрические показатели для органа-мишени (предстательная железа)	
D90	доза, которую получает 90 % объема мишени
V100	объем ПЖ, получающий не менее 100 % запланированной дозы
Дозиметрические показатели для органов риска	
D10 уретры	максимальная доза, которую получает 10 % от объема уретры
D30 уретры	максимальная доза, которую получает 30 % от объема уретры
D0.1cc уретры	максимальная доза, которую получает 0,1см ³ уретры
V150 уретры	объем уретры, который получает 150% дозы, предписанной для ПЖ
V125 уретры	объем уретры, который получает 125% дозы, предписанной для ПЖ
Vcrit прямой кишки	относительный объем прямой кишки, который получает максимально допустимую дозу
D2cc прямой кишки	максимальная доза, которую получают 2 см ³ прямой кишки
V75 мочевого пузыря	максимальный объем мочевого пузыря, который получает 75% дозы, предписанной для ПЖ

Таблица 7. Оптимизация планирования сеанса ВМБТ с помощью алгоритма обратного планирования

Переменные	% предписанной дозы	Вес
Минимальная доза на планируемый объем облучения (ПЖ и проксимальная треть семенных пузырьков)	100 %	30-70
Максимальная разрешенная доза на 10% от объема уретры (D10 уретры)	100-115 %	10-30
Максимальная разрешенная доза, поглощенная в 2 см ³ прямой кишки (D2cc прямой кишки)	менее 80 %	10-30

⁴ International Commission on Radiation Units and Measurements (Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям)

тету моче. В случае интенсивной гематурии (присутствие сгустков) производится промывание полости мочевого пузыря стерильным изотоническим раствором. При необходимости двухходовой катетер Foley может быть заменен на трехходовой с целью более эффективного промывания мочевого пузыря и предотвращения его тампонады сгустками крови. Для остановки кровотечения из шейки мочевого пузыря может быть также использован следующий прием: баллон катетера заполняется жидкостью до максимально допустимого объема (30-40 мл). После этого осуществляется тракция катетера для создания умеренного натяжения в течение 10-15 минут. В подавляющем большинстве случаев этого достаточно для эффективной остановки кровотечения. С целью профилактики поздних кровотечений могут назначаться парентеральные гемостатические препараты. Раны кожных покровов промежности покрываются давящей антисептической повязкой. Удаление уретрального катетера производится на следующие сутки. При отсутствии осложнений пациент может быть выписан на амбулаторное лечение. Диспансерное наблюдение осуществляется согласно порядкам оказания онкологической помощи⁵.

Важным вопросом ведения пациентов РПЖ, получающих лучевое лечение с помощью ВМБТ, является проведение гормональной андрогендепривационной терапии. Этот вопрос при лучевом лечении, был хорошо изучен еще в середине 90-х годов прошлого века, но не потерял своей актуальности и сегодня. Ряд исследований показали высокую эффективность адъювантной гормональной терапии при лучевом лечении. Так, в ранних рандомизированных исследованиях RTOG 86-10 и 85-31, а также EORTC 22863 продемонстрирована достоверная способность гормональной

терапии снижать частоту локальных рецидивов и увеличивать выживаемость у пациентов РПЖ [37-39]. В более поздних исследованиях была продемонстрирована эффективность андрогенной депривации только у пациентов промежуточного и высокого риска прогрессирования. В исследовании RTOG 08-15 у пациентов промежуточного риска установлена достаточная эффективность коротких курсов адъювантной гормональной терапии [40]. Причем, в более позднем исследовании не было обнаружено различий применения коротких и длинных курсов адъювантной андрогенной блокады [41]. Позднее в исследовании RTOG 09-24 была подтверждена эта возможность у пациентов высокого риска прогрессирования РПЖ, получавших высокоэнергетическое лучевое лечение [42]. С другой стороны, неoadъювантная гормональная терапия, несмотря на некоторое улучшение локального контроля, не влияет на выживаемость [43]. В результате были сформулированы рекомендации проведения андрогендепривационной терапии у пациентов РПЖ, получающих лучевое лечение, в виде рекомендаций NCCN 2005 и EAU 2005 [44]. Таким образом, проведение андрогенной блокады у пациентов, получающих ВМБТ, в сочетании и режиме монотерапии имеет следующие показания:

- проведение неoadъювантной гормональной терапии не оправдано за исключением случаев, когда выполнение андрогенной депривации преследует цель уменьшение объема ПЖ при интерференции с лонной дугой, препятствующей выполнению брахитерапии;

- у пациентов РПЖ с высоким риском прогрессирования заболевания адъювантная гормональная терапия обязательна и должна иметь длительность не менее 24 месяцев;

- проведение адъювантной гормональной терапии длительностью

6 месяцев показано пациентам промежуточного риска прогрессирования РПЖ;

- на сегодняшний день не имеется веских доказательств необходимости проведения адъювантной гормональной терапии у пациентов РПЖ низкого риска прогрессирования.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

В целом брахитерапия характеризуется низким уровнем ассоциированных с лечением осложнений и побочных реакций. Возможные неблагоприятные эффекты ВМБТ РПЖ включают в себя реакции со стороны нижних мочевых путей, прямой кишки, а также развитие эректильной дисфункции. Значимые осложнения (3 степени и выше по RTOG) со стороны органов мочеполовой системы при наблюдении в течение 5 и более лет после проведения брахитерапии регистрируются в 1-4% случаев [24]. Со стороны прямой кишки серьезные осложнения брахитерапии обнаруживаются реже, не более 1-2% [4,6,21]. В упомянутом выше систематическом обзоре, представленном в Кокрановской библиотеке, большинство исследований показали острую и отсроченную генитоуринарную и гастроинтестинальную токсичность, не превышающую степень II. Только в трех исследованиях были зарегистрированы случаи осложнений IV степени тяжести. Во всех исследованиях, за исключением одного, генитоуринарная токсичность превалировала над гастроинтестинальной. Два исследования установили, что происходит полное восстановление качества жизни пациентов в короткий срок после проведенного лечения, за исключением качества сексуальной жизни, наиболее подверженного негативному влиянию [28].

Лечение в режиме монотерапии является в достаточной степени

⁵Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 915н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "онкология"

безопасным. Уровень генитоуринарной токсичности заметно превалирует над гастроинтестинальной. Частота выраженных (III и больше степени) гастроинтестинальных осложнений носит единичный характер с частотой менее 1% случаев. С точки зрения ранних осложнений гипофракционированные режимы выглядят более предпочтительными (табл. 9).

Сочетанная терапия имеет относительно монотерапии более высокий риск поздних осложнений. Так, участники американского мультицентрового ретроспективно-го исследования получили сочетанную лучевую терапию в дозе 22-24 Гр за 4 фракции (от 5,5 до 6,0 Гр за фракцию) и дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) в СОД=36 Гр. Полученные результаты свидетельствуют, что частота поздних лучевых реакций III-IV степени со стороны мочеполовой системы составила 6,7% и 1% соответственно. Проявлений гастроинтестинальной токсичности III и IV степени не было отмечено, также удалось со-

хранить качество эрекции 67% пациентам с сохраненной эректильной функцией. Одним из недавних исследований, отражающих токсические проявления сочетанной лучевой терапии, является RTOG 0321. Пациентам проводилась ДЛТ на область ПЖ и семенных пузырьков либо на область таза в дозе 45 Гр и «буст» высокодозной брахитерапии 19 Гр в 2 фракции. Согласно опубликованному в 2010 г. данным проведенного исследования в когорте 129 больных РПЖ cT1c – T3b со средним сроком наблюдения 29,6 месяцев частота ранних побочных реакций III-V степени RTOG со стороны мочеполовой и гастроинтестинальной системы составила 2,43%. Из них: два случая учащенного мочеиспускания 3 степени и один случай острой задержки мочеиспускания. Поздние лучевые реакции III-V степени RTOG отмечены в 2,56% (4 пациента) случаев и включали в себя: задержку мочеиспускания, лучевой цистит, и лучевой проктит и недержание мочи. В целом, в группе про-

леченных больных зарегистрированы явления нарушения эректильной функции III степени у 5 пациентов [26]. Определенный позитивный эффект может быть достигнут при коррекции дизурии после лучевой терапии альфа-адреноблокаторами [46]. Таким образом, учитывая достаточно высокий уровень генитоуринарной токсичности, на первое место при сочетанной терапии выступает строгое следование показаниям к выполнению данного лечения.

Наконец, с точки зрения сохранения эректильной функции брахитерапия демонстрирует превосходный результат. Так, в мета-анализе 54 исследований вероятность сохранения эректильной функции при брахитерапии, как единственного метода лечения РПЖ, составила 76%, при сочетанной лучевой терапии – 60%, в то время как при дистанционной лучевой терапии – 55%, а при хирургическом лечении с сохранением нервных структур – 34%, после стандартной РПЭ только 25% [48]. Тем не менее, вопрос предотвращения эректильной дисфункции остается актуальным и требует дальнейшего изучения, в том числе, исследование допустимой нагрузки на область сосудисто-нервных пучков и луковицу полового члена. В настоящее время следует придерживаться рекомендаций QANTEC [49]. ■

Таблица 9. Сравнение генитоуринарной токсичности высокодозной брахитерапии в монорежиме с различным количеством фракций [45]

Режим фракционирования	Кол-во больных	Острая генитоуринарная токсичность 2 ст., %	Поздняя генитоуринарная токсичность 2 ст., %	Острая генитоуринарная токсичность 3 ст., %	Поздняя генитоуринарная токсичность 3 ст., %
38 Гр x 4 фр	319	27%	31%	4%	5%
24 Гр x 2 фр	79	27%	29%	2%	0%
27 Гр x 2 фр	96	18%	34%	1%	6%
19 Гр x 1 фр	58	12%	12%	0%	0%

Ключевые слова: рак предстательной железы, высокодозная внутритканевая лучевая терапия, брахитерапия, рекомендации.

Key words: prostate cancer, high-dose-rate brachytherapy, guidelines.

Резюме:

Представлены методические рекомендации по лечению рака предстательной железы (РПЖ) с помощью высокодозной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии), утвержденные на экспертном совещании 17 ноября 2016 г. В рекомендациях даны ссылки на методические рекомендации по технологии внутритканевой лучевой терапии РПЖ. Рассмотрены вопросы диагностики и отбора больных РПЖ на лечение методом брахитерапии, определены показания и противопоказания к выполнению низкодозной внутритканевой

Summary:

Guidelines for prostate cancer HDR-brachytherapy treatment. Expert meeting 17th November 2016, Moscow
S.N. Novikov, V.N. Oshchepkov, S.V. Kanaev, S.N. Bayankin, V.A. Biryukov, N.V. Korotkih, A.A. Molokov, R.V. Novikov, A.D. Tsibulskiy

The guidelines for treatment of prostate cancer using the HDR-brachytherapy approved during the expert meeting on are presented in this article. The references are given to the guidelines for the technology of prostate brachytherapy. The questions of the diagnostics and patient

лучевой терапии. Описаны абсолютные противопоказания к проведению брахитерапии. Выбор тактики лечения основывается на оценке риска прогрессирования заболевания. Для пациентов низкого риска прогрессирования предлагается брахитерапия в виде единственного метода лечения. Для пациентов промежуточного риска возможно проведение как монотерапии, так и сочетанного лечения, совместно или без андрогенной депривации. Пациентам высокого риска может быть предложена лучевая терапия на фоне длительной андрогенной депривации. В данных рекомендациях рассмотрены все стадии выполнения процедуры, включающие предоперационное дозиметрическое планирование, технические аспекты, вопросы анестезии, а также возможные осложнения и их профилактика. Определены оптимальные дозы и режим фракционирования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

selection for HDR-brachytherapy are discussed, indications and contraindications are defined for the brachytherapy. Absolute contraindications for brachytherapy are outlined. The treatments strategy is evaluated with regard to the prostate cancer progression risk. The quality control criteria and are presented. Recommendations For patients with lowrisk prostate cancer who require or choose active treatment, HDR-brachytherapy alone should be offered to eligible patients. For patients with intermediate-risk prostate cancer choosing HDR-brachytherapy with or without androgen-deprivation therapy or EBRT and brachytherapy boost should be offered to eligible patients. For patients with high-risk prostate cancer receiving EBRT and prolonged androgen-deprivation therapy, HDR-brachytherapy boost should be offered to eligible patients. The procedure stages including planning, preoperative dosimetry, technique, anesthesia, and possible complications and their prophylaxis are described. The optimal doses limits and fractions are also outlined.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Зырянов А.В., Ощепков В.Н., Свиридов П.В. и соавт. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью перманентной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание Объединения брахитерапевтов (ОБР), 4.10.2014, Москва. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):37-47.
- Зырянов А.В., Ощепков В.Н., Пономарев А.В. и соавт. Опыт применения закрытых источников ¹³¹Цезия для интерстициальной лучевой терапии (брахитерапии) для лечения больных локализованным раком предстательной железы. *Уральский медицинский журнал* 2016;134(1):5-9.
- Новиков, С. Н., Канаев, С. В., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Готовчикова М.Ю. и соавт. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы в режиме реального времени с использованием источника ¹⁹²Ir (особенности дозиметрического планирования). *Вопросы онкологии* 2015; 61(1):130-136.
- Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, Buhleier T, Martin T, Milickovic N, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(3):672-678. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.004.
- Yoshioka Y, Kotsuma T, Komiyama A, Kariya S, Konishi K, Nonomura N, et al. Nationwide, multicenter, retrospective study on high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(5):952-61. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.013.
- Demanes DJ, Ghilezan MI. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 2014;13(6):529-41. doi: 10.1016/j.brachy.2014.03.002.
- Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11(1):20-32. doi: 10.1016/j.brachy.2011.09.008.
- Williams MV, Denekamp J, Fowler JF. A review of alpha/beta ratios for experimental tumors: implications for clinical studies of altered fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11(1):87-96.
- Claren A., Gautier M., Feuillade J, Falk AT, Levi JM. Second salvage treatment for local recurrence of prostate cancer using high-dose-rate brachytherapy: a case report. *J Contemp Brachytherapy* 2015;7(3):244-7. doi: 10.5114/jcb.2015.51852.
- Vogelius IR, Bentzen SM. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(1):89-94. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.004.
- Boonstra P.S., Taylor J.M., Smolska-Ciszewska B., Behrendt K., Dworzecki T., Gawkowska-Suwinska M., Bialas B., et al. Alpha/beta (α/β) ratio for prostate cancer derived from external beam radiotherapy and brachytherapy boost. *Br J Radiol* 2016;89(1061):20150957. doi:10.1259/bjr.20150957.
- Аль-Шукри С.Х., Невирович Е.С., Кузьмин И.В., Борискин А.Г. Ранние и поздние осложнения радикальной простатэктомии. *Урологические ведомости* 2012;2(2):10-4.
- Кызласов П.С., Соколыщик М.М., Байкова Н.В., Самойлов А.С., Забелин М.В. Недержание мочи после радикальной простатэктомии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(3):38-41.
- Benoit RM, Naslund MJ, Cohen JK. Complications after radical retropubic prostatectomy in the medicare population. *Urology* 2000;56(1):116-20.
- Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall JB, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. *Eur Urol* 2012;62(2):261-72. doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.046.
- Mohler J, Bahnsen RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(2):162-200.
- Канаев С.В., Новиков С.Н. Особенности высокодозной брахитерапии больных локализованным раком предстательной железы. *Вопросы онкологии* 2013;59(5): 645-50.
- Mohammed N, Kestin L, Ghilezan M, Krauss D, Vicini F, Brabbins D, et al. Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):204-12. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.009.
- Skowronek J. Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer – between options. *J Contemp Brachytherapy* 2013 Mar;5(1):33-41. doi: 10.5114/jcb.2013.34342.
- Galalae RM, Zakikhany NH, Geiger F, Siebert FA, Bockelmann G, Schultze J, et al. The 15-year outcomes of high-dose-rate brachytherapy for radical dose escalation in patients with prostate cancer - a benchmark for high-tech external beam radiotherapy alone? *Brachytherapy* 2014;13(2):117-22. doi: 10.1016/j.brachy.2013.11.002.
- Zaorsky NG, Palmer JD, Hurwitz MD, Keith SW, Dicker AP, Den RB. What is the ideal radiotherapy dose to treat prostate cancer? A metaanalysis of biologically equivalent dose escalation. *Radiother Oncol* 2015;115(3):295-300. doi: 10.1016/j.radonc.2015.05.011.
- Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert FA, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol* 2013;107(3):325-32. doi: 10.1016/j.radonc.2013.05.002.
- Kovács G, Melchert C, Sommerauer M, Walden O. Intensity modulated high-dose-rate brachytherapy boost complementary to external beam radiation for inter-

mediate- and high-risk localized prostate cancer patients-how we do it in Lübeck/Germany. *Brachytherapy* 2007;6(2):142-8.

24. Харченко В.П., Каприн А.Д., Панышин Г.А., Хмельевский Е.В., Миленин К.Н., Егорова Е.В., и др. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы – технология будущего. *Вопросы онкологии* 2008;54(6): 765-7.

25. Martinez AA, Demanes J, Vargas C, Schour L, Ghilezan M, Gustafson GS. High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;33(5):481-488. doi: 10.1097/COC.0b013e3181b9cd2f.

26. Hsu IC, Bae K, Shinohara K, Pouliot J, Purdy J, Ibbott G, et al. Phase II trial of combined high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: preliminary results of RTOG 0321. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(3):751-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.048.

27. Cendales R, Alwers E, Cifuentes J, Bobadilla I, Torres F, Arbelaz J, et al. High-dose-rate brachytherapy delivered in two fractions as monotherapy for low-risk prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2015;7(1):10-6. doi: 10.5114/jcb.2015

28. Sánchez-Gómez LM, Polo-deSantos M, Rodríguez-Melcón JJ, Angulo JC, Luengo-Matos S. High-dose rate brachytherapy as monotherapy in prostate cancer: A systematic review of its safety and efficacy. *Actas Urol Esp* 2017;41(2):71-81. doi: 10.1016/j.acuro.2016.06.001.

29. Ghadjar P, Oesch SL, Rentsch CA, Isaak B, Cihoric N, Manser P, et al. Late toxicity and five year outcomes after high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer. *Radiat Oncol* 2014;28(9):122. doi: 10.1186/1748-717X-9-122.

30. Srigley JR, Delahunt B, Egevad L, Samaratinga H, Yaxley J, Evans AJ. One is the new six: The International Society of Urological Pathology (ISUP) patient-focused approach to Gleason grading. *Can Urol Assoc J* 2016;10(9-10):339-41.

31. Prada PJ, Cardenal J, Blanco AG, Anchuelo J, Ferri M, Fernández G, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction for the treatment of favorable stage prostate cancer: Toxicity and long-term biochemical results. *Radiat Oncol* 2016;119(3):411-6. doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.006.

32. Morton G, Chung HT, McGuffin M, Helou J, D'Alimonte L, Ravi A, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Early toxicity and quality-of-life results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19Gy or two fractions of 13.5Gy. *Radiat Oncol* 2017;122(1):87-92. doi: 10.1016/j.radonc.2016.10.019.

33. Valero J, Cambeiro M, Galán C, Teixeira M, Romero P, Zudaire J, et al. Phase II trial of radiation dose escalation with conformal external beam radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy combined with long-term androgen suppression in unfavorable prostate cancer: feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(2):386-92. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.059.

34. Moulton CR, House MJ, Lye V, Tang CI, Krawiec M, Joseph DJ, et al. Prostate external beam radiotherapy combined with high-dose-rate brachytherapy: dose-volume parameters from deformably-registered plans correlate with late gastrointestinal complications. *Radiat Oncol* 2016;11(1):144.

35. Morton GC. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: rationale and technique. *J Con-temp Brachytherapy* 2014;6(3):323-30. doi: 10.5114/jcb.2014.45759.

36. Kukołowicz PF, Mijnheer BJ. Comparison between dose values specified at the ICRU reference point and the mean dose to the planning target volume. *Radiat Oncol* 1997;42(3):271-7.

37. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1243-52.

38. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):937-46.

39. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, van Tienhoven G, Blank LE, Warde P, et al. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004;40(11):1674-81.

40. Cheney MD, Chen MH, Zhang D, Phillips JG, Loffredo MJ, D'Amico AV. Greatest percentage of involved core length and the risk of death from prostate cancer in men with highest Gleason score ≥ 7 . *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(4):234-40. doi: 10.1016/j.clgc.2014.01.006.

41. Mirhadi AJ, Zhang Q, Hanks GE, Lepor H, Grignon DJ, Peters CA, et al. Effect of long-term hormonal therapy (vs short-term hormonal therapy): a secondary analysis of intermediate-risk prostate cancer patients treated on NRG oncology RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(3):511-5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.002.

42. Spratt DE, Vargas HA, Zumsteg ZS, Golia Pernicka JS, Osborne JR, et al. Patterns of lymph node failure after dose-escalated radiotherapy: implications for extended pelvic lymph node coverage. *Eur Urol* 2017;71(1):37-43. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.043

43. Krauss DJ, Hu C, Bahary JP, Souhami L, Gore EM, Chafe SM, et al. Importance of Local Control in Early-Stage Prostate Cancer: Outcomes of Patients With Positive Post-Radiation Therapy Biopsy Results Treated in RTOG 9408. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(4):863-73. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.03.017.

44. Milecki P, Kwias Z, Martenka DJ. Radiotherapy combined with hormonal therapy (RT-HT) in prostate cancer patients with low, intermediate, and high risk of biochemical recurrence: perspective and therapeutic gain analysis. *Neoplasma* 2007;54(1):7-15.

45. Tselis N, Hoskin P, Baltas D, Strnad V, Zamboglou N, Rödel C, et al. High Dose Rate Brachytherapy as Monotherapy for Localised Prostate Cancer: Review of the Current Status. *Clin Oncol (R. Coll. Radiol.)* 2017;29(7):401-411. doi: 10.1016/j.clon.2017.02.015.

46. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Кешисhev Н.Г., Шкабко О.В. Об эффективности $\alpha 1$ -адреноблокаторов при коррекции дизурии после лучевой терапии рака предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(3):70-5.

47. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(4):1063-8.

49. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(Suppl.3):10-9.

REFERENCES (1-3, 12, 13, 17, 24, 46)

1. Zyryanov A.V., Oschepkov V.N., Sviridov P.V. i soavt. Rekomendatsii po lecheniyu raka predstatelnoy zhelezyi s pomoschyu permanentnoy vnutritkanevoy lucevoy terapii (brahiterapii). Ekspertnoe soveshanie Ob'edineniya brahiterapevtov (OBR), 4.10.2014, Moskva. [Guidelines for prostate cancer treatment using the low-dosage permanent tissue radiation therapy (brachytherapy). Expert meeting of the Russian Brachytherapeutic Society (RBS), 4th October 2014, Moscow]. *Ekspertnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2):37-47. (In Russian)

2. Zyryanov A.V., Oschepkov V.N., Ponomarev A.V. i soavt. Opyit primeneniya zakrytyih istochnikov ^{131}I -Tseziya dlya interstitsialnoy lucevoy terapii (brahiterapii) dlya lecheniya bolnyh lokalizovannym rakom predstatelnoy zhelezyi. [Experience of sealed sources of Cesium-131 for interstitial radiation therapy (brachytherapy) for the treatment of patients with localized prostate cancer]. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal* 2016;134(1):5-9. (In Russian)

3. Novikov, S. N., Kanaev, S. V., Novikov R.V., Ilin N.D., Gotovchikova M.Yu. i soavt. Vysokodoznaya brahiterapiya raka predstatelnoy zhelezyi v rezhime realnogo vremeni s ispol-zovaniem istochnika ^{192}Ir (osobnosti dozimetricheskogo planirovaniya). [HDR brachytherapy for prostate cancer in real time using ^{192}Ir (features of dosimetric planning)]. *Voprosy onkologii* 2015; 61(1):130-136. (In Russian)

12. Al-Shukri C.H., Nevirovich E.S., Kuzmin I.V., Boriskin A.G. Rannie i pozdnie oslozh-

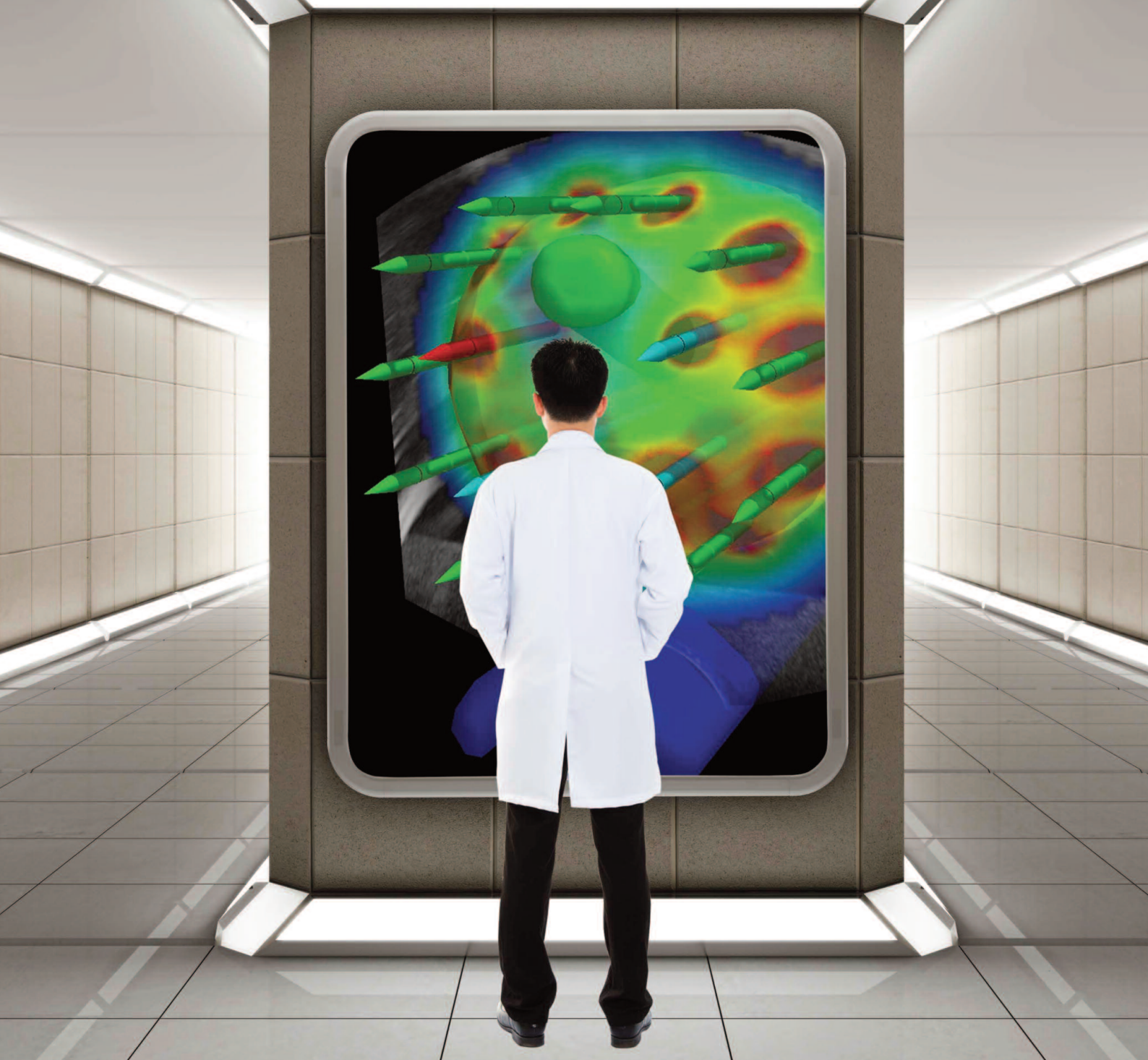
neniya radikalnoy prostatektomii. [Early and late complications of radical prostatectomy]. *Urologicheskie vedomosti* 2012;2(2):10-4. (In Russian)

13. Kyzlasov P.S., Sokolschik M.M., Baykova N.V., Samoylov A.S., Zabelin M.V. Nederzhanie mochi posle radikalnoy prostatektomii. [Urinary incontinence after radical prostatectomy (literature review)]. *Ekspertnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(3):38-41. (In Russian)

17. Kanaev S.V., Novikov S.N. Osobnosti vyisokodoznoy brahiterapii bolnyh lokalizovannym rakom predstatelnoy zhelezyi. [Features of HDR brachytherapy in patients with localized prostate cancer] *Voprosy onkologii* 2013;59(5): 645-50. (In Russian)

24. Kharchenko V.P., Kaprin A.D., Panshin G.A., Hmelevskiy E.V., Milenin K.N., Egorova E.V., i dr. Vyisokodoznaya brahiterapiya raka predstatelnoy zhelezyi – tehnologiya budushego. [high-dose brachytherapy of prostate cancer - the technology of the future]. *Voprosy onkologii* 2008;54(6): 765-7. (In Russian)

46. Sivkov A.V., Oschepkov V.N., Keshishev N.G., Shkabko O.V. Ob effektivnosti $\alpha 1$ -адреноблокаторов при korrektsii dizurii posle lucevoy terapii raka predstatelnoy zhelezyi. [$\alpha 1$ -Blockers Efficiency Evaluation in Patients with Prostate Cancer after Radiation Treatment]. *Ekspertnaya i klinicheskaya urologiya* 2010;(3):70-5. (In Russian)



Vitesse. Discover the future of HDR planning today.

At Varian, we believe that one of the most powerful tools to fight cancer is collaboration. Let us partner with you as we deploy a new software release for Vitesse™ real-time planning for HDR brachytherapy*. Vitesse 4.0 offers enhanced workflow and contouring capabilities, as well as the ability to pre-plan on multimodality images. The new software allows users to import DICOM structures into Vitesse from the VariSeed™ LDR treatment planning system's VariPath™ biopsy module, as well as other contouring systems. With Vitesse, users go from image capture to approved treatment plan in one integrated real-time experience. Together, we can draw on our collective energy to fight cancer and build a better future.

To learn more, visit varian.com/brachytherapy or contact

Varian Medical System, Moscow, 17-23 Taganskaya street, +7(495)604-44-23/24

varian

Radiation treatments may cause side effects that can vary depending on the part of the body being treated. The most frequent ones are typically temporary and may include, but are not limited to, irritation to the respiratory, digestive, urinary or reproductive systems, fatigue, nausea, skin irritation, and hair loss. In some patients, they can be severe. Radiation treatment is not appropriate for all cancers. See <http://www.varian.com/use-and-safety> for more information. *Devices or features presented may not be available for sale in all markets.

© 2017 Varian Medical Systems, Inc. Varian and Varian Medical Systems are registered trademarks, and Vitesse, VariSeed, and VariPath are trademarks of Varian Medical Systems, Inc.

Биохимический и радионуклидный мониторинг функции единственной почки у больных метастатическим почечно-клеточным раком на фоне иммунотерапии

М.С. Саяпина¹, С.Г. Аверина¹, Т.В. Захарова¹, А.В. Кашкадаева¹, С.В. Ширяев¹, М.В. Полуэктова², О.А. Воробьева²

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Сведения об авторах:

*Саяпина М.С. – аспирант отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; e-mail: maria.sayapina@mail.ru
Sayapina M.S. – postgraduate student of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: maria.sayapina@mail.ru*

Аверина С.Г. – врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; e-mail: v1rid@ronc.ru

Averinova S.G. – radiologist at the Laboratory of Radioisotope Diagnostics of the Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: v1rid@ronc.ru

Захарова Т.В. – к.м.н., врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; e-mail: zacharova@rambler.ru

Zacharova T.V. – PhD., radiologist at the Laboratory of Radioisotope Diagnostics of the Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: zacharova@rambler.ru

Кашкадаева А.В. – к.б.н., инженер лаборатории радиоизотопной диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; e-mail: torid@ronc.ru

Kashkadaeva A.V. – PhD., engineer at the Laboratory of Radioisotope Diagnostics of the Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: torid@ronc.ru

Ширяев С.В. – д.м.н., зав. лабораторией радиоизотопной диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; e-mail: seshiryayev@yandex.ru

Shiryayev S.V. – Dr. Sc., head of the Laboratory of Radioisotope Diagnostics of the Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: seshiryayev@yandex.ru

Полуэктова М.В. – к.б.н., зав. отделением лабораторной диагностики Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: poluaktova@mrrc.obninsk.ru

Poluectova M.V. – PhD., head of the Department of Laboratory Diagnostics at A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: poluaktova@mrrc.obninsk.ru

Воробьева О.А. – врач клинической лабораторной диагностики отделения лабораторной диагностики Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: olenek.olya@yandex.ru

Vorob'eva O.A. – clinical laboratory diagnostician of the Department of Laboratory Diagnostics at A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: olenek.olya@yandex.ru

По данным литературы описаны случаи протеинурии необратимой почечной недостаточности на фоне иммунотерапии и таргетной терапии у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), приводящие к редукции и/или отмене препарата, что может отразиться на объективном ответе [1-4]. Все больные с мПКР после нефрэктомии должны быть отнесены к группе повышенного риска развития хронической болезни почек (ХБП).

Клиренс эндогенного креатинина до последних лет был самым

широко распространенным методом для определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в клинической практике. Однако в условиях умеренной и выраженной почечной недостаточности значения СКФ, рассчитанной по клиренсу эндогенного креатинина, значительно завышены, поскольку в условиях почечной недостаточности и уремии почка начинает секретировать креатинин проксимальными канальцами [5,6].

Для оценки СКФ широко внедрены в практику формулы MDRD, Кокрофта-Голта, СКД-ЕРІ, МСQ и другие. В настоящее время есть дан-

ные, позволяющие утверждать, что скрининг-диагностика ХБП должна проводиться только на базе одновременной оценки СКФ и альбуминурии/протеинурии, что позволяет оценить прогноз и риск сердечно-сосудистых осложнений [7].

Классификация KDIGO, как, впрочем, RIFLE (risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease) и AKIN (acute kidney injury network), основанные на уровне креатинина сыворотки крови и величины диуреза, позволяют вовремя диагностировать острое почечное повреждение, имеют прогностическое значение, но не позволяют учитывать при-

чины возникновения почечного повреждения и соответственно не всегда помогают определить профилактическую и лечебную тактику [8,9]. В связи с этим крайне актуален поиск наиболее точных биомаркеров, позволяющих диагностировать ХБП на ранней стадии и установить причину развития. На данный момент изучен целый ряд биомаркеров, ассоциированных с нефротоксичностью, но одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) к регулярному использованию в практике только KIM-1 (kidney injury molecule-1), альбумин, общий белок, β 2-микроглобулин, цистатин С, кластерин и TFF3 (trefoil factor 3) [10,11].

Отмечено, что темп прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) пропорционален скорости склерозирования почечной паренхимы, – фундаментальной составляющей патогенеза ХПН [6]. Наиболее заметную роль в этом процессе играет трансформирующий фактор роста- β (TGF- β). Сигнальные пути данного фактора роста (Smad, p38, Erk1/2, PI3K, JNK и др.) могут привести к гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу с помощью нескольких патологических процессов [12]. Повышение активности TGF- β стимулирует клеточную пролиферацию и накопление компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), таких как коллагены I, III и IV типа, ламинин, клеточной и плазменной формы фибронектина, что способствует развитию гломерулосклероза [12].

Гемодинамические последствия гломерулярной гипертрофии, вызванной потерей почечной массы, тесно переплетены с механизмами продолжающегося в почках воспаления и фиброза через взаимодействие ангиотензина II, TGF- β и других факторов роста. Наряду с гемодинамическими эффектами, в пер-

вую очередь системным вазоконстрикторным действием, передающимся и на клубочковые капилляры, ангиотензину II присущи и так называемые негемодинамические, в том числе способность индуцировать дисфункции эндотелия, а также усиливать локально-почечную экспрессию TGF- β . Негемодинамической составляющей действия ангиотензина II отводят приоритетную роль в усилении протеинурии, и именно поэтому препараты, блокирующие его образование (ингибиторы АПФ) или взаимодействие с рецепторами 1-ого типа (блокаторы рецепторов ангиотензина II), обладают заметными антипротеинурическими свойствами [6].

Интерес представляет изучение концентрации IL-17 в сыворотке крови, обладающий сильными провоспалительными свойствами и индуцирующий тяжелую аутоиммунную патологию, в том числе и нефриты [13,14].

В последние годы широкое распространение получили в качестве веществ-маркеров гломерулотропные радиофармакологические препараты, меченные радиоизотопами, позволяющие определить СКФ [15]. Диагностическая значимость почечного очищения от нефротропных веществ (^{99m}Tc -МАГ₃, ^{123}I -гип-пуран, ^{99m}Tc -ДТРА) тесно коррелирует с клиренсом инулина [16-18]. Однако исследования СКФ с помощью радиоактивных изотопов используются при наличии специальных радиологических лабораторий [19,20]. В лаборатории радиоизотопной диагностики ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН» разработана и более 15 лет применяется в детской и взрослой клинике системная экспертиза нефроурологического состояния на базе комплексной реносцинтиграфии (СЭНС-КР) [19,21-23]. СЭНС-КР – это высокая технология, реализованная в разработке автоматизированного рабочего места (АРМ) врача-радионейроуролога (руко-

водитель проекта – А.П. Алехин) (рис. 1).

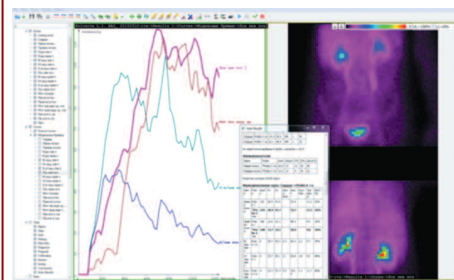


Рис. 1. Автоматизированное рабочее место, реализующее технологию СЭНС-КР на персональном компьютере путем обработки DICOM-файлов КР, получаемых на современной 2-детекторной гамма-камере.

СЭНС-КР разработана для оперативной оценки функциональных резервов мочевыделительной системы и риска почечной недостаточности. Метод КР обеспечивает не только контроль за уровнем концентрирования в паренхиме, но и раннее выявление относительного застоя в паренхиме, ее отека, уростазов в отделах чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и нижних мочевыводящих путях, то есть на всех функциональных структурных уровнях. Такие биохимические показатели функции почек, как креатинин и мочевины сыворотки крови, отражают уже довольно грубые морфологические изменения в почечной паренхиме и становятся диагностически значимыми, когда нефункционирующими уже оказываются 50-70% массы действующих нефронов (МДН) почки [19].

При планировании настоящего исследования предполагалось, что комплексный мониторинг функции почки по данным биохимических и радионуклидных (РН) методов позволит диагностировать факторы риска почечной недостаточности (ПН) на ранней стадии, дифференцировать структурное повреждение почки от функционального, определить их связь с токсичностью и эффективностью иммунотерапии у больных с мПКР и своевременно назначить сопутствующую терапию. ■

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2015 по 2017 г. в данное исследование был включен 41 пациент мПКР, подвергшийся нефрэктомии. 18 пациентов получали лечение интерфероном (ИНФ- α), 23 пациента – ниволумабом (в рамках программы расширенного доступа BMS (компания «Бристол-Майерс Сквибб»); все пациенты подписывали информированное согласие). Из 18 пациентов, принимающих ИНФ- α , 16 пациентов (88,8%) получали его в 1-ой линии. В группе ниволумаба 12 пациентов (52%) получали ниволумаб во 2-ой линии, 11 пациентов (48%) – в 3-й и более. Медиана возраста – 56 лет. Всем пациентам до начала лечения и в процессе лечения проводились биохимический анализ крови, общий анализ мочи, проба Реберга.

До лечения и через 2 месяца от начала приема препарата определяли содержание исследуемых белков согласно стандартной методике, в сыворотке крови, полученной после центрифугирования крови со скоростью 1000 об/мин, 4°C в течение 10 мин (центрифуга РС-6, Россия). Сыворотку разливали по 300-400 мкл в 2 пластиковые пробирки и хранили при минус 80°C до проведения анализа. Иммуноферментные исследования проводили на базе лаборатории биохимии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и отделения лабораторной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба с помощью стандартных наборов для прямого иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями производителей IL-17-ELISA (eBioscience, США), TGF- β 1-ELISA (eBioscience, США), EPO-ELISA (Biometrica, США).

Комплексную реносцинтиграфию (КР) проводили на двух-детекторной гамма-камере (E-com, Siemens) с одновременной записью в двух проекциях, что дало возможность изучить всю систему почечного очищения, начиная с сердечного кровотока и заканчивая моче-

вым пузырем. Диагностическая имитация почечного очищения от нефротропных веществ начинается с внутривенного введения ^{99m}Tc -технефора. Это российский препарат из группы дифосфонатов, проявляет себя по гемодинамике как гломерулотропный препарат, концентрируясь в нефронах в основном посредством фильтрации, с частичным подключением секреции. По качеству визуализации (даже при слабой функции почек) ^{99m}Tc -технефор сопоставим с тубулотропными ^{99m}Tc -MAG3 или ^{123}I -гиппураном, значительно превосходя традиционный гломерулотропный ^{99m}Tc -ДТРА [21]. Обработку данных, записанных в двух проекциях, проводят по результатам двух-фазной регистрации: этап первый – 21-минутный (1 мин – ангиофаза) базовый тест с введением меченого вещества; этап второй – отсроченный (после 25 мин перерыва) 21-минутный досмотр (иногда 7-минутный тест) без введения радиофармпрепарата (РФП), но на фоне щадящей водной нагрузки (200-300 мл) и/или спазмолитического (реже диуретического) препарата. Опорожнение мочевого пузыря пациентом перед базовым исследованием и досмотром является обязательной функциональной пробой. При КР удалось добиться самых низких лучевых нагрузок на пациентов и персонал. При КР взрослым вводят внутривенно 74 МБк ^{99m}Tc -технефора (эффективная эквивалентная доза 0,6 мЗв), реже ^{99m}Tc -технемага; детям вводят РФП с учетом возраста и веса. При исследовании в один день почек и костной системы взрослым вводят 370-555 МБк ^{99m}Tc -технефора (эффективная эквивалентная доза 3,0-4,5 мЗв). При интерпретации данных КР применена концентрационно-скоростная модель мочевого выделения и технология СЭНС-КР, разработанная в лаборатории радиоизотопной диагностики РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Доказано, что уровень концентрирования и гломеруло-, и тубулотропного радио-

фармпрепарата в паренхиме является хорошо воспроизводимым показателем концентрационной функции почки [21,24]. Статистический анализ результатов проведен с помощью блока программ «Statistica 13.0» непараметрическим методом Спирмена (R_{sp} – коэффициент корреляции, незначимым считался результат при $p \geq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В период с 2015 по 2017 г. в данное исследование был включен 41 пациент мПКР после нефрэктомии. Учитывая большее количество предшествующих линий терапии, в группе ниволумаба выше риск развития тубулоинтерстициального нефрита (ТИН). Так, частота развития ХБП 3 стадии на момент лечения составила 35% в группе ниволумаба и 17% в группе ИНФ- α .

Воспалительное поражение почечного тубулоинтерстиция всегда клинически характеризуется нарушением концентрационной и нередко фильтрационной функции почек. Изменения почечных клубочков возможны, но носят вторичный характер [7]. Вследствие этого при радионуклидном исследовании концентрируется сниженное содержание РФП, что определяет основополагающее положение в комплексной ренографии, – «концентрационную функцию» как суммарный результат всех процессов в ренальной паренхиме [25]. В СЭНС-КР разработан алгоритм, определяющий уровень компенсации и риск дестабилизации суммарной функции почек в градациях шкалы FSS (Functional Systems Scores), суммарного прогностического индекса функционального состояния и устойчивости системы мочевого выделения. Соотношение различных степеней градации клинического параметра, – ХБП согласно KDOQI и KDIGO, и РН показателя, – суммарный прогностический индекс (FSS)

по данным КР с нефротропными РФП (^{99m}Tc-технефором, ^{99m}Tc-DTPA, ^{99m}Tc-технемагом, ^{99m}Tc-MAG3), представлено в таблице 1.

Темп необратимого ухудшения функции почек при большинстве вариантов ТИН значительно медленнее, чем при других хронических прогрессирующих нефропатиях. В нашем исследовании только у 1 (2,4%) пациента после двух введений ниволумаба развилась острая почечная недостаточность (ОПН). Следует отметить, что это единственный больной, у которого исходно РН-оценка суммарной функции почки была самой низкой, FSS = 3b (значительно сниженной степени). Устранение причины имеет решающее значение при ведении больного с ТИН. В данном конкретном случае у пациента, вероятно, развился канальцевый некроз еще на фоне предшествующей терапии эверолимусом (в течение двух лет), но на момент начала терапии ниволумабом СКФ, рассчитанная по фор-

муле MDRD, составляла 41 мл/мин. В связи с развитием ОПН лечение ниволумабом было прекращено. Аутоиммунная природа ОПН была исключена. Пациент переведен на диализ.

Следует учитывать наличие сопутствующих факторов, способных усиливать выраженность поражения почек: хроническая сердечная недостаточность; сахарный диабет (СД) 2 типа; нарушение обмена мочевой кислоты. У пожилых больных возможно сочетание нескольких форм поражения почек («мультиморбидность»), например анальгетической, уратной, диабетической нефропатий, а также ишемической болезни почек (ИБП) и хронического пиелонефрита [6]. В нашем исследовании артериальная гипертония (АГ) была отмечена у 15 (36,5%) пациентов, СД 2 типа – у 4 (9,7%), мочевиная инфекция – у 4 (9,7%), мочекаменная болезнь – у 2 (4,8%), ожирение – у 2 (4,8%) пациентов.

Анализ биохимических и радионуклидных показателей на фоне иммунотерапии

При анализе показателей биохимического анализа крови (креатинин, мочевиная), суточной пробы Реберга, общего белка в моче и суммарных и парциальных РН показателей выявлена их взаимосвязь, что подтверждает диагностическую значимость обоих методов, – биохимического и КР (табл. 2). Проанализированы 97 клинических наблюдений (в процессе мониторинга), составляющих группы пациентов после нефрэктомии на фоне терапии ИНФ-α и ниволумабом.

Также была отмечена статистически значимая зависимость между оценкой суммарной СКФ по 24-часовой пробе Реберга и РН показателями, – D, % (скорость выведения РФП из паренхимы на уровне «кора-мозговой слой») и GB20 (20-минутный уровень концентрирования РФП в мочевом пузыре при базовом тесте КР) (рис. 2).

Таблица 1. Соотношение градации ХБП и FSS – радионуклидной оценки суммарной функции почек

Стадия ХБП	Характеристика функции почек	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Характеристика FSS	Градация индекса FSS
1	Высокая и оптимальная	>90	Status-1 высокий уровень, незначительно снижена (устойчивая или условно-устойчивая компенсация)	1a
2	Незначительно сниженная	60-89	Status-2 умеренно снижена (условно-устойчивая компенсация, переходо-неустойчивый уровень компенсации)	2b
3a	Умеренно сниженная	45-59		2a
3b	Существенно сниженная	30-44		2b
4	Резко сниженная	15-29	Status-3 снижена от умеренной до значительной степени (неустойчивая компенсация или декомпенсация)	3a 3b
5	Терминальная почечная недостаточность	<15	Декомпенсация	4

Таблица 2. Соотношение между биохимическими показателями и радионуклидными показателями при мониторинге функции системы мочевого выделения

N=97	Уровень креатинина в плазме крови (112,3±24,4 мкмоль/л)	Уровень мочевины в плазме крови (7,3±2,4 ммоль/л)
RK – уровень компенсации	R_{Sp} = +0,3, p<0,01	Тенденция → R _{Sp} = +0,2 (p>0,05)
FSS – суммарный прогностический индекс системы мочевого выделения	R_{Sp} = +0,3, p<0,005	p>0,05
G_{ren} – измеренный уровень концентрации ^{99m} Tc-технефора в паренхиме почки	R_{Sp} = -0,3, p<0,001	R_{Sp} = -0,3, p<0,01
A [сек] – артериальный показатель ренальной паренхимы	p>0,05	p>0,05
IF_{ost} – скоростной индекс устья мочеточника (при досмотре)	R_{Sp} = -0,3, p<0,01	p>0,05

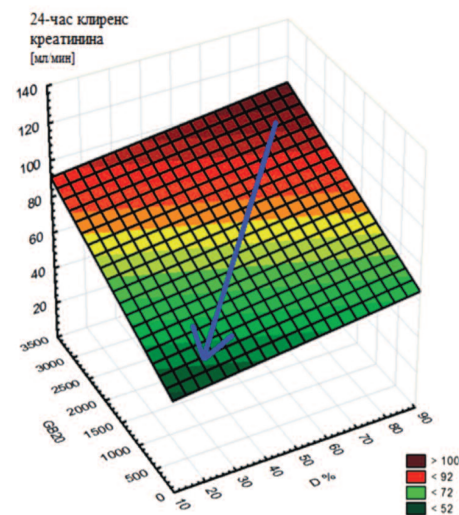


Рис. 2. Линейно сглаженная 3D-поверхность, демонстрирующая зависимость между СКФ по пробе Реберга и РН показателями, – D и GB₂₀. Синяя стрелка демонстрирует развитие ХТИН и нарастание риска ПН, сопровождаемое снижением скорости выведения мочи в ренальной паренхиме (D), уровня концентрации меченой мочи, поступившей в мочевой пузырь за 20 мин базового теста КР (GB₂₀) и СКФ, оцененной по методу Реберга (R_{Sp} = +0,4, p<0,01).

Нарастание протеинурии, вплоть до нефротического уровня, определяется прежде всего утратой селективности гломерулярной

базальной мембраной и прогрессирующей подоцитарной дисфункцией. Это нарушение сопровождается также неадекватной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, типичной для многих вариантов нефротического синдрома и приводящей к усугубляющей отек ретенции натрия и осмотически связанной воды в дополнение к развившейся резистентности соответствующих сегментов нефрона к натрийуретическим пептидам [6]. Типичная для нефротического синдрома гиперкоагуляция определяется прежде всего активацией сывороточного и эндотелиального звена гемостаза, что обуславливает увеличение риска венозных тромбозов и тромбоэмболий. Это явление находит свое отражение при КР, демонстрируя зависимость между протеинурией и показателями гемодинамики паренхимы почки, – А [сек] (скорость ренальной перфузии крови, меченной РФП, артериальный показатель ренальной паренхимы) и V [%] (скорость выведения по венозным коллекторам почки крови, меченной РФП, венозный показатель ренальной паренхимы) (рис. 3).

В плане поиска диагностиче-

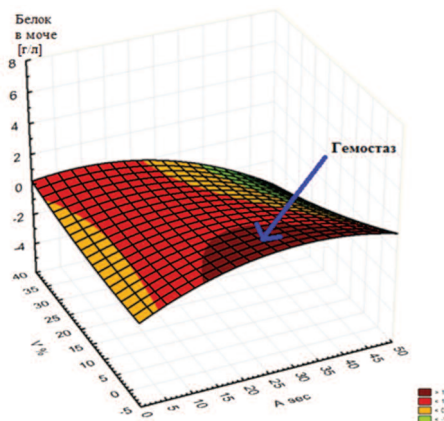


Рис. 3. 3D-поверхность (spline-сглаживание), демонстрирующая зависимость между протеинурией и показателями гемодинамики паренхимы почки, – А [сек] и V [%]. Синяя стрелка указывает на область соответствующую выраженному гемостазу (показатели A-V), наблюдаемому при нарастании протеинурии на фоне развития ХТИН и возможной инфекции мочеполовых путей (ИМП)

ских маркеров ранних стадий нарушения почечной функции нами были проанализированы в сыворотке крови у 40 пациентов мПКР

Таблица 3. Соотношение данных ИФА и РН показателей

N=40 (до начала терапии)	TGF-β		IL-17A	
	До терапии	Через 2 мес	До терапии	Через 2 мес
D, % - скорость выведения ^{99m} Tc-технефора из паренхимы (на уровне «кора-мозговой слой»)	Тенденция → R _{sp} = -0,3 (p>0,05)	Тенденция → R _{sp} = -0,3 (p>0,05)	R _{sp} = -0,3 p<0,05	R _{sp} = -0,5 p>0,005
Rnfsс - визуальный признак нефросклероза (склероз междолевых артерий почки)	R _{sp} = +0,5 p<0,05	p>0,05	p>0,05	R _{sp} = -0,3 p<0,05 (полиурия?)

до начала иммунотерапии (ИНФ и ниволумаб) и через 2 мес после трансформирующий фактор роста β (TGF-β) как фактор склероза почечной паренхимы и IL-17, обладающий сильными провоспалительными свойствами и индуцирующий тяжелую аутоиммунную патологию, включая нефриты. На фоне иммунотерапии с включением ИНФ-α и ниволумаба был отмечен достоверный прирост IL-17A с 0±4,29 до 0,166±1,714 пг/мл (p<0,0005) и тенденция к росту TGF-β с 11,3±12,4 до 13±10,1 нг/мл (p=0,1) (рис.4).

В ходе исследования удалось

сопоставить значения TGF-β и IL-17 с РН показателями, – Rnfsс, устойчивым признаком нефросклероза (предположительно, склероза междолевых артерий почки), и D, скоростью выведения ^{99m}Tc-технефора из паренхимы (на уровне «кора-мозговой слой»), соответственно (табл. 3).

Таким образом, увеличение концентрации TGF-β коррелирует с Rnfsс при КР, что подтверждает диагностическую значимость Rnfsс как визуального радионуклидного признака «нефросклероза», оценка которого проводилась согласно градации (табл. 4). При этом, в группе ниволумаба яв-

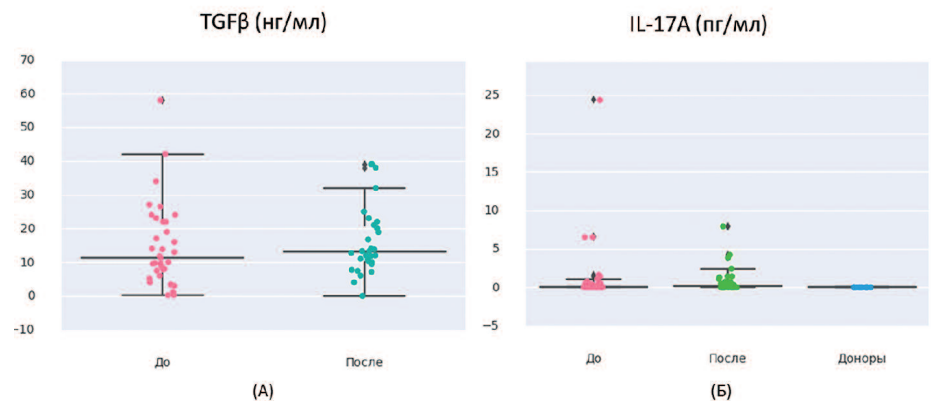


Рис. 4. А) Содержание TGF-β в сыворотке крови 40 пациентов мПКР до начала иммунотерапии с включением ИНФ-α и ниволумаба и через 2 мес. Б) Содержание IL-17A в сыворотке крови 40 пациентов мПКР до начала иммунотерапии с включением ИНФ-α и ниволумаба и через 2 мес. (в сравнении с показателями контрольной группы, n=10)

Таблица 4. Шкала оценки РН визуального признака «нефросклероза» в баллах

Rnfsс – визуальный признак «нефросклероза»	Баллы	Характерные скинтиграммы	
		Левая почка	Правая почка
		Базовый тест (слева) - досмотр (справа)	Базовый тест (слева) - досмотр (справа)
Нет (?)	0		
Противоречивая картина начальных изменений	0,5		
Недостаточно уверенный признак «нефросклероза»	1		
Картина необратимого «нефросклероза»	2		

Таблица 5. Влияние биохимических и РН показателей на прогноз риска ПН на фоне иммунотерапии

До начала иммунотерапии	Прирост уровня креатинина в плазме крови в 1,2 раза ($\pm 0,4$)	Прирост уровня мочевины в плазме крови в 1,6 раза ($\pm 0,6$)
Показатели лабораторных анализов крови и мочи (n=40)		
Креатинин в плазме крови	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Мочевина в плазме крови	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Белок в моче	Тенденция \rightarrow $R_{Sp} = +0,3$ ($p > 0,05$)	$R_{Sp} = +0,5$, $p < 0,05$
TGF- $\beta 1$ в плазме крови	Тенденция \rightarrow $R_{Sp} = +0,3$ ($p > 0,05$)	Тенденция \rightarrow $R_{Sp} = +0,3$ ($p > 0,05$)
IL-17 в плазме крови	$R_{Sp} = +0,4$, $p < 0,05$	$R_{Sp} = +0,4$, $p < 0,05$
Показатели комплексной реносцинтиграфии с ^{99m}Tc -технефором (n=31)		
FSS – суммарный прогностический индекс системы мочевого выведения	$R_{Sp} = +0,4$, $p < 0,05$	$p > 0,05$
G _{eff} – эффективный показатель концентрационной функции почки	$R_{Sp} = -0,4$, $p < 0,05$	$p > 0,05$
D, % - скорость выведения ^{99m}Tc -технефора из паренхимы	$p > 0,05$	$R_{Sp} = -0,5$, $p < 0,005$
T _{ev} [МИН] – время начала эвакуаторного выведения меченой мочи из чашечно-лоханочной системы почки	$R_{Sp} = +0,4$, $p < 0,05$	$R_{Sp} = +0,5$, $p < 0,01$
T _{pelv} [МИН] – время начала выведения меченой мочи из почечной лоханки	Тенденция \rightarrow $R_{Sp} = +0,3$ ($p > 0,05$)	$R_{Sp} = +0,5$, $p < 0,005$
Rnfsc – визуальный признак нефросклероза	$R_{Sp} = +0,4$, $p < 0,05$	$p > 0,05$

ления нефросклероза были значительно более выраженными по сравнению с группой ИНФ-а, что может быть обусловлено наличием большего количества предшествующих линий таргетной терапии.

В то же время, повышенное значение IL-17 как до начала иммунотерапии, так и через 2 мес. соответствовало снижению скорости выведения РФП из паренхимы (D) в связи с нарастанием отека интерстиция, что подтверждает важность цитокина IL-17 в патогенезе аутоиммунных нефритов.

Следует отметить, что данные биохимические и РН маркеры позволяют не только установить нарушения почечной функции на ранней стадии, но еще и дифференцировать причину развития данной патологии – нефросклероз или аутоиммунное состояние, что имеет чрезвычайно важное значение в определении тактики лечения ХБП.

Также в группе ИНФ-а с помощью ИФА был оценен уровень эндогенного эритропоэтина у 15 пациентов мПКР после нефрэктомии до начала лечения. Полученные данные имели достоверную корреляцию с креатинином до начала лечения ($R_{Sp} = -0,6$, $p < 0,05$). Так, сниженное значение эритропоэтина

соответствовало повышенной концентрации креатинина, что не противоречит патофизиологическим основам функции почек (рис. 5).

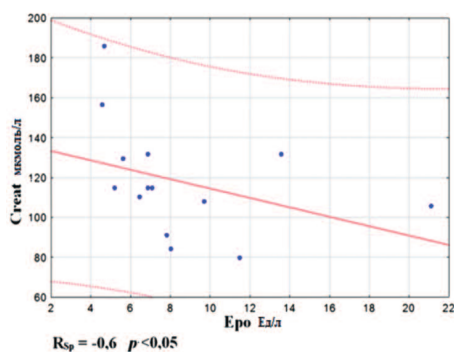


Рис. 5. Корреляция между эритропоэтином (Еро) и креатинином (С_{креат}) в сыворотке крови у пациентов мПКР до начала лечения ИНФ-а (n=15).

Прогностическое значение лабораторно-диагностических и биохимических показателей

На первом этапе мы оценили влияние РН и биохимических показателей на риск развития ПН, определяемый по приросту креатинина и мочевины на фоне иммунотерапии ИНФ-а и ниволумабом. Данные непараметрического корреляционного анализа для показателей, потенциально значимых при прогнозе риска ПН, представлены в таблице 5. Установлены статистически значимые корреляции между приростом креатинина и IL-17, FSS,

Geff, Rnfsc (рис. 6), а также между приростом мочевины и белка в

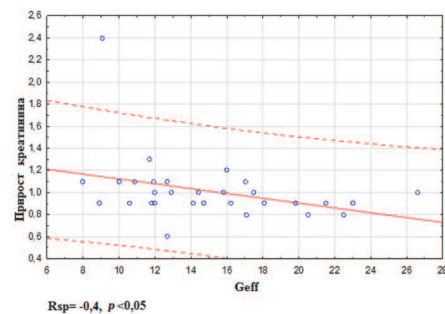


Рис. 6. Корреляция между приростом уровня креатинина в 1,2 раза ($\pm 0,4$) на фоне иммунотерапии и G_{eff} до начала терапии

моче, IL-17, D, T_{ev}, T_{pelv} (рис. 7). Таким образом, исходное значение IL-17 в сыворотке крови может являться ранним предикторным маркером развития ПН при ХБП на фоне иммунотерапии, в то время как сывороточные значения креатинина и мочевины не дали статистически значимых результатов в плане прогноза ПН.

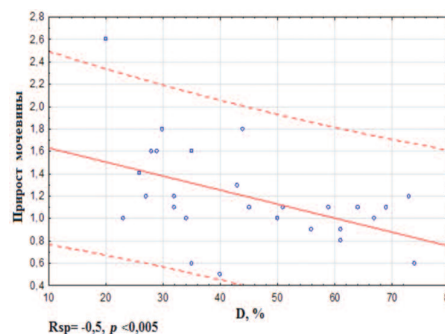


Рис. 7. Корреляция между приростом уровня мочевины в 1,6 раза ($\pm 0,6$) на фоне иммунотерапии и D, % до начала терапии

Также была отмечена корреляция между РН признаком нефросклероза (Rnfsc) и приростом креатинина. Так, несмотря на отсутствие статистически значимой корреляции между сывороточным TGF- $\beta 1$ и приростом креатинина, но учитывая корреляцию между TGF- $\beta 1$ и Rnfsc ($p < 0,005$), TGF- $\beta 1$ можно рассматривать в качестве относительного фактора риска развития ПН на фоне иммунотерапии у больных мПКР, подвергшихся нефрэктомии.

На следующем этапе мы оценили влияние биохимических и РН показателей на эффективность

иммунотерапии, оцененную согласно критериям RECIST (табл. 6).

Как оказалось, полученные данные КР несут прогностическую

значимость не только относительно риска развития ПН, но и эффективности иммунотерапии у больных мПКР после нефрэктомии. Следует

отметить, что большая часть коррелирующих получена за счет статистически значимых связей в группе ИНФ- α . Таким образом, у больных мПКР с лучшими функциональными параметрами почки лучше прогноз относительно эффективности иммунотерапии.

Таблица 6. Влияние биохимических и РН показателей на эффективность иммунотерапии

До начала иммунотерапии	Эффект лечения
<i>Показатели лабораторных анализов крови и мочи</i>	
Уровень креатинина в плазме крови Уровень мочевины в плазме крови Белок в моче TGF- β 1 IL-17	$p > 0,05$
<i>Показатели комплексной реносцинтиграфии с ^{99m}Tc-технефором</i>	
FSS – суммарный прогностический индекс системы мочевого выделения	R_{Sp} = -0,4, p < 0,05
G_{eff} – эффективный показатель концентрационной функции почки	R_{Sp} = +0,3, p < 0,05
T_{ev} [МИН] – время начала эвакуаторного выведения меченой мочи из чашечно-лоханочной системы почки	R_{Sp} = -0,4, p < 0,05
T_{relv} [МИН] – время начала выведения меченой мочи из почечной лоханки	R_{Sp} = -0,3, p < 0,05

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всем больным мПКР после нефрэктомии до начала лечения рекомендован биохимический контроль, а также радионуклидный (СЭНС-КР) для определения риска развития ПН на ранней стадии, а также прогноза основного заболевания и своевременной коррекции терапии с целью повышения ответа на иммунотерапию. ■

Ключевые слова: мПКР, иммунотерапия, ХБП, комплексная реносцинтиграфия, IL-17, TGF- β 1.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, immunotherapy, chronic kidney disease, complex renography, IL-17, TGF- β 1.

Резюме:

Цель исследования: изучить эффективность комплексного контроля функции почек по данным биохимического и радионуклидного (РН) методов; оценить диагностическую значимость биомаркеров хронической болезни почек (ХБП) на ранней стадии, определить их связь с РН показателями и эффективностью иммунотерапии у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР).

Материалы и методы: в период с 2015 по 2017 г. в данное исследование был включен 41 пациент мПКР, подвергшийся нефрэктомии. 18 пациентов получали лечение интерфероном (ИНФ- α), 23 пациента – ниволумаб (в рамках программы расширенного доступа BMS). Медиана возраста – 56 лет. Всем пациентам до начала лечения и в процессе лечения проводились биохимический анализ крови, общий анализ мочи, проба Реберга, а также иммуноферментный анализ до начала лечения и через 2 мес. для определения сывороточных показателей, – IL-17, TGF- β и эритропоэтина. Для всех больных применялся контроль функции почек и уродинамики на базе комплексной реносцинтиграфии (КР) с применением 2-детекторной гамма-камеры и одновременной записью данных в 2 проекциях. Внутривенно вводили 74 МБк ^{99m}Tc -технефора, российского препарата из группы дифосфонатов, имеющего гломерулотропные свойства. Эффективная эквивалентная доза облучения при КР была минимальной, – 0,6 мЗв. При интерпретации данных КР применена концентрационно-скоростная модель мочевого выделения и оригинальная технология системной экспертизы нефроурологического состояния на базе комплексной реносцинтиграфии (СЭНС-КР).

Результаты исследования: частота развития ХБП 3ст. на момент лечения составила 35% в группе ниволумаба и 17% в группе ИНФ- α . Терминальная стадия болезни почек на фоне иммунотерапии, потребовавшая проведение диализа, зарегистрирована у 1 пациента (2,4%). Выявлены статистически значимые корреляции между биохимическими показателями с включением IL-17, TGF- β и РН, – D, скорость выведения ^{99m}Tc -технефора из паренхимы, и Rnfs, устойчивый признак нефросклероза (предположительно, склероза межлобных артерий почки), соответственно. Установлена достоверная связь параметров комплексного функционального мониторинга с прогнозом риска почечной недостаточности (ПН) и эффективностью иммунотерапии при мПКР.

Summary:

Biochemical and radionuclide monitoring of single kidney function in patients with metastatic renal cell carcinoma in the setting of immunotherapy

M.S. Sayapina¹, S.G. Averinova¹, T.B. Zakharova¹, A.V. Kashkadayeva¹, S.V. Shiryaev¹, M.V. Poluektova², O.A. Vorobyeva²

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of Russian Federation,

² A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.

Study objective: to study the effectiveness of complex monitoring of the kidney function, based on biochemical and radionuclide (RN) methods; to assess the diagnostic value of biomarkers of chronic kidney disease (CKD) at an early stage, to determine their association with RN parameters and efficacy of immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC).

Materials and methods: this study included 41 mRCC patients after nephrectomy within the period from 2015 to 2017. 18 patients were treated with interferon (IFN- α), 23 patients were treated with nivolumab (as part of the Bristol-Myers Squibb (BMS) expanded access program). The median age was 56 years. Before the initiation of treatment and 2 months after, all patients underwent blood chemistry, urinalysis, Rehberg test and ELISA to determine serum levels of IL-17, TGF- β , and erythropoietin. The monitoring of the renal function and urodynamics by complex renal scintigraphy (CRS) was used for all patients using a dual-detector gamma camera and simultaneous data recording in 2 projections. 74 MBq of ^{99m}Tc -technephore, a Russian product from the bisphosphonates group, having glomerulotropic properties, was intravenously administered. The effective equivalent dose for CRS was minimal, – 0,6 mSv. The interpretation of CRS data used a concentration-rate model of urinary excretion and the original SENS CRS technology.

Study results: the incidence of stage-3 CKD at the time of the treatment was 35% in the nivolumab group and 17% in the IFN- α group. End-stage renal disease that required dialysis during immunotherapy was documented in 1 patient (2.4%). Statistically significant correlations were established between biochemical parameters with inclusion of IL-17, TGF- β , and RN, – D, excretion rate of ^{99m}Tc -technephore from the parenchyma and Rnfs, a stable sign of nephrosclerosis (presumably, sclerosis of interlobar renal arteries), respectively. A significant correlation was established between the parameters of the complex functional monitoring with the prognosis for the risk of renal failure (RF) and efficacy of immunotherapy in mRCC.

Выводы: у больных мПКР с лучшими функциональными параметрами почки лучше прогноз относительно эффективности иммунотерапии. Всем больным мПКР, подвергшихся нефрэктомии, до начала лечения рекомендован биохимический и радионуклидный контроль для определения риска развития ПН на ранней стадии, а также прогноза основного заболевания и своевременной коррекции терапии с целью повышения ответа на иммунотерапию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conclusions: patients with mRCC with better kidney function parameters have a better prognosis regarding the effectiveness of immunotherapy. All mRCC patients after nephrectomy were recommended, prior to the treatment initiation, to undergo biochemical monitoring with inclusion of TGF- β 1 and IL-17, as well as radionuclide monitoring (CRS) to determine the RF risk at an early stage and to establish the prognosis for the underlying disease and timely adjust the treatment in order to improve their response to immunotherapy.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khan G, Golshayan A, Elson P, Wood L, Garcia J, Bukowski R, Rini B. Sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell. *Ann Oncol* 2010;21(8):1618-22. doi: 10.1093/annonc/mdp603.
2. Takahashi D, Nagahama K, Tsuura Y, Tanaka H, Tamura T. Sunitinib-induced nephrotic syndrome and irreversible renal dysfunction. *Clin Exp Nephrol* 2012;16(2):310-315
3. Selby P, Kohn J, Raymond J, Judson I, McElwain T. Nephrotic syndrome during treatment with interferon. *Br Med J* 1985;290(6476):1180.
4. Ha SH, Park JH, Jang HR, Huh W, Lim HY, Kim YG, et al. Increased risk of everolimus-associated acute kidney injury in cancer patients with impaired kidney function. *BMC Cancer* 2014;14:906. doi: 10.1186/1471-2407-14-906.
5. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;72(3):247-259.
6. Нефрология. [под ред. Е.М. Шилова] – М.:ГЭОТАР – Медиа, 2010.696 с.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
8. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204-R212.
9. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31.
10. Любимова Н.В., Кумыкова Ж.Х., Кушлинский Н.Е. Аверина С.Г., Кашкадаева А.В. Биохимические показатели в диагностике нефротоксичности противоопухолевой химиотерапии у детей. *Вопросы онкологии* 1997; 43(4): 448-453.
11. Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F, Papaluca M, Ozer JS, Webb CP, et al. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMA and Predictive Safety Testing Consortium. *Nat Biotechnol* 2010;28(5):455-62. doi: 10.1038/nbt.1625.
12. Loeffler I, Wolf G. Transforming growth factor- β and the progression of renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29 Suppl 1:i37-i45. doi: 10.1093/ndt/gft267
13. Peliçari Kde O, Postal M, Sinicato NA, Peres FA, Fernandes PT, Marini R, et al. Serum interleukin-17 levels are associated with nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(5):313-7. doi: 10.6061/clinics/2015(05)01.
14. Waite JC, Skokos D. Th17 Response and inflammatory autoimmune diseases. *Int J Inflamm* 2012;2012:819467. doi: 10.1155/2012/819467.
15. Durand E, Prigent A. The basics of renal imaging and functional studies. *Q J Nucl Med*. 2002;46(4):249-67.
16. Esteves FP, Halkar RK, Issa MM, Grant S, Taylor A. Comparison of camera-based 99mTc-MAG3 and 24-hour creatinine clearances for evaluation of kidney function. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Sep;187(3):W316-9.
17. Prigent A. Monitoring Renal Function and Limitation of Renal Function Tests. *Semin Nucl Med* 2008;38(1):32-46.
18. Gates GF. Filtration fraction and its implication for radionuclide renography using diethylenetriaminepentaacetic acid and erceptoacetyl-glycine. *Clin Nucl Med* 2004;29(4):231-7.
19. Радионуклидные исследования функции почек и уродинамики в онкологии [под ред. М.И. Давыдова, Б.И. Долгушина]. М.: Практическая медицина, 2007. 296с.
20. He W, Fischman AJ. Nuclear Imaging in the Genitourinary Tract: Recent Advances and Future Directions. *Radiol Clin North Am* 2008;46(1):25-43, v. doi: 10.1016/j.rcl.2008.01.006.
21. Кашкадаева А.В., Аверина С.Г., Алехин А.П., Ширяев С.В., Дмитриева Г.Д., Захарова Т.В., и др. Диагностика факторов риска почечной недостаточности на базе концентрационно-скоростного подхода к анализу результатов комплексной реносцинтиграфии в онкологической практике. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2013; 3: 47-62.
22. Кашкадаева А.В., Аверина С.Г., Дмитриева Г.Д. и др. Способ радионуклидной диагностики функции мочевыделительной системы. Патент Российской Федерации № 2001113119 (приоритет от 17 мая 2001г.) утвержден 3 июля 2002 г.
23. Averinova S.G., Kashkadaeva A.V., Shiryayev S.V., Nechipai A.M. and Dmitrieva G.D. Nephrourological Monitoring Technology Based on Functional Radionuclide Tests: Functions of an Automated Workplace. *Biomedical Engineering*. 1999; 33: 115-127. doi: 10.1007/BF02386159
24. Rutland M, Que L, Hassan IM. "FUR" – one size suits all. *Eur J Nucl Med* 2000;27(11):1708-13.
25. Arthur C. Guiton & John E. Hall. The Textbook of Medical Physiology. Elsevier Inc., 2006, New York, USA. eBook ISBN: 9781437700602

REFERENCES (6, 10, 19, 21, 22)

6. Нефрология. [Editor Shilov E. M.] [The Textbook of Nephrology]. GEOTAR-Media Publ., Moscow, 2014 (In Russian).
10. Lyubimova N.V., Kумыkova Zh.H., Kushlinskiy N.E. Averinova S.G., Kashkadaeva A.V. Biohicheskie pokazateli v diagnosticheske nefrotoksichnosti protivopuholevoy himioterapii u detey [Biochemical indices in the diagnosis of nephrotoxicity of antitumor chemotherapy in children]. *Voprosy onkologii* 1997;43(4): 448-453 (in Russian).
19. M.I. Davyidov, B.I. Dolgushin. Radionuklidnyye issledovaniya funktsii pochek i urodinamiki v onkologii [Radionuclide studies of kidney function and urodynamics in oncology]. М.: Prakticheskaya meditsina Moscow, 2007. 296 p. (In Russian).
21. Kashkadaeva A.V., Averinova S.G., Alehin A.P., Shiryayev S.V., Dmitrieva G.D., Zaharova T.V., i dr. Diagnostika faktorov riska pochechnoy nedostatochnosti na baze kotsentratsionno-skorostnogo podhoda k analizu rezultatov kompleksnoy renostsintigrafii v onkologicheskoy praktike [The method of diagnosis of the risk factors for renal failure based on "concentration-rate" approach to the analysis of the complex renoscintigraphy data]. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoy diagnostiki* [2013; 3: 47-62. (in Russian)
22. Kashkadaeva A.V., Averinova S.G., Dmitrieva G.D. i dr. Sposob radionuklidnoy diagnostiki funktsii mochevydelitel'noy sistemy [Method of radionuclide diagnosis of urinary system function]. Patent Rossiyskoy Federatsii # 2001113119 (prioritet ot 17 maya 2001g.) utverzhden 3 iyulya 2002 g. (in Russian)

Ранняя прогрессия гипернефромы после экстракорпоральной резекции почки

С.В. Шкодкин^{1,2}, Ю.Б. Идашкин¹, А.С. Паричук³, А.В. Любушкин², А.А. Невский², К.Д. Шушпанова²

¹ ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»

² ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России

³ ОГКУЗ особого типа Белгородское областное патологоанатомическое бюро

Сведения об авторах:

Шкодкин С.В. – д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», врач-уролог урологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», e-mail: shkodkin_s@mail.ru

Shkodkin S.V. – DM, associate professor, professor of the Department of Hospital Surgery of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «Belgorod National Research University», urologist of the urological department of the Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, e-mail: shkodkin_s@mail.ru

Идашкин Ю.Б. – врач высшей категории, врач-уролог поликлиники ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»

Idashkin Yu.B. – urologist of the Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph

Паричук А.С. – заведующий ОГКУЗ особого типа «Белгородское областное патологоанатомическое бюро»

Parichuk A.S. – head of the Belgorod regional post-mortem office

Любушкин А.В. – к.м.н., ординатор кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», e-mail: lyubushkin-av@mail.ru

Lyubushkin A.V. – Ph.D., resident of the Department of the Hospital Surgery of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «Belgorod National Research University», e-mail: lyubushkin-av@mail.ru

Невский А.А. – ординатор кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», e-mail: nevskiy_101@mail.ru

Nevsky A.A. – resident of the Department of the Hospital Surgery of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «Belgorod National Research University», e-mail: nevskiy_101@mail.ru

Шушпанова К.Д. – студентка 6 курса Медицинского института ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», e-mail: shushpanova.shushpanovaksden@yandex.ru

Shushpanova K.D. – 6th year student of the Medical Institute of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «Belgorod National Research University», e-mail: shushpanova.shushpanovaksden@yandex.ru

В мире ежегодно регистрируется более 15 тысяч новых случаев почечно-клеточного рака, что составляет 3% в структуре общей онкологической заболеваемости населения и выводит его на третье место среди онкоурологической патологии. Внедрение и разработка новых препаратов таргетной и иммунотерапии пока не обеспечивает продолжительного эффекта при диссеминированных формах болезни и не оправдано при ее локализованных вариантах. Раннее выявление и хирургическое лечение являются единственными эффективными способами сохранения жизни пациентов и дают шанс на получение длительного контроля над опухолью [1,2]. Немаловажным аспектом помощи этой категории больных является обеспечение вы-

сокого качества жизни, что, зачастую, заключается в обеспечении сохранности почечной функции. Эффективность и приоритет нефрон-сберегающего лечения пациентов с почечно-клеточным раком и опухолями до 4 см последние пять лет не оспаривается и рекомендуется как метод выбора ведущими урологическими ассоциациями [3-5]. Эффективность резекции почки или, так называемой парциальной нефрэктомии, показана и при опухолях большего размера. Особым контингентом всегда были пациенты с единственной или единственной функционирующей почкой, которым данный вид лечения рассматривался как обязательный [1,6]. Это объяснимо тем, что в случае перевода пациента в ренопривное состояние, проведение любого вида заместительной почечной терапии повышает риск прогрессии

опухоли. Так в обычной популяции наличие терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН) повышает риск развития почечно-клеточного рака в 4 раза у пациентов, находящихся на диализе, и в 3,5 раза – после трансплантации почки.

Критическим моментом при резекции почки является эффективность и время закрытия почечной раны, т.е. обеспечение гемостаза, что наиболее актуально при опухолях больших размеров и имеющих инвазивный рост [4-6]. Резекция почки у таких пациентов с одной стороны требует выключения органа из кровотока, а с другой – использования нефропротективных приемов. К последним стоит отнести локальную гипотермию ледяной крошкой [1], канюляцию и локальную перфузию кустадиолом

[6,7], экстракорпоральную резекцию и ортотопическую трансплантацию [1,2], экстракорпоральную резекцию и гетеротопическую трансплантацию [1,9-11]. Каждый из перечисленных методов имеет свои преимущества и недостатки, и данное клиническое наблюдение не имеет цели их анализа. Учитывая преимущества при оценке радикальности, нами при рисках кровотечения, длительной ишемии почки, а так же в случае необходимости лимфаденэктомии или адреналэктомии используется последний вариант – экстра-корпоральная резекция и гетеротопическая трансплантация.

Клиническое наблюдение

Вашему вниманию представим клиническое наблюдение: пациент У. 55 лет поступил с жалобами на интенсивные боли в левой поясничной области, которые развились внезапно после физической нагрузки за две недели до поступления в стационар.

В анамнезе инфаркт миокарда два года назад, страдает сахарным диабетом 2 типа, корректируется пероральными гипогликемическими препаратами. Ожирение третьей степени, при весе 140 кг индекс массы тела составлял 48,4. Лабораторно обращали на себя внимание нормохромная анемия: эритроциты – 3,1x10¹²/л, гемоглобин – 102 г/л, цветной показатель – 0,81; азотемия: повышение креатинина до 158 мкмоль/л, мочевины до 9,3 ммоль/л; микрогематурия до 40

в п/зрения. При ультразвуковом исследовании обнаружены опухоли верхнего (до 7 см) и нижнего (до 10 см) полюсов левой почки, правая почка уменьшена в размерах до 8x4x4 см, гидронефротически трансформирована, паренхима истончена до 3-5 мм, мочеточник не визуализируется. Спиральная компьютерная томография с болюсным усилением в ангиографическом режиме выявила терминальный гидронефроз слева с отсутствием отсроченной функции (рис. 1-1), разрыв верхнего полюса с подкапсульной гематомой 7x4 см (рис. 1-2), распространяющейся на опухоль нижнего полюса, последняя до 10 см компримирует чашечно-лоханочную систему (ЧЛС) с ампутацией нижней группы чашечек (рис. 1-3). Регионарные лимфатические узлы были увеличены до 1,5 см, четкого накопления контраста отмечено не было (рис. 1-4). В левом надпочечнике – образование до 2 см, не накапливающее активно контраст в артериальную фазу, но имеющее задержку выведения контраста в венозную (рис. 1-5). На основании проведенного обследования установлен диагноз: Разрыв, подкапсульная гематома верхнего сегмента, опухоль T3aNxM1 (mts в ипсилатеральный надпочечник) единственной функционирующей левой почки. Постгеморрагическая анемия легкой степени. Терминальный гидронефроз справа. Хронический пиелонефрит, ремиссия ХПН I. Сахарный диабет 2 тип, средней тяжести, компенсация. ИБС, постинфарктный кардиосклероз, ХСН 2а стадия, 3 функ-

циональный класс. Конституциональное ожирение 3 стадия.

Пациенту по абсолютным показаниям выполнено нефрон-сберегающее лечение в объеме радикальной нефрадреналэктомии, экстракорпоральной резекция опухоли нижнего сегмента, резекции некротизированных тканей и ушивания разрыва среднего сегмента левой почки и гетеротопической ауто трансплантация в правую подвздошную область (рис. 2). Выбор объема операции и отказ от резекции in situ был продиктован как тяжестью поражения единственно функционирующей почки (идиопатическим разрывом, инвазивной формой опухоли, которые увеличивали риски интраоперационного кровотечения и продолжительного периода тепловой ишемии), так и вероятностью лимфатического поражения и метастаза в ипсилатеральный надпочечник.

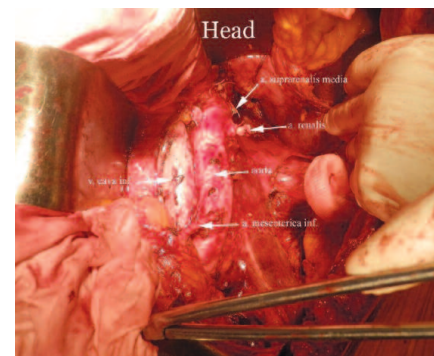


Рис. 2. Вид лапаротомной раны после нефрадреналэктомии

Визуально хирургический край был отрицателен, отступ от опухоли составил 3-7 мм. Время холодной ишемии составило 45 минут, вторичной тепловой ишемии – 20 минут. Кровопотеря без учета подкапсульной гематомы не превысила 50 мл. Несмотря на это, в послеоперационном периоде на фоне сохранного диуреза до 1,5-2,5 л отмечался рост азотемии (креатинин 700 – 800 мкмоль/л), что потребовало 5 сеансов гемодиализа, азотовыделительная функция восстановлена, уровень креатинина стабилизировался на уровне 150 мкмоль/л. Морфологически у пациента диагностированы светлоклеточная гипернефрома

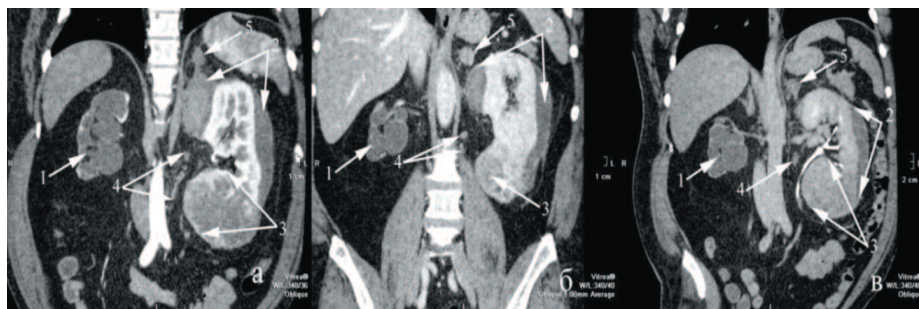


Рис. 1. СКТ а – артериальная, б – венозная и с – экскреторная фазы (пояснения в тексте)

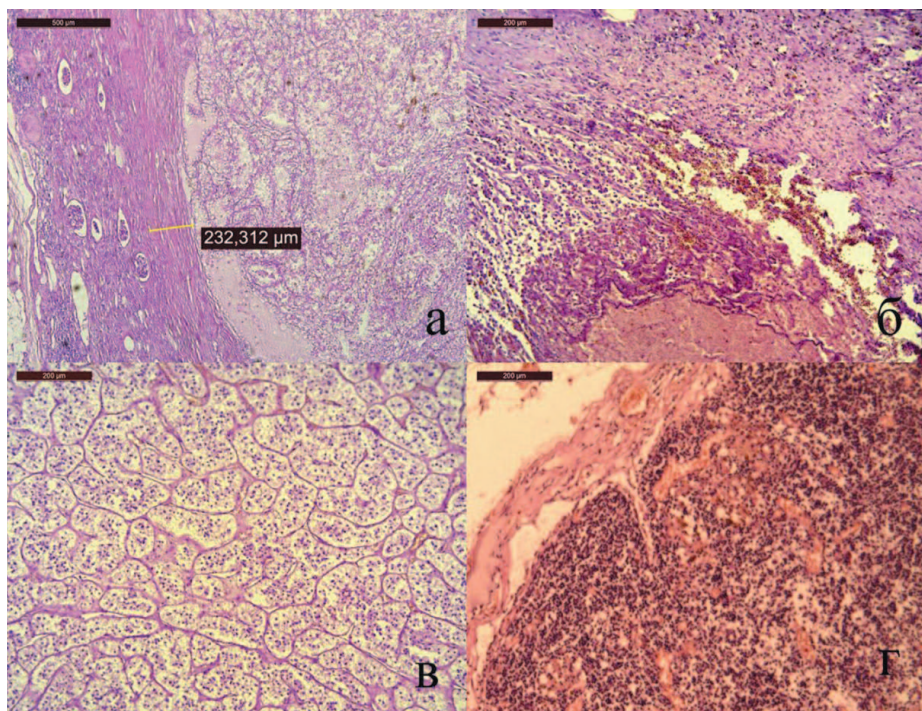


Рис. 3. Результаты морфологического исследования. Окраска гематоксилин и эозин. (пояснения в тексте)

Fuhrman 2 с отрицательным хирургическим краем (рис. 3а), в тканях из области разрыва геморрагическое пропитывание без опухолевого роста (рис. 3б), удаленный надпочечник представлен аденомой (рис. 3в), в лимфоузлах воспалительные изменения (рис. 3г). Нужно отметить, что послеоперационное стадирование снизило прогноз прогрессии с высокого до промежуточного. Диагноз пациента после операции: Разрыв почки, подкапсульная гематома среднего сегмента, светлоклеточная гипернефрома pT_{2a}N₀M₀G₂ Fuhrman 2 стадия 2 единственной функционирующей левой почки стадия 2. Постгеморрагическая анемия легкой степени. Светлоклеточная аденома левого надпочечника. Терминальный гидронефроз справа. Хронический пиелонефрит, ремиссия ХПН1. Сахарный диабет 2 тип, средней тяжести, компенсация. ИБС. Постинфарктный кардиосклероз, ХСН 2а стадия, 3 функциональный класс. Конституциональное ожирение 3 стадия.

На 14 сутки послеоперационного периода на фоне снижения азотемии у пациента сохранялась лихорадка. По данным УЗИ жидкостное образование в области ауто-

трансплантата 4x5 см, увеличение гидронефроза справа. Выполнена аспирационная биопсия жидкостного образования и пункционная нефростомия справа. По данным аспирационной биопсии жидкость в области трансплантата биохимически представляла лимфу с низким цитозом, результаты бактериологического исследования были отрицательными. Лихорадка купирована. Пациенту выполнено стентирование правого мочеточника, нефростомический дренаж удален,

предложена отсроченная нефрэктомия справа через 1-2 месяца, на которую больной не явился.

Пациент обратился через 10 месяцев с клиникой синдрома системной воспалительной реакции в течении недели с неправильной гектической лихорадкой, нейтрофильным (85%) лейкоцитозом $20,5 \times 10^9/\text{л}$, неэффективной антибактериальной терапией. Ультразвуковые исследования, выполненные через 1, 3 и 6 месяцев после операции, не выявили патологии со стороны аутотрансплантата. Ультразвуковое исследование при обращении диагностировало гидронефроз с наличием стента в правой почке. В аутотрансплантате патологии не было выявлено. Учитывая септическое состояние больного с экстраренальной патологией в виде сахарного диабета, для исключения гнойно-деструктивного поражения легких и паранефрия выполнена спиральная компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости в ангиографическом режиме. При этом отсутствовала патология со стороны органов грудной клетки, отмечена прогрессия гидронефроза с признаками паранефрита (рис. 4-1), в воротах правой почки определялся лимфоузел до 2 см без патологического накопления контраста (рис. 4-2). Очаговое образование аутотранс-

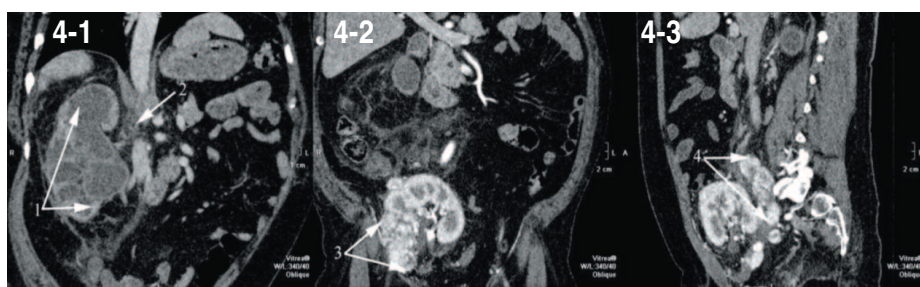


Рис. 4. СКТ (пояснения в тексте)

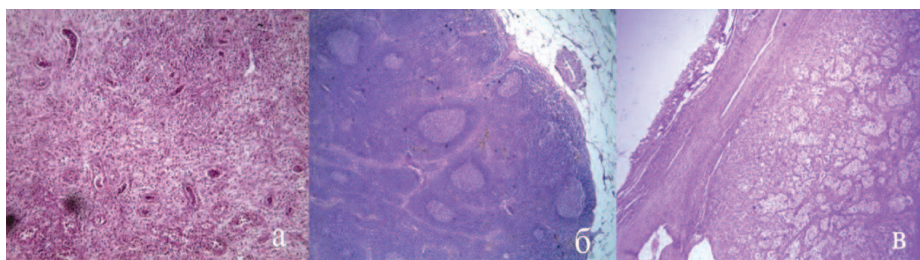


Рис. 5. Результаты морфологического исследования. Окраска гематоксилин и эозин. (пояснения в тексте)

плантата в области резекции до 4 см (рис. 4-3), метастаз в правые общие подвздошные лимфатические узлы 8x2 см.

Учитывая септическое состояние пациента, от морфологической верификации поражения аутотрансплантата решено было отказаться. По жизненным показаниям пациенту выполнена нефрэктомия справа из люботомического доступа, лимфодиссекция и подвздошная лимфаденэктомия. Гистологическое исследование выявило гнойный пиелонефрит (рис 5а) с неспецифической лимфоаденопатией в воротах почки (рис. 5б), метастаз светлоклеточного рака в подвздошные лимфатические узлы (рис. 5в). Лихорадка купирована со вторых суток, к концу недели послеоперационного периода пациент выписан.

На тот момент мы не могли объяснить ни стремительной прогрессии локального рецидива (до 4 см за 10 месяцев), ни области и объема лимфогенного метастазирования. К сожалению, провести лечение локального рецидива не удалось, пациент госпитализирован в экстренном порядке через 2 месяца после второй операции с анурией в течении 3 суток, клиникой син-

дрома системной воспалительной реакции в течении 10 дней с постоянной фебрильной лихорадкой, нейтрофильным (82%) лейкоцитозом $22,3 \times 10^9/\text{л}$ и сдвигом до юных форм. При ультразвуковом исследовании отмечено увеличение объема аутотрансплантата, отек паренхимы до 25 мм, диффузное снижение перфузии с ростом индексов резистентности на дистальном русле до 0,95. После проведения диализа выполнена спиральная компьютерная томография с болюсным усилением в ангиографическом режиме, где отмечено увеличение объема, резкое снижение перфузии и выделительной функции аутотрансплантата (рис. 6-1), а так же лимфатическая прогрессия в бассейне наружных и внутренних подвздошных сосудов (рис. 6-2, 6-3). Учитывая наличие гнойного пиелонефрита аутотрансплантата, прогрессию опухоли, экстаренальной патологии в виде сахарного диабета, принято решение о нефрэктомии аутотрансплантата, лимфодиссекции. Интраоперационно был подтвержден апостематозный пиелонефрит, с техническими трудностями из экстра- и интраперитонеального доступа удален аутотрансплантат, ушито ранение

наружной подвздошной артерии. В связи с выраженным рубцовым периаартериитом выполнить лимфодиссекцию не удалось. В удаленной почке рецидива опухоли не обнаружено как при макроскопическом, так и при микроскопическом исследовании (рис. 7а). Опухолевый узел локализовался в послеоперационном рубце, узел был иссечен (рис. 7б).

В послеоперационном периоде воспалительный синдром купирован, пациент введен в программу диализа, сформирована артериовенозная фистула. На 4-й неделе послеоперационного периода отмечены четыре приступа отека легкого, требовавшие интубации и выполнения экстренной ультрафильтрации. В последнем случае клиническая смерть в течении 40 минут, что повлекло смерть мозга и стало причиной фатального исхода. При обследовании и на секции не выявлено легочного метастазирования и острого инфаркта миокарда.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективно анализируя этот клинический случай нужно отметить, что, несмотря на радикальность выбранного подхода, мы столкнулись с ранней прогрессией опухоли за счет имплантационного метастазирования в послеоперационный рубец. Этим фактом можно объяснить нехарактерную для местного рецидива скорость прогрессии и пути метастазирования почечно-клеточного рака. Мы имеем опыт еще 5 экстракорпоральных резекций с медианой наблюдения 38 месяцев и 71 резекции in situ, где данный показатель составил 32 месяца. У данной категории пациентов не отмечено локальной и системной прогрессии заболевания. Поэтому, ориентируясь на отрицательный хирургический край резекции, промежуточный риск прогрессии, данный рецидив мы связываем с сопутствующей травмой почки и, возможно, наличием опухолевых клеток в гематоме. Если рассматривать

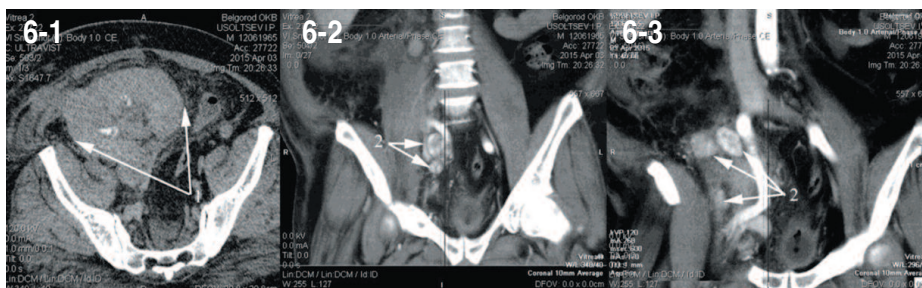


Рис. 6. СКТ (пояснения в тексте)

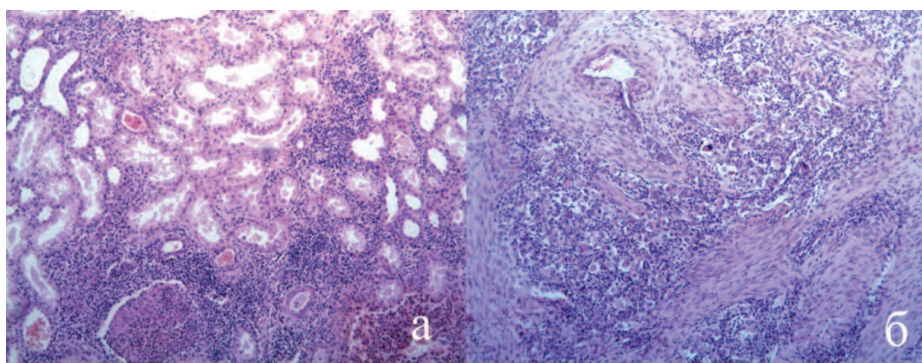


Рис. 7. Результаты морфологического исследования. Окраска гематоксилин и эозин. (пояснения в тексте)

возможные варианты лечения, считаем, что выполнение резекции *in situ* повысило бы вероятность имплантационного метастазирования, риск утраты почечной функции, интраоперационную кровопотерю и не обеспечило адекватного объема лимфодиссекции. Хотя проведенный нами анализ доступной литературы не обнаружил публикаций, посвященных изучению травмы почки и рисков прогрессии опухоли. Возможно, в данном случае удалось бы избежать прогрессии при выполнении радикальной нефрэктомии и переводе на заместительную почечную терапию,

но у этого пациента именно сердечно-легочные осложнения на гемодиализе стали причиной летального исхода. Мы должны отметить, что ультразвуковое исследование не помогло в раннем выявлении рецидива опухоли, результаты, полученные при спиральной компьютерной томографии, дали исчерпывающую картину заболевания. К сожалению, мы не имели «терапевтического окна» для использования дистанционной высокодозной радиохирургии системой Кибер-нож (CyberKnife®) на область рецидива, что, на наш взгляд, могло обеспечить локальный контроль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимосвязь повреждения почки с вероятностью прогрессии почечно-клеточного рака и выбор тактики у этих пациентов требуют дальнейшего изучения. Данное клиническое наблюдение еще раз указывает на склонность почечно-клеточного рака к имплантационному метастазированию с большей скоростью прогрессии, чем в случае первичной опухоли. Это является одной из причин нашего отказа от проведения биопсии при опухолях почки. ■

Ключевые слова: рак почки, резекция почки, рецидив опухоли, разрыв почки.

Key words: renal cell carcinoma, partial nephrectomy, tumor recurrence, kidney rupture.

Резюме:

В мире ежегодно регистрируется более 15 тысяч новых случаев почечно-клеточного рака. Это составляет 3% в структуре общей онкологической заболеваемости населения и выводит его на третье место среди онкоурологической патологии. Внедрение и разработка новых препаратов таргетной и иммунотерапии пока не обеспечивает продолжительного эффекта при диссеминированных формах болезни. Такой подход не оправдан при ее локализованных вариантах. Раннее выявление и хирургическое лечение являются единственными эффективными способами сохранения жизни пациентов и дают шанс на получение длительного контроля над опухолью. Нефрон-сберегающее лечение пациентов с почечно-клеточным раком единственной или единственно функционирующей почки обеспечивает высокое качество жизни и снижает риск системной прогрессии по сравнению с различными вариантами заместительной почечной терапии.

В статье приведено клиническое наблюдение раннего рецидива и прогрессии почечно-клеточного рака у пациента с промежуточным риском и идиопатическим разрывом единственно функционирующей почки. На этапах лечения было трудно определить причину такой быстрой прогрессии почечно-клеточного рака. Выполнение трансплантатэктомии и удаление имплантационного метастаза не достигли желаемого результата. Пациент погиб от осложнений заместительной почечной терапии на фоне сопутствующей экстраренальной патологии.

Взаимосвязь повреждения почки с вероятностью прогрес-

Summary:

Early progression of renal cell carcinoma after extracorporeal partial nephrectomy

S.V. Shkodkin, Y.B. Idashkin, A.S. Parichuk, A.V. Lyubushkin, A.A. Nevsky, K.D. Shushpanova

More than 15 thousand new cases of renal cell carcinoma are registered annually in the world. This is 3% in the structure of the general oncological morbidity of the population and leads it to the third place among oncurological pathologies. The introduction and development of new targeted and immunotherapy drugs does not yet provide a lasting effect in disseminated forms of the disease. This approach is not justified in its localized versions. Early detection and surgical treatment are the only effective ways to save patients' lives and give a chance for long-term control of the tumor. Nephron-saving treatment of patients with renal cell carcinoma only a single kidney or only a single functioning kidney provides a high quality of life and reduces the risk of systemic progression compared with various options for renal replacement therapy.

The article shows the clinical observation of early recurrence and progression of renal cell carcinoma in a patient with intermediate risk and idiopathic rupture only functioning kidney. At the stages of treatment, it was difficult to determine the cause of this rapid progression of renal cell carcinoma. Performing a transplantectomy and removing the implantation metastasis did not achieve the desired result. The patient died from complications of renal replacement therapy against the background of concomitant extrarenal pathology.

сии почечно-клеточного рака и выбор тактики у этих пациентов требуют дальнейшего изучения. Данное клиническое наблюдение еще раз указывает на склонность почечно-клеточного рака к имплантационному метастазированию. В таких случаях отмечается большая скорость прогрессии, чем при локальном рецидиве первичной опухоли. Это является одной из причин нашего отказа от проведения биопсии при опухолях почки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The relationship between kidney damage and the likelihood of progression of renal cell carcinoma and the choice of tactics in these patients require further study. This clinical observation once again points to the tendency of renal cell carcinoma to implantation metastasis. In such cases, there is a higher rate of progression than with a local recurrence of the primary tumor. This is one of the reasons for our refusal to perform biopsy in kidney tumors.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Микич, Д.Г.Д. Почечно-клеточный рак: экстракорпоральная резекция почки с последующей аутотрансплантацией при локализованной форме заболевания. *Онкоурология* 2007;(3):16-20.
2. van der Velden JJ, van Bockel JH, Zwartendijk J, van Krieken JH, Terpstra JL. Long-term results of surgical treatment of renal carcinoma in solitary kidneys by extracorporeal resection and autotransplantation. *Br J Urol* 1992;69(5):486-90.
3. Акопян Г.Н., Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Говоров А.В., Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Носов Д.А., Шпоть Е.В. Рак паренхимы почки у взрослых: Российское Общество Урологов, Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. Москва: Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2016 [цитируется 2017 сентябрь 6]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=87#/text>
4. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, Bass EB, Cadeddu JA, Chang A, et al. Renal mass and localized renal cancer: American Urological Association Guideline [Internet]. Linthicum: American Urological Association; 2017 April [cited 2017 Sep 6]. 49 p. Available from: <https://www.auanet.org/Documents/education/clinical-guidance/Renal-Mass-Localized-Renal-Cancer.pdf>
5. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. Renal cell carcinoma disease management: European Association of Urology, Oncology Guidelines [Internet]. Arnhem: European Association of Urology; 2017 [cited 2017 Sep 6]. Available from: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#7>
6. Комяков Б.К., Замятнин С.А., Попов С.В., Шломин В.В., Цыганков А.В., Гончар И.С. Экстракорпоральное хирургическое лечение больных с почечно-клеточным раком. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2014;173(4):53-56.
7. Комяков Б.К., Шломин В.В., Гулиев Б.Г., Замятнин С.А., Гончар И.С., Товстуха Д.В. Резекция опухоли in situ в условиях ее длительной ишемии. *Онкоурология* 2014;(2):22-25.
8. Zincke H, Engen DE, Henning KM, McDonald MW. Treatment of renal cell carcinoma by in situ partial nephrectomy and extracorporeal operation with autotransplantation. *Mayo Clin Proc* 1985;60(10):651-62.
9. Nishida H, Kanno H, Hosoya N, Sakurai T, Mashima E, Naito S, et al. Extracorporeal partial nephrectomy and auto-transplantation after presurgical targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors for renal cell cancer. *Hinyokika Kyo* 201;59(8):507-11.
10. Шкодкин С.В., Татаринцев А.М., Идашкин Ю.Б., Любушкин А.В., Фиронов С.А. Экстракорпоральная резекция почки: а стоит ли? *Урология* 2016;(3):62-69.
11. Mitsuhata N., Ito S., Watanabe Y. Renal transplantation surgery is closely linked with treatment for bilateral synchronous renal cell carcinomas or renal tumors in solitary kidney. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004;31(5):735-8.

REFERENCES (1, 3, 6, 7, 10)

1. Mikich, D.G.D. Pochechno-kletochnyy rak: ekstrakorporalnaya rezektsiya pochki s posleduyushey autotransplantatsiyey pri lokalizovannoy forme zabolevaniya [Renal-cell carcinoma: bench surgery, followed by autotransplantation for localized disease]. *Onkourologiya* 2007;(3):16-20 (in Russian).
3. Akopyan G.N., Alekseev B.Ya., Volkova M.I., Govorov A.V., Davyidov M.I., Matveev V.B., et al. Rak parenhimyi pochki u vzroslyih: Rossiyskoe Obschestvo Urologov, Klinicheskie rekomendatsii [Renal cell carcinoma in adults: Russian Society of Urology, Clinical Guidelines] [Elektronnyy resurs]. Moskva: Ministerstva zdavoohraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2016 [tsitiruetsya 2017 sentyabr 6]. Rezhim dostupa: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=87#/text> (in Russian).
6. Komyakov B.K., Zamyatnin S.A., Popov S.V., Shlomin V.V., Tsyigankov A.V., Gonchar I.S. Ekstrakorporalnoe hirurgicheskoe lechenie bolnyih s pochechno-kletochnym rakom [Extracorporeal surgical treatment of patients with renal cell carcinoma]. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova* 2014;173(4): 53-56. (in Russian).
7. Komyakov B.K., Shlomin V.V., Guliev B.G., Zamyatnin S.A., Gonchar I.S., Tovstuha D.V. Rezektsiya opuholi in situ v usloviyah ee dlitelnoy ishemii [In situ renal tumor resection during its long-term ischemia]. *Onkourologiya*. 2014;(2):22-25. (in Russian).
10. Shkodkin S.V., Tatarintsev A.M., Idashkin Yu.B., Lyubushkin A.V., Fironov S.A. Ekstrakorporalnaya rezektsiya pochki: a stoit li? [Extracorporeal partial nephrectomy, is it worth?] *Urologiya* 2016;(3):62-69. (in Russian).

Продолжительность кривой обучения нефрэктомии из единого лапароскопического доступа

С.В. Котов¹, А.С. Колмаков¹, С.А. Пульбере¹, Р.И. Гуспанов¹, Д.А. Мазуренко²

¹ ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России

² Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России

Сведения об авторах:

Котов С.В. – д.м.н., профессор, исполняющий обязанности заведующего кафедрой урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: urokotov@yandex.ru

Kotov S.V. – Dr. Sc., professor, acting head of the department of urology and andrology of Russian National research medical University named after N.I. Pirogov of Ministry of Health of Russia; e-mail: urokotov@yandex.ru

Колмаков А.С. – ассистент кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: akolmakov87@gmail.com

Kolmakov A.S. – assistant of the department of urology and andrology of Russian National research medical University named after N.I. Pirogov of Ministry of Health of Russia; e-mail: akolmakov87@gmail.com

Пульбере С.А. – д.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: pulpriv@mail.ru

Pulbere S.A. – Dr. Sc., assistant professor of the department of urology and andrology of Russian National research medical University named after N.I. Pirogov of Ministry of Health of Russia; e-mail: pulpriv@mail.ru

Гуспанов Р.И. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: doctorren@mail.ru

Guspanov R.I. – PhD, assistant professor of the department of urology and andrology of Russian National research medical University named after N.I. Pirogov of Ministry of Health of Russia; e-mail: doctorren@mail.ru

Мазуренко Д.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА РФ. e-mail: mazurenko@hotmail.ru

Mazurenko D.A. – PhD, assistant professor of the department of urology and andrology of Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of FMBA of Russia; e-mail: mazurenko@hotmail.ru

Единый лапароскопический доступ (ЕЛД) – новая ступень развития традиционной многопортовой эндовидеохирургии, позволяющая достичь максимально-го косметического результата и снизить травматичность хирургического вмешательства. Данные преимущества реализуются за счет выполнения всей операции через единый кожный разрез в области пупка. При этом допускается установка одного дополнительного порта диаметром не более 5 мм.

С момента выполнения первой нефрэктомии из единого лапароскопического доступа (НЕЛД) в 2007 г., количество данных операций прогрессивно увеличивается, однако их преимущества над традиционными многопортовыми вмешательствами до сих пор остаются не изучены [1,2,3]. Так, по заключению экспертов Европейской ассоциации

урологов, НЕЛД является безопасной альтернативой традиционной многопортовой эндовидеохирургической нефрэктомии (МЭН), но только при наличии значительного опыта выполнения данных вмешательств у хирурга [4].

Исходя из данного заключения, а также следуя концепции IDEAL (Idea, Development, Evaluation, Assessment and Long-Term Study – идея, развитие, оценка и долгосрочные исследования), основная цель которой – изучение новых хирургических методов лечения с позиции доказательной медицины, решение вопроса о роли и месте ЕЛД-технологии при выполнении нефрэктомии требует определения продолжительности кривой обучения НЕЛД (являющейся отображением опыта хирурга) и последующего проведения сравнительного анализа результатов НЕЛД и МЭН, выполненных после освоения данных методик [5].

В данной статье представлены результаты изучения кривой обучения НЕЛД, ее влияния на результаты операции, а также сравнительный анализ результатов НЕЛД с результатами МЭН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы легли результаты рандомизированного проспективного исследования, целью которого явился сравнительный анализ результатов НЕЛД и МЭН. В исследование были включены 79 пациентов, перенесших эндовидеохирургическую нефрэктомию на базе ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России г. Москвы с 2012 по 2014 г. Все пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с видом оперативного лечения. В основную группу, в которой больным выполнялась НЕЛД, вошли 37 пациентов, а в контрольную (выполнялась МЭН) – 42. Но-

вообразования правой почки выявили у 22 (59,5%) пациентов основной группы и у 9 (21,4%) – контрольной. Новообразования левой почки диагностировали у 11 (29,7%) пациентов основной группы и у 28 (66,7%) – контрольной. Операции по поводу первично-сморщенной почки были выполнены 4 (10,8%) пациентам основной группы (из них 3 (8,1%) на правой почке и 1 (2,7%) – на левой) и 5 (11,9%) пациентам – контрольной группы (из них 2 (4,8%) на правой почке и 3 (7,1%) – на левой).

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по полу и возрасту. Было прооперировано 37 мужчины и 42 женщины. Средний возраст пациентов составил $59 \pm 9,8$ лет. Средний индекс массы тела (ИМТ) пациентов составил $28,9 \pm 5,4$ кг/м².

Кроме того, пациенты обеих групп были сопоставимы по характеру сопутствующих заболеваний, а также объему и области предшествующих оперативных вмешательств.

Все НЕЛД были выполнены одним хирургом, имеющим стабильные результаты МЭН, но без опыта выполнения НЕЛД. Все МЭН были выполнены одним хирургом, имеющим стабильные результаты открытой нефрэктомии, но не имеющим опыта выполнения МЭН. При этом, стабильными результатами считали неизменно низкую частоту или отсутствие интраоперационных осложнений средней степени тяжести, а также тяжелых интраоперационных осложнений; отсутствие послеоперационных осложнений II степени и более по классификации Clavien-Dindo.

Предоперационная подготовка, основные этапы операций, а также протоколы ведения послеоперационного периода в обеих группах были одинаковы. При выполнении НЕЛД во всех случаях в качестве ЕЛД-порта использовали SILS-порт, а также набор инструментов-ротикюляторов с изменяемым углом

рабочей части. SILS порт устанавливали под контролем зрения через трансумбиликальный разрез около 2,5 см. Дополнительные порты устанавливали при необходимости ретракции печени или возникновении технических трудностей или осложнений, а в ряде случаев – на этапе пересечения сосудистой ножки почки для использования аппарата «EndoGIA» или клипс-аппликатора. Макропрепарат удаляли из места установки SILS-порта, что требовало расширения доступа на 3-5 см. Дренирование ложа удаленной почки в основной группе было выполнено у 14 (через отверстие для дополнительного порта), а в контрольной – у всех 42 пациентов.

Оценку продолжительности кривой обучения проводили по двум критериям, основным из которых явилось достижение стабильно низкой частоты периоперационных осложнений. В качестве дополнительного критерия оценивали продолжительность операции. После определения продолжительности кривой обучения был проведен сравнительный анализ основных периоперационных показателей (объем интраоперационной кровопотери, время операции и продолжительность послеоперационного койко-дня), влияние кривой обучения на частоту установки дополнительных портов, а также частоту экстраумбиликальной и трансумбиликальной локализации SILS-порта.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке результатов операций в обеих группах были получены следующие данные: среднее время операции в основной группе составила 140 ± 49 мин, в группе контроля – 130 ± 46 мин; медиана объема интраоперационной кровопотери в основной группе составила 50 мл, в контрольной – 100 мл; средняя продолжительность послеоперационного койко-дня составила $4,5 \pm 2,3$ дня в основной группе и $5,3 \pm 3,5$ дней в группе контроля. Интраопе-

рационные осложнения возникли у 2 (5,4%) пациентов основной группы и у 5 (11,9%) – контрольной. Послеоперационные осложнения возникли у 9 (24,3%) пациентов основной группы и у 7 (16,7%) – контрольной. Летальных исходов не было.

У 17 (46%) пациентов SILS-порт устанавливали экстраумбиликально (по параректальной линии или в подреберной области), а у 20 (54%) – трансумбиликально. Основной причиной экстраумбиликальной установки SILS-порта явился высокий ИМП пациентов ($28,8 \pm 4,4$ кг/м²).

В 8 (21,6%) случаях НЕЛД была выполнена без установки дополнительного порта. Один дополнительный порт диаметром 5 мм был установлен в 19 (51,3%) случаях (в 5 случаях – при операции на левой почке и в 14 – на правой). Конверсия к МЭН была выполнена у 10 (27%) пациентов (в 4 случаях при операции на левой почке и в 6 – на правой).

После получения первичных результатов операций, в соответствии с выбранными критериями – частотой периоперационных осложнений и времени операции – была определена продолжительность кривой обучения.

В основной группе периоперационные осложнения были выявлены при выполнении первых 21 (56,8%) операции, а в контрольной – первых 22 (52,3%). При этом интраоперационные осложнения в основной группе возникли при выполнении первых 5 операций, а в контрольной – первых 20. Выполнение всех последующих операций в обеих группах не сопровождалось развитием интра- и послеоперационных осложнений.

В качестве дополнительного критерия прохождения кривой обучения оценивали продолжительность операции первых и последних операций в обеих группах.

Среднее время первых операций основной группы составило – 151 ± 51 мин, а последних – 138 ± 46 мин ($p > 0,05$). Динамика изменения

продолжительности операции в зависимости от ее порядкового номера отображена на рисунке 1.

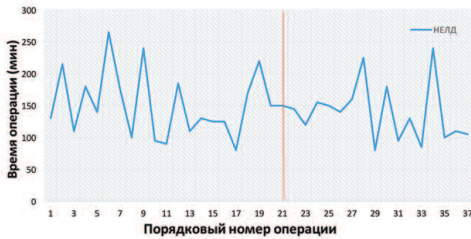


Рис. 1. Динамика продолжительности НЕЛД

Ввиду отсутствия достоверной разницы в продолжительности операций между подгруппами, был выполнен анализ показателей, напрямую зависящих от опыта хирурга и влияющих на время операции, который подтвердил продолжительность кривой обучения, полученную в ходе оценки периоперационных осложнений. Сравнение результатов первых и последних операций показало достоверное снижение частоты экстраумбиликальной установки SILS-порта (с 66,7 до 18,8%; $p < 0,05$) и конверсии к МЭН (с 42,9 до 6,3%; $p < 0,05$), а также существенное уменьшение частоты установки дополнительного порта (с 62,5 до 42,9%; $p > 0,05$).

Что касается МЭН, то время операции было достоверно ниже в подгруппе последних оперативных вмешательств (164 ± 53 мин против 120 ± 12 мин; $p > 0,05$), что также подтвердило продолжительность кривой обучения, полученную на базе основного критерия (рис. 2).



Рис. 2. Динамика продолжительности МЭН

Оценка основных периоперационных результатов операций, выполненных после прохождения кривой обучения, не выявила каких-либо преимуществ ЕЛД-технологии над стандартной многопортовой методикой. Средняя продолжительность

операции в основной группе составила 138 ± 55 минут, а в контрольной — 141 ± 36 минут ($p > 0,05$). Средняя продолжительность послеоперационного койко-дня в основной группе составила $3,7 \pm 1,8$ дня, а в контрольной — $4,5 \pm 1$ ($p > 0,05$). Что касается объема интраоперационной кровопотери, то хотя последний и был достоверно ниже в группе НЕЛД (87 ± 64 против 192 ± 145 мм; $p < 0,05$), данная разница не имела клинического значения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Технический прогресс и стремительное развитие медицины, наблюдаемое в последние десятилетия, привели к появлению большего числа новых хирургических методов лечения. На сегодняшний день эффективность некоторых современных методик является доказанной, и они широко используются в клинической практике, в то время как другие — требуют тщательного изучения с позиции доказательной медицины. С целью решения вопроса об обоснованности применения появляющихся технологий была разработана концепция IDEAL, в соответствии с которой, любой внедряемый метод хирургического лечения должен пройти несколько этапов оценки. Первые этапы включают теоретическое обоснование нового метода, экспериментальные операции, разработку требуемого оборудования и внедрение метода в клиническую практику. В течение последующих этапов происходит стандартизация методики, изучение продолжительности кривой обучения, уточнение показаний и противопоказаний, а также оценка ее эффективности (клинико-экономической) [5].

На сегодняшний день на основании накопленного мирового опыта выполнения НЕЛД, можно сказать, что первые этапы внедрения ЕЛД-технологии при выполнении нефрэктомии пройдены. Большинство работ, оценивающих результаты МЭН и НЕЛД, показали сопоставимые

результаты обеих методик, в связи с чем в 2014 г. Европейская ассоциация урологов признала НЕЛД безопасной альтернативой МЭН, однако только при наличии должного опыта выполнения НЕЛД [4].

Ввиду высокого уровня сложности НЕЛД большинство авторов склоняются к тому, что обучение последней следует начинать после освоения МЭН [11]. В своей работе мы определили продолжительность кривой обучения как НЕЛД, так и МЭН.

В настоящее время под кривой обучения подразумевают время, затраченное на получение навыка, позволяющего добиваться стабильно высоких результатов. В хирургической практике кривой обучения является не время, а количество операций, требуемое для достижения стабильных результатов, при этом наиболее часто в качестве основного критерия прохождения кривой обучения считается достоверное сокращение времени операции [6,7].

Результаты сравнительного проспективного анализа результатов 135 донорских НЕЛД и 100 донорских МЭН, проведенного R.N. Barth и соавт., указывают значительную продолжительность кривой обучения НЕЛД, которая составила не менее 50 оперативных вмешательств. Схожие данные были получены в результате ретроспективного анализа, выполненного С. Troppmann и соавт. В работу было включено 114 пациентов, перенесших донорскую НЕЛД, при этом пациенты имели различный ИМТ (от 20 до 34 кг/м²) и различную анатомию почечных сосудов, а также различались по объему абдоминальных оперативных вмешательств в анамнезе. Оценка полученных данных показала, что стабильное снижение продолжительности операции было достигнуто лишь после выполнения 60 операций.

Однако в обеих работах отсутствуют указания опыта МЭН, имеющегося у хирурга, на момент начала исследования. Кроме того, определение продолжительности кривой

обучения на основании времени операции не позволяет оценить безопасность новой методики – одного из ведущих показателей для любого внедряемого метода лечения. Также, говоря о НЕЛД, необходимо отметить, что существенное влияние на продолжительность операции оказывает наличие/отсутствие дополнительных портов, так как их установка позволяет создать истинную триангуляцию, что существенно упрощает и ускоряет выполнение операции.

Исходя из данных сообщений, в представленной работе основным критерием прохождения кривой обучения была стабильно низкая частота периоперационных осложнений, а дополнительным – время операции и частота установки дополнительного порта.

На основании данных критериев продолжительность кривой обучения МЭН составила 22 операции, после выполнения которых отмечено достоверное снижение как продолжительности операций, так и отсутствие периоперационных осложнений. Кривая обучения НЕЛД составила 21 операцию, при этом достоверного сокращения времени опера-

ции между подгруппами первых и последних операций не наблюдалось, однако было зафиксировано снижение не только частоты установки дополнительных портов, но и экстраумбиликальной установки SILS-порта.

Результаты других исследователей подтверждают полученные результаты. Так, по данным О.К. Serrano и соавт. достоверное сокращение времени операции было зафиксировано после выполнения 28 донорских МЭН, а снижение частоты интраоперационных осложнений до стабильно низких показателей – после 24. На основании полученных данных авторы пришли к выводу о том, что кривая обучения донорской МЭН составляет 24-28 операций.

Оценка кривой обучения, проведенная У.Н. Park и соавт. на основании результатов 50 радикальных НЕЛД, показала высокую частоту интраоперационных осложнений при выполнении первых 30 операций (частота осложнений при выполнении первых и последующих 15 операций составила 20 и 20% соответственно) и их отсутствие при выполнении с 31 по 50 оперативное вмешательство.

Таким образом, на основании данных собственного исследования, а также опубликованных работ, можно заключить, что кривая обучения МЭН варьирует от 2 до 3 десятков операций. Освоение НЕЛД также требует выполнения аналогичного числа оперативных вмешательств, которое позволяет достичь стабильно низкой частоты периоперационных осложнений и частоты установки дополнительного порта, но не сокращения времени оперативного вмешательства.

ВЫВОДЫ

Освоение многопортовой эндовидеохирургической нефрэктомии требует выполнения 2-3 десятков операций. Кривая обучения НЕЛД после освоения многопортовой эндовидеохирургической нефрэктомии варьирует от 2 до 3 десятков операций и позволяет достичь стабильно низкой частоты периоперационных осложнений, сократить не только частоту установки дополнительного порта, но и частоту экстраумбиликальной установки ЕЛД-порта. ■

Ключевые слова: *единый лапароскопический доступ, нефрэктомия, кривая обучения.*

Key words: *laparoendoscopic single-site surgery, nephrectomy, learning curve.*

Резюме:

Введение: На сегодняшний день стандартом лечения пациентов как с новообразованиями почки, так и нефункционирующей почкой, являются эндовидеохирургические оперативные вмешательства, среди которых наименее инвазивными являются операции из единого лапароскопического доступа (ЕЛД).

Цель работы: Изучение кривой обучения нефрэктомии из ЕЛД (НЕЛД), ее влияния на результаты операции, а также сравнительный анализ результатов НЕЛД с результатами многопортовой эндовидеохирургической нефрэктомии (МЭН).

Материалы и методы: В основе работы лежат результаты лечения 79 пациентов, 37 из которых была выполнена НЕЛД, а 42 – МЭН. У 89% пациентов показанием к операции явилось наличие опухоли почки, а у 11% – первично-сморщенная почка. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу,

Summary:

Duration of the laparoendoscopic single site nephrectomy learning curve

S.V. Kotov, A.S. Kolmakov, S.A. Pulbere, R.I. Guspanov, D.A. Mazurenko

Introduction: Currently, the treatment standard of patients with renal masses and a nonfunctional kidney are endovideosurgical operations, among which the least invasive are laparoendoscopic single-site (LESS) operations.

Objective: Studying of the LESS nephrectomy (LESS-N) learning curve, its effect on the operations results, and comparative analysis of the LESS -N and conventional laparoscopic nephrectomy (CLN) results.

Materials and methods: The work is based on the treatment results of 79 patients. There were 37 patients undergoing LESS-

возрасту, ИМТ, а также характеру сопутствующей патологии. В группе НЕЛД все операции были выполнены одним хирургом, не имеющим опыта выполнения данных операций, но имеющих стабильные результаты при выполнении МЭН. В группе МЭН все операции были выполнены одним хирургом, не имеющим опыта выполнения данных операций. Кривую обучения считали пройденной после достижения стабильно низкой частоты периоперационных осложнений.

Результаты: На основании полученных данных кривая обучения НЕЛД, при наличии опыта выполнения МЭН составила 21 операцию. После прохождения кривой обучения такие периоперационные показатели, как продолжительность операции и послеоперационного койко-дня, а также объем интраоперационной кровопотери были сопоставимы в обеих группах.

Заключение: Кривая обучения НЕЛД, при наличии опыта выполнения МЭН, составляет не менее 21 операции. После прохождения обучения НЕЛД может являться операцией выбора у пациентов с новообразованиями почек или нефункционирующей почкой.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

N, and 42 – CLN. Surgical indications were renal masses (89%), and nonfunctional kidney (11%). Patients of both groups were comparable by sex, age, BMI, and concomitant illness. In the LESS-N group all operations were performed by a single surgeon, who had no experience of LESS-N, but had stable results of CLN. In the CLN group, all operations were performed by a single surgeon, who had no experience of performing CLN. Learning curve was passed after achieving a stable low rate of perioperative complications.

Results: In LESS –N group learning curve was 21 operations. Comparative analysis of the LESS-N and CLN main perioperative results (operation time, length of hospital stay, volume of intraoperative blood loss) didn't show any difference between two groups.

Conclusion: If a surgeon has stable results of CLN, LESS-N learning curve was not less 21 operations. After passing the learning, LESS –N can be an operation of chose for patients with renal tumor nonfunctional kidney.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

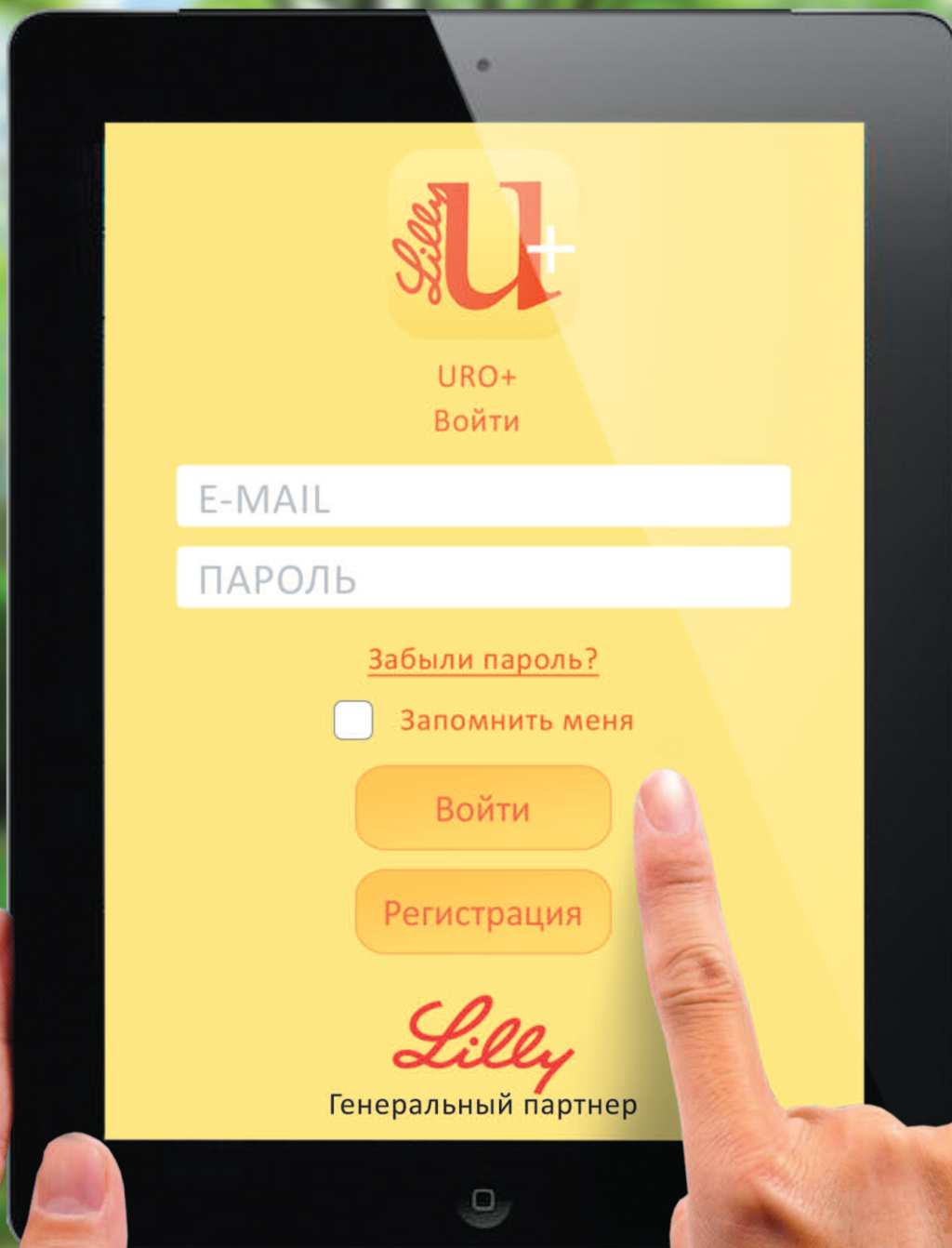
ЛИТЕРАТУРА

1. Fan X, Lin T, Xu K, Yin Z, Huang H, Dong W, et al. Laparoendoscopic single-site nephrectomy compared with conventional laparoscopic nephrectomy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2012;62(4):601-12. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.055.
2. Kaouk JH, Autorino R, Kim FJ, Han DH, Lee SW, Yinghao S, et al. Laparoendoscopic single-site surgery in urology: worldwide multi-institutional analysis of 1076 cases. *Eur Urol* 2011;60(5):998-1005. doi: 10.1016/j.eururo.2011.06.002.
3. Kaouk JH, Autorino R. Laparoendoscopic single-site surgery (LESS) and nephrectomy: current evidence and future perspectives. *Eur Urol* 2012;62(4):613-5; discussion 615-6. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.028.
4. Merseburger AS, Nagele U, Herrmann TRW, Traxer O, Kyriazis I, Shariat SF. Guidelines on Robotic and Single-site Surgery in Urology. *European Association of Urology*, 2014. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Robotic-and-Single-site-Surgery-in-Urology-V2.pdf>.
5. Pennell CP, Hirst AD, Campbell WB, Sood A, Agha RA, Barkun JS, et al. Practical guide to the Idea, Development and Exploration stages of the IDEAL Framework and Recommendations. *Br J Surg*. 2016;103(5):607-15. doi: 10.1002/bjs.10115.
6. Abboudi H, Khan MS, Guru KA, Froghi S, de Win G, Van Poppel H, et al. Learning curves for urological procedures: a systematic review. *BJU Int* 2014;114(4):617-29. doi: 10.1111/bju.12315
7. Khan N, Abboudi H, Khan MS, Dasgupta P, Ahmed K. Measuring the surgical 'learning curve': methods, variables and competency. *BJU Int* 2014r;113(3):504-8. doi: 10.1111/bju.12197.
8. Park YH, Baik KD, Lee YJ, Kim KT, Kim HH. Learning curve analysis for laparoendoscopic single-site radical nephrectomy. *J Endourol* 2012;26(5):494-8. doi: 10.1089/end.2011.0473 .
9. Barth RN, Phelan MW, Goldschen L, Munivenkatappa RB, Jacobs SC, Bartlett ST, et al. Single donor nephrectomy provides improved patient satisfaction and equivalent outcomes. *Ann Surg* 2013;257(3):527-33. doi: 10.1097/SLA.0b013e318262ddd6.
10. Serrano OK, Bangdiwala AS, Vock DM, Berglund D, Dunn TB, Finger EB, et al. Defining the tipping point in surgical performance for laparoscopic donor nephrectomy among transplant surgery fellows: a risk-adjusted cumulative summation learning curve analysis. *Am J Transplant* 2017;17(7):1868-1878. doi: 10.1111/ajt.14187.
11. Stroup SP, Bazzi W, Derweesh IH. Training for laparoendoscopic single-site surgery and natural orifice transluminal endoscopic surgery. *BJU Int* 2010;106(6 Pt B):934-40. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09673.x.
12. Troppmann C, Santhanakrishnan C, Fananapazir G, Troppmann KM, Perez RV. Learning curve for laparoendoscopic single incision donor Nephrectomy: implications for laparoendoscopic practice and training. *J Endourol* 2017;31(5):482-488. doi: 10.1089/end.2016.0723.



Мобильное приложение для урологов

*Всегда в курсе всех
урологических новостей!*



App Store



Google play

Камни мочевого пузыря и их эндоскопическое лечение. Современный взгляд на проблему

В.Ю. Иванов¹, В.А. Малхасян², И.В. Семенякин¹, Д.Ю. Пушкарь²

¹ ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ, Москва

² Университетская клиника урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова

Сведения об авторах:

Иванов В. Ю. – заведующий урологическим отделением ОРУДК ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ»; e-mail:gkb50@zdrav.mos.ru

Ivanov V.Yu. – Head of Urology Department in municipal clinical hospital named after S.I.Spasokukotskiy; e-mail:gkb50@zdrav.mos.ru

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

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

Семенякин И. В. – д.м.н., заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ»; e-mail:gkb50@zdrav.mos.ru

Semenyakin I. V. – Dr. Sc., senior surgeon of municipal clinical hospital (MCH) named after S.I.Spasokukotskiy; e-mail:gkb50@zdrav.mos.ru

Пушкарь Д. Ю. – д.м.н., профессор, член. корр. РАН, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; e-mail:pushkardm@mail.ru

Pushkar D. Y. – Dr. Sc., professor, corresponding member of RAS, Head of Urology cathedra of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokomov;

e-mail: pushkardm@mail.ru

Камни мочевого пузыря на протяжении многих веков причиняют страдания людям. Некоторые врачи античных времен, такие как Гиппократ и Аммион Александрийский могли диагностировать и пытались лечить камни мочевого пузыря [1]. Старейший камень мочевого пузыря, изученный учеными, принадлежал мальчику, который жил в Древнем Египте более 7000 лет назад [2].

Недостаточное потребление витаминов А, В6, магния, в комбинации с низкобелковой диетой являются одним из патогенетических факторов образования камней в мочевых путях [3]. Поэтому произошедшее в последнее столетие улучшение качества питания и применение современной антибактериальной терапии привело к значительному уменьшению количества пациентов с камнями мочевого пузыря в развитых странах, где в настоящий момент они составляют порядка 5% всех камней мочевой системы [4]. Эти изменения так же привели к тому, что инфравезикальная обструкция и мочевиная инфекция стала доминирующим этио-

логическим фактором образования камней мочевого пузыря. В то же время А. Trinchieri и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что изменение социоэкономических факторов приводит не только к изменениям заболеваемости мочекаменной болезнью, но и вызывает изменение физических свойств и химического состава конкрементов, в том числе в мочевом пузыре [5]. Значительные изменения в тактике лечения пациентов с камнями мочевого пузыря произошли около 50 лет назад параллельно с развитием эндоурологии и с тех пор тактика остается неизменной. В настоящее время эндоскопическое удаление камней мочевого пузыря является наиболее распространенной лечебной опцией [6]. Клинические проявления при наличии камней мочевого пузыря хорошо известны, но возможно описанные выше изменения так же изменили и клиническую картину при данном заболевании.

К сожалению, имеются лишь немногочисленные современные исследования, посвященные данному вопросу, что несомненно связано с резким уменьшением количества этих пациентов в развитых странах.

Целью нашего исследования являлось получение актуальной характеристики пациентов, страдающих камнями мочевого пузыря, а также оценка результатов эндоскопического лечения в условиях современного урологического отделения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наше проспективное исследование были включены 79 пациентов, перенесших эндоскопическое удаление камней мочевого пузыря в течение 2016 года в урологических отделениях университетской клиники МГМСУ. О пациентах собирались следующие сведения: пол, возраст, клинические проявления, интеркуррентные заболевания, индекс массы тела (ИМТ), данные радиологического исследования о размере и количестве конкрементов, вид ассоциированных с литотрипсией оперативных вмешательств, осложнения оперативного лечения и длительность госпитализации.

Для подтверждения наличия камня мочевого пузыря и определения его размеров применялись ультразвуковое исследование мочевого пузыря и обзорная урография.

Все операции выполнялись под спинальной анестезией, разными хирургами. Использовалось эндоскопическое оборудование фирмы Storz и Olympus. При размере конкремента до 1,5 см. применялась в основном механическая литотрип-

сия. При камнях большего размера использовалась сочетанная механическая и лазерная литотрипсия Ho:Yag лазером Lumenis®.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе Microsoft Excel®. Описательная стати-

стика для количественных данных с симметричным распределением представлена как среднеарифметическое с нормальным отклонением, для данных с асимметричным распределением в виде медианы с интерквартильным размахом. Качественные данные представлены как абсолютные и относительные величины. С целью определения статистической достоверности данных вычислялся доверительный интервал для доли.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Количество (доля)	95% доверительный интервал
Общее количество	79	79
Пол		
Муж.	76 (96,2%)	89,4%-98,7%
Женск.	3 (3,8%)	1,3%-10,6%
Возраст	67,7±11,87	
Давность заболевания		
менее 1 года	15 (81%)	11%-29%
более 1 года	84 (19%)	71%-88,1%
Этиология		
ДГПЖ	53 (67,1%)	51,1%-76,4%
Склероз ШМП	7 (8,9%)	4,4%-17,4%
РПЖ	6 (7,6%)	3,5%-15,6%
Нейрогенный МП	4 (5,1%)	2%-12,3%
Сетчатый протез	3 (3,8%)	1,3%-10,6%
Стриктура уретры	3 (3,8%)	1,3%-10,6%
Дивертикул МП	2 (2,5%)	0,7%-8,8%
Длительное дренирование МП	1 (1,3%)	0,2%-6,8%
Предшествующие операции на мочевых путях	27 (34,2%)	24,7%-45,2%
Рецидивные камни МП	10 (12,7%)	7%-21,8%
Максимальный размер конкремента, мм	22,8±9,065	19,76-24,4
Множественные камни	23 (29,1%)	20,3%-29,9%
Наличие цистостомического дренажа	10 (12,7%)	7%-21,8%
Индекс массы тела (ИМТ)	28,7±5,8	27,13-30,28
Сопутствующие заболевания		
Нет	25 (35,2%)	25,1%-46,8%
ИБС	27 (34,2%)	24,7%-45,2%
Гипертоническая болезнь	33 (41%)	30,8%-52,1%
ОНМК в анамнезе	2 (2,5%)	0,07%-8,8%
Сердечная недостаточность	8 (10,1%)	5,2%-18,7%
Нарушение ритма сердца	6 (7,6%)	3,5%-15,6%
МКБ в анамнезе	10 (12,7%)	7%-21,8%
Болезнь Альцгеймера	1 (1,3%)	0,2%-6,8%
Язвенная болезнь желудка	2 (2,5%)	0,7%-8,8%

Таблица 2. Клинические симптомы у пациентов с камнями мочевого пузыря, включенных в исследование

Показатели	Количество (доля)	95% доверительный интервал
Затрудненное мочеиспускание	49 (62%)	51%-71,9%
Болезненное мочеиспускание	39 (40,5%)	30,4%-51,5%
Учащенное мочеиспускание	51 (64,6%)	53,6-74,2
Ощущение неполного опорожнения МП	11 (13,9%)	8%-23,2%
Ослабление струи мочи	12 (15,2%)	8,9%-24,7%
Ургентность	3 (3,8%)	1,3%-10,6%
Недержание мочи	1 (1,3%)	0,2%-6,8%
Гематурия	30 (38%)	28,1%-49%

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов составил 67,7±11,9 лет (мин. – 28 лет, макс. – 88 лет. ДИ: 65,2-70,4 лет). Из 79 пациентов 76 (96,2%, ДИ: 89,4%-98,7%) были мужчины, трое (3,8%, ДИ: 1,3%-98,7%) женщины. Подробная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Наиболее частыми жалобами были: учащенное мочеиспускание у 51 (64,6%, ДИ: 53,6%-74,2%) пациента, затрудненное мочеиспускание у 49 (62%, ДИ: 51%-71,9), болезненное мочеиспускание отмечали 39 (40,5%, ДИ: 30,4%-51,5%), гематурия отмечалась у 30 (38%, ДИ: 28,1%-49%). Длительность жалоб более года была отмечена у 64 пациентов (81%, ДИ: 71%-88,1%). Подробные сведения о клинических проявлениях заболевания у пациентов, включенных в исследование, показаны в таблице 2.

У 10 пациентов (12,7%, ДИ: 7%-21,8%) ранее была выполнена цистостомия. 27 пациентов (34,2%, ДИ: 24,7%-45,2%) ранее перенесли оперативные вмешательства на верхних мочевых путях, а у 10 (12,7%, ДИ: 7%-21,8%) пациентов ранее уже выполнялось удаление камня из мочевого пузыря. У 23 (29,1%, ДИ: 20,3%-29,9%) были диагностированы множественные камни мочевого пузыря. Средний размер камня составлял 22,8±9,07 мм (мин: 5 мм, макс: 45 мм ДИ: 19,76-24,4). ■

Этиологическими причинами образования камня мочевого пузыря являлись: у 53 пациентов (67,1%, ДИ: 51,1%-76,4%) – доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), у 7 (8,9%, ДИ: 4,4%-17,4%) – склероз шейки мочевого пузыря, у 6 (7,6%, ДИ: 3,5%-15,6%) – рак предстательной железы, у 4 пациентов (5,1%, ДИ: 2%-12,3%) нейрогенный мочевой пузырь, у 3 (3,8%, ДИ: 1,3%-10,6%) – стриктура уретры, у 2 (2,5%, ДИ: 0,7%-8,8%) – дивертикул мочевого пузыря, у 1 больного (1,3% ДИ: 0,2%-6,8%) причиной являлось длительное дренирование мочевого пузыря. У всех трех женщин (3,8%, ДИ: 1,3%-10,6%), включенных в исследование, причиной камнеобразования была протрузия сетчатого протеза в мочевой пузырь после перенесенной пластики тазового дна.

Только 25 пациентов (35%, ДИ: 25,1%-46,8%) не имели существенных сопутствующих заболеваний, у 21 пациента (26,6%, ДИ: 18,1%-37,2%) имелось два и более сопутствующих заболеваний. Наиболее частым сопутствующим заболеванием являлась гипертоническая болезнь, которая была отмечена у 32 (41%, ДИ: 30,8%-52,1%) пациентов.

Средняя величина ИМТ составляла $28,7 \pm 5,8$ мм. (ДИ: 27,13-30,28 мм).

Помимо цистолитотрипсии (ЦЛТ) 52 (65,8%, ДИ: 54,75%-75,3%) пациентам была выполнена трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ), 18 пациентам (22,8%, ДИ: 14,9%-33,2%) дополнительные вмешательства не проводились, а выполнялась только ЦЛТ в виду того, что не было выявлено анатомических изменений, которые могли привести к камнеобразованию. 4 пациентам (5,1%, ДИ: 2%-12,3%) была выполнена трансуретральная резекция шейки мочевого пузыря, а двум (2,5%, ДИ: 0,7%-8,8%) – внутренняя оптическая уретротомия. Среднее время операции составило $67,7 \pm 31,77$ мин. (мин. – 20, макс. – 160 мин., мода – 60 мин., ДИ: 57,8-73,6). У большинства пациентов – 66 человек (83,5%, ДИ: 73,9%-90,1%) – не было отмечено ни интраоперационных, ни послеоперационных осложнений. Наиболее частым осложнением являлась конверсия и выполнение цистолитотомии, которая была выполнена у 5 пациентов (6,3%, ДИ: 2,7%-14%). Подробная характеристика осложнений представлена в таблице 3. Выполненный нами корреляционный

анализ Спирмена не выявил взаимосвязи между вероятностью конверсии и возрастом пациента ($p=0,29$), ИМТ пациента ($p=0,648$), но была выявлена позитивная корреляция с размером конкремента ($p=0,039$). Согласно классификации хирургических осложнений Clavien, у 6 (7,6%, ДИ: 3,5%-15,6%) пациентов были отмечены осложнения степени IIIb, у 5 (6,3%, ДИ: 2,7%-14%) – степени IVa, у одного (1,3%, ДИ 0,02%-6,8%) – II степени.

Медиана продолжительности госпитализации составила 7 дней (интерквартильный размах 2-9 дней).

ОБСУЖДЕНИЕ

У взрослых пациентов камни мочевого пузыря редко возникают спонтанно и в основном обусловлены такими предрасполагающими факторами, как инфравезикальная обструкция, инфекция мочевых путей, инородное тело в просвете мочевого пузыря [4]. Из этого следует, что первичная этиологическая причина должна быть выявлена и устранена во избежание рецидива. У мужчин такие заболевания, как ДГПЖ, стриктура уретры, дивертикул мочевого пузыря, нейрогенный мочевой пузырь ассоциированы с образованием камней в мочевом пузыре.

По данным R. Douenias и соавт. инфравезикальная обструкция может являться причиной образования более 75% камней мочевого пузыря [7], что, согласно классическим рекомендациям, диктует обязательное оперативное лечение ДГПЖ при наличии камней в мочевом пузыре. В нашем исследовании так же наиболее частым этиологическим фактором являлась ДГПЖ, которая была выявлена у 67% пациентов и наиболее частой ассоциированной с литотрипсией операцией являлась ТУР ПЖ, которая была выполнена 65,8% пациентов. Ряд исследований ставит под сомнение роль инфравезикальной обструкции, как единственного фактора образования

Таблица 3. Вид и осложнения оперативного вмешательства у пациентов, включенных в исследование

Вид операции	Количество (доля)	95% доверительный интервал
ВОУТ+ЦЛТ	2 (2,5%)	0,7%-8,8%
ТУРП+ЦЛТ	52 (65,8%)	54,75%-75,3%
ТУРШМП+ЦЛТ	4 (5,1%)	2,0%-12,3%
ТУРУША+ЦЛТ	2 (2,5%)	0,7%-8,8%
ТУРМП+ЦЛТ	1 (1,3%)	0,2%-6,8%
ЦЛТ	18 (22,8%)	14,9%-33,2%
Длительность операции	67,7+-31,77	57,8-73,6
Осложнения операции		
ОЗМ	1 (1,3%)	0,2%-6,8%
ОКС	2 (2,5%)	0,7%-8,8%
ТУР-синдром	1 (1,3%)	0,2%-6,8%
Делирий	1 (1,3%)	0,2%-6,8%
Конверсия	5 (6,3%)	2,7%-14%
Аритмия	1 (1,3%)	0,2%-6,8%
Перфорация МП	1 (1,3%)	0,2%-6,8%
Нет	66 (83,5%)	73,9%-90,1%

ЦЛТ – Цистолитотрипсия, ТУР П Ж– трансуретральная резекция предстательной железы, ТУРШМП – трансуретральная резекция шейки мочевого пузыря, ТУРУША – трансуретральная резекция уретро-шеечного анастомоза, ВОУТ – внутренняя оптическая уретротомия, ТУРМП – трансуретральная резекция мочевого пузыря. ОЗМ – острая задержка мочеиспускания, ОКС – острый коронарный синдром

камней мочевого пузыря. Так в работе F. Millán-Rodríguez и соавт. у 18% пациентов с камнями мочевого пузыря не было выявлено нарушений при уродинамическом обследовании [8]. Косвенным подтверждением отсутствия влияния инфравезикальной обструкции на развитие камней мочевого пузыря является тот факт, что только у 1-2% пациентов с ДГПЖ имеются камни мочевого пузыря [7]. Например, в исследовании W.K. Mebust и соавт. отмечено, что из 3885 пациентов, перенесших трансуретральную резекцию предстательной железы только у 3% были показания для сочетанной операции, направленной на избавление от камня мочевого пузыря [9]. Наше исследование подтверждает тот факт, что инфравезикальная обструкция является не единственной причиной образования камней в мочевом пузыре. У 18(22,8%) пациентов, включенных в исследование, интраоперационно не было выявлено анатомической причины для формирования камней мочевого пузыря и им была выполнена только цистолитотрипсия.

Вероятно, формирование камней мочевого пузыря происходит вследствие сочетания факторов инфравезикальной обструкции и дисметаболических нарушений. Однако в исследовании W.M. Li и соавт. демонстрируется превосходящее влияние локальных факторов камнеобразования над системными у пациентов с камнями мочевого пузыря. В этом исследовании были проанализированы группы пациентов с камнями солей мочевой кислоты, локализованных в верхних мочевых путях и в мочевом пузыре. Так, в группе пациентов с локализацией камней в мочевом пузыре отмечался более низкий уровень креатинина и мочевой кислоты в плазме крови и более высокая частота инфравезикальной обструкции по сравнению с пациентами с конкрементами, локализованными в верхних мочевых путях [10].

Пациенты с нейрогенным мочевым пузырем подвержены высо-

кому риску формирования камней мочевого пузыря. Так, по данным J.H. Ku и соавт., камни мочевого пузыря были выявлены у 28% пациентов с повреждениями спинного мозга [11]. В нашем исследовании нейрогенный мочевой пузырь был причиной образования камней мочевого пузыря у 4 пациентов (5,1%).

Длительное дренирование мочевого пузыря так же является фактором формирования камней мочевого пузыря. В исследовании A.A. Khan и соавт. выполнен анализ результатов длительного дренирования мочевого пузыря у 260 пациентов. У 147 (55,5%) из них были выявлены признаки инкрустации дренажа и этим пациентам выполнена фиброцистоскопия, при которой у 66 пациентов (45%) выявлены камни мочевого пузыря [12]. Так же в исследовании J. Ord и соавт. при наблюдении за 457 пациентами с нейрогенным мочевым пузырем было отмечено, что риск развития камней мочевого пузыря при наличии длительного дренирования мочевого пузыря составляет 4%, а при интермиттирующей катетеризации – только 0,2%, авторами не было выявлено различий в частоте образования камней мочевого пузыря у пациентов с постоянным уретральным катетером и надлобковым цистостомическим дренажем [13]. В нашем исследовании наличие цистостомического дренажа было отмечено у 10 (12,7%) пациентов, а у одного пациента длительное дренирование мочевого пузыря постоянным уретральным катетером являлось ведущим этиологическим фактором.

Важным этиологическим фактором формирования камней мочевого пузыря является инфекция мочевых путей. Повышение pH мочи способствует агрегации кристаллов магния аммония фосфата и карбоната апатита. Ряд исследований связывает формирование мочевых камней с инфицированием мочевых путей уреазопroduцирующими микроорганизмами [14,15]. Косвенным подтверждением значе-

ния инфекционного процесса в формировании камней мочевого пузыря в нашем исследовании является тот факт, что 32,4% пациентов ранее перенесли оперативные вмешательства на мочевых путях, а у 12,7% были рецидивные камни мочевого пузыря.

У женщин камни мочевого пузыря в основном имеют вторичную природу и могут быть обусловлены пролапсом тазовых органов, нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, наличием инородного тела мочевого пузыря. В последнее время значительно возросло количество операций с применением сетчатых синтетических протезов при недержании мочи и пролапсе тазовых органов. Протрузия сетчатого протеза в мочевой пузырь является одним из осложнений этих операций. В исследовании I. Levin и соавт. отмечено, что частота интравезикальной протрузии синтетической петли после выполнения операции TVT составляет 5,1% [16]. Наличие синтетического материала в просвете мочевого пузыря может приводить к его инкрустации и образованию конкрементов мочевого пузыря. Имеется небольшое количество публикаций, посвящённых этому вопросу, представленных в основном описанием клинических случаев. M. Blewniewski и соавт. описывают протрузию сетчатого протеза и образование камней мочевого пузыря после операции TVT у 6 пациенток. Пациенткам была выполнена успешная лазерная литотрипсия и одномоментное извлечение пузырного фрагмента синтетической петли, однако авторы не отражают результатов последующего наблюдения за этими пациентками [17]. В нашем исследовании у всех трех женщин с камнями мочевого пузыря этиологическим фактором являлась протрузия сетчатого протеза. Пациенткам так же выполнялась лазерная цистолитотрипсия и трансуретральное удаление фрагмента импланта. Однако наш опыт показывает, что всем этим женщинам

в последствии выполнялись повторные вмешательства, связанные с рецидивной протрузией или рецидивным камнеобразованием. Поэтому проблема подобных камней мочевого пузыря является очень актуальной и требует детального исследования.

Одной из этиологических причин формирования камней мочевого пузыря является миграция камней из верхних мочевых путей. Так в исследовании F.T. Hammad и соавт. 33% пациентов с камнями мочевого пузыря имели анамнестические указания на почечную колику [18]. В нашем исследовании анамнестические указания на наличие конкрементов в верхних мочевых путях были только у 12,7% пациентов, таким образом данный фактор не является значительным у пациентов, проживающих в г. Москве.

Типичной симптоматикой при наличии камней мочевого пузыря является учащенное и болезненное мочеиспускание, которое может отмечаться у 40-50% пациентов. У 30-40% пациентов может отмечаться прерывистое мочеиспускание [19]. Одним из характерных симптомов является терминальная гематурия. По данным исследования В.А. Малхасяна и соавт., выполненного в 2016 году, камни мочевого пузыря были диагностированы у 3,7% пациентов, обратившихся за стационарной помощью в г. Москве по поводу гематурии [20]. В нашем исследовании гематурия была отмечена у 30% пациентов, а наиболее частыми жалобами являлись учащенное и затрудненное мочеиспускание, которые были отмечены у 51% и 49% пациентов соответственно.

Считается, что уменьшение количество пациентов с камнями мочевого пузыря в развитых странах связано не только с изменениями качества питания, но и возросшей информированностью пациентов, доступностью медицинской помощи и ранним лечением возникшей инфравезикальной об-

струкции. Однако в нашем исследовании выявлено, что у большинства пациентов (81%) давность заболевания составляла более одного года. Данное обстоятельство может указывать на неадекватное наблюдение за пациентами с хронической инфравезикальной обструкцией и недостаточную регулярность обследований у этих больных. На недостаточное эффективное наблюдение за пациентами с инфравезикальной обструкцией указывает и тот факт, что из 589 пациентов, которым была выполнена ТУР ПЖ в нашей клинике в указанный период, камни мочевого пузыря имелись у 52 (8,8% ДИ 6,7%-11,4%) пациентов, в то время как по данным многоцентрового европейского исследования камни мочевого пузыря имелись только у 3% пациентов, перенесших ТУР ПЖ [9].

Существует множество методов оперативного лечения камней мочевого пузыря, включающих дистанционную ударноволновую литотрипсию, трансуретральную и перкутанную цистолитотрипсию и цистолитотомию. Каждый метод имеет свои достоинства и недостатки. Выбор метода оперативного лечения обусловлен доступностью оборудования, квалификацией хирурга, состоянием пациентов (возраст, коморбидный статус), характеристикой камня (размер и его плотность) [21]. Клинические рекомендации европейской ассоциации урологов рассматривают наличие камней мочевого пузыря, как абсолютное показание к оперативному лечению ДППЖ [22]. В настоящее время наиболее распространенной операцией по поводу ДППЖ является ТУР ПЖ [23]. Поэтому трансуретральный доступ к камню мочевого пузыря является наиболее привлекательным и является самым распространенным в наше время, так как позволяет не только избавить пациента от камня, но и одновременно устранить причину инфравезикальной обструкции. Мы не нашли литературных источников, указы-

вающих на эффективность и частоту осложнений при сочетанной выполнении ТУР ПЖ и цистолитотрипсии. Но по данным O. Reich и соавт. частота осложнений при ТУР ПЖ составляет порядка 11% [23]. По результатам S. Mandal и соавт. основная масса осложнений (90%) относились к I, II и III группе согласно классификации Clavien [24]. Ряд исследований указывает, что частота осложнений при цистолитотрипсии составляет от 9-25% [25,26]. В нашем исследовании у 11 (13,9%) пациентов были зафиксированы осложнения III и IV по классификации Clavien. Наиболее частым осложнением являлась необходимость конверсии и выполнении цистолитотомии. Нами была подтверждена взаимосвязь между размером конкремента и вероятность выполнения конверсии.

В настоящее время предложено несколько методов, увеличивающих эффективность цистолитотрипсии – применение нефроскопа, проведенного в мочевой пузырь как трансуретрально, так и через перкутанный доступ. Использование нефроскопа позволяет применять ультразвуковой и пневматический литотриптер и удалять крупные фрагменты камней через тубус нефроскопа при помощи щипцов. Так в исследовании K. Ener и соавт. при трансуретральном применении нефроскопа среднее время операции составило $48,2 \pm 13,2$ минут, а при выполнении стандартной цистолитотрипсии через цистоскоп $68,1 \pm 22,7$ минут [27]. В исследовании A. Bansal и соавт. демонстрируется, что цистолитотрипсия, выполненная нефроскопом трансуретрально, имеет преимущество по времени, затрачиваемого на операцию по сравнению со стандартной цистолитотрипсией, и при применении нефроскопа через перкутанный доступ. При дальнейшем наблюдении формирование стриктуры уретры было отмечено у 3,2% пациентов, перенесших стандартную цистолитотрипсию, у 7,8% пациентов, перенесших

трансуретральную цистолитотрипсию с использованием нефроскопа, а у пациентов перенесших перкутанную цистолитотрипсию развития стриктуры уретры не отмечалось [28]. Наша клиника имеет опыт выполнения подобных операций при крупных конкрементах мочевого пузыря, однако мы не включили эти операции в настоящий анализ, так как они являются объектом наших последующих исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Камни мочевого пузыря остаются актуальной проблемой современной урологии. Наше исследование не выявило существенных отличий социо-демографической и клинической характеристики пациентов по сравнению с опубликованными в мировой печати данными за последние 30 лет. Ведущим этиоло-

гическим фактором камнеобразования является инфравезикальная обструкция. Однако нами было отмечено почти трехкратное превышение доли пациентов с камнями мочевого пузыря, оперированных по поводу ДГПЖ, по сравнению с данными многоцентрового европейского исследования. Этот факт, наряду с тем, что большинство пациентов были прооперированы более чем через год после появления характерных жалоб, говорит о недостаточной эффективности амбулаторного наблюдения за пациентами с инфравезикальной обструкцией.

Трансуретральная цистолитотрипсия остается основным методом лечения камней мочевого пузыря с доказанной высокой эффективностью и безопасностью.

Наш анализ выявил ряд важных вопросов, для поиска ответа на которые требуется проведение дальнейших исследований. К этим во-

просам относится развитие камней мочевого пузыря и тактика их лечения у пациенток, перенесших пластику тазового дна с применением сетчатых имплантов; относительно большая частота рецидивного камнеобразования в мочевом пузыре и большая частота пациентов с камнями мочевого пузыря, которые ранее выполнялись вмешательства на мочевых путях. Наше исследование позволяет предположить, что пациенты с инфравезикальной обструкцией, перенесшие ранее операции на мочевых путях, имеющие анамнестические указания на наличие конкрементов в верхних мочевых путях, являются группой риска формирования камней мочевого пузыря. Тщательное амбулаторное наблюдение за этими пациентами позволит своевременно поставить диагноз и оказать им медицинскую помощь в кратчайшие сроки. ■

Ключевые слова: камни мочевого пузыря, этиология, клиника, эндоскопическое лечение, цистолитотрипсия, трансуретральная резекция предстательной железы, осложнения.

Key words: bladder calculi, etiology, clinic, endoscopic treatment, cystolithotripsy, transurethral resection of the prostate, complications.

Резюме:

Введение: Целью нашего исследования явилось получение актуальной характеристики пациентов, страдающих камнями мочевого пузыря, а также оценка результатов эндоскопического лечения в условиях современного урологического отделения.

Материалы и методы: в проспективное исследование были включены данные о 79 пациентах, перенесших эндоскопическое удаление камней мочевого пузыря в течении 2016 года в урологических отделениях университетской клиники МГМСУ.

Результаты: Средний возраст пациентов составлял $67 \pm 11,9$ лет. Большинство – 76 человек (96,2%, ДИ: 89,4%-98,7%) – были мужчины. Наиболее частыми жалобами были учащенное (51 (64,6%, ДИ: 53,6%-74,2%) пациент) и затрудненное мочеиспускание (49 (62%, ДИ: 51%-71,9%)). Гематурия отмечалась у 30 (38%, ДИ: 28,1%-49%). У большинства пациентов – 64 человека (81%, ДИ: 71%-88,1%) – давность заболевания была более года. 27 больных (34,2%, ДИ: 24,7%-45,2%) ранее перенесли оперативные вмешательства на верхних мочевых путях, у 10 (12,7%, ДИ: 7%-21,8%) – ранее уже выполнялось удаление камней из мочевого пузыря. Только 25 пациентов (35%, ДИ: 25,1%-46,8%) не имели существенных сопутствующих заболеваний. Наиболее частой этиологической причиной образования камня мочевого пузыря являлась доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) у 53 пациентов (67,1%, ДИ: 51,1%-76,4%). Всем пациентам была выполнена ци-

Summary:

Stones in the urinary bladder and their endoscopic treatment. A contemporary approach

V.Yu. Ivanov, V.A. Malhasyan, I.V. Semenyakin, D.Yu. Pushkar

Introduction: the aim of our study was to obtain relevant characterization of patients with stones in the bladder and also to evaluate the results of endoscopic treatment in the conditions of a modern urological clinic.

Materials and methods: the prospective study included data of 79 patients, who underwent endoscopic removal of stones from the bladder in urological departments of the university hospital of the Moscow State University of Medicine and Dentistry in 2016.

Results: the mean age of the patients was 67 ± 11.87 years. The majority of them (n=67, 96.2%; CI: 89.4%-98.7%) were men. The most common complaint was frequent urination (51 patients, 64.6%; CI: 53.6%-74.2%) and hindered urination (49 patients, 62%; CI: 51%-71.9%). Hematuria was observed in 30 patients (38%, CI: 28.1%-49%). The majority of patients (n=64, 81%; CI: 71%-88.1%) had the disease for more than a year. 27 patients (34.2%, CI: 24.7%-45.2%) have previously undergone surgical treatment of upper urinary tract; 10 patients (12.7%, CI: 7%-21.8%) have hitherto got their stones removed from the bladder. Only 25 patients (35%, CI: 25.1%-46.8%) did not have any serious accompanying diseases. The most common

столитотрипсия. Значительные интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения были зафиксированы у 11 (13,9%) пациентов. Наиболее частым осложнением являлась необходимость конверсии и выполнение цистолитостомии, которая была проведена 5 больным (6,3%, ДИ: 2,7%-14%).

Обсуждение: Обсуждены вопросы этиопатогенеза образования камней в мочевом пузыре. Показана роль инфравезикальной обструкции, инфекции и значение операции TVT у женщин и возможности выполнения цистолитотрипсии. Исследование не выявило существенных отличий социо-демографической и клинической характеристики пациентов по сравнению с опубликованными в мировой печати данными за последние 30 лет. В работе отмечено почти трехкратное превышение доли пациентов с камнями мочевого пузыря, оперированных по поводу ДГПЖ, по сравнению с данными многоцентрового европейского исследования. Этот факт говорит о недостаточной эффективности амбулаторного наблюдения за пациентами с инфравезикальной обструкцией.

Выводы: Камни мочевого пузыря остаются актуальной проблемой современной урологии. Трансуретральная цистолитотрипсия является эффективным и безопасным методом лечения камней мочевого пузыря.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

etiological reason for the formation of stones in the bladder was benign prostatic hyperplasia (BPH) in 53 patients (67.1%, CI: 51.1%-76.4%). All patients underwent cystolithotripsy. Sufficient intraoperative and early postoperative complications were detected in 11 patients (13.9%). The most common complication was the necessity of performing conversion and cystolithotripsy, which was applied to 5 patients (6.3%, CI: 2.7%-14%).

Discussion: the issues of etiopathogenesis of bladder stone formation were examined. We demonstrated the role of infravesicular obstruction, infection, the significance of surgical intervention in women and the possibility of cystolithotripsy. The study did not reveal any significant differences in sociodemographic and clinical characteristics of patients, in comparison with the data published in international scientific journals over the past 30 years. A nearly threefold increase in the percentage of patients with bladder stones, who had surgery due to BPH was reported, in comparison with the data from a multicenter European study. This fact indicates that outpatient monitoring of patients with infravesical obstruction is not effective enough.

Conclusion: stones in the urinary bladder is still a relevant issue of modern urology. Transurethral cystolithotripsy is an effective and safe method of treating patients with bladder stones.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Shelley HS. Cutting for the stone. *J Hist Med Allied Sci* 1958;13 (1): 50–67.
- Riches E. The history of lithotomy and lithotripsy. *Ann R Coll Surg Engl* 1968; 43(4):185–199.
- Ali SH, Rifat UN. Etiological and clinical patterns of childhood urolithiasis in Iraq. *Pediatr Nephrol* 2005;20(10):1453–1457. doi: 10.1007/s00467-005-1971-0.
- Schwartz BF, Stoller ML. The vesical calculus. *Urol Clin North Am* 2000;27(2):333–346.
- Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis. *Arch Ital di Urol Androl organo Uff* 1996;68(4):203–249.
- Papatsoris AG, Varkarakis I, Dellis A, Deliveliotis C. Bladder lithiasis: from open surgery to lithotripsy. *Urol Res* 2006; 34(3):163–167. doi: 10.1007/s00240-006-0045-5.
- Douenias R, Rich M, Badlani G, Mazor D, Smith A. Predisposing factors in bladder calculi: review of 100 cases. *Urology*. 1991;37, (3):240–243. doi: 10.1016/0090-4295(91)80293-G.
- Millán-Rodríguez F, Errando-Smet C, Rousaud-Barón F, Izquierdo-Latorre F, Rousaud-Barón A, Villavicencio-Mavrich H. Urodynamic findings before and after noninvasive management of bladder calculi. *BJU Int* 2004;93 (9):1267–1270. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.04815.x.
- Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett ATK, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. a cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. 1989. *J Urol* 2002;167 (2 Pt 2): 999–1003.
- Li W-M, Chou Y-H, Li C-C, Liu C-C, Huang S-P, Wu W-J, et al. Local factors compared with systemic factors in the formation of bladder uric acid stones. *Urol Int* 2009;82(1): 48–52. doi: 10.1159/000176025.
- Ku JH, Jung TY, Lee JK, Park WH, Shim HB. Risk factors for urinary stone formation in men with spinal cord injury: a 17-year follow-up study. *BJU Int* 2006;97 (4):790–793. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.05991.x.
- Khan AA, Mathur S, Feneley R, Timoney AG. Developing a strategy to reduce the high morbidity of patients with long-term urinary catheters: the BioMed catheter research clinic. *BJU Int* 2007;100(6):1298–1301. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07146.x.
- Ord J, Lunn D, Reynard J. Bladder management and risk of bladder stone formation in spinal cord injured patients. *J Urol* 2003;170(5):1734–1737. doi: 10.1097/01.ju.0000091780.59573.f.
- Schaffer JN, Norsworthy AN, Sun T-T, Pearson MM. Proteus mirabilis fimbriae- and urease-dependent clusters assemble in an extracellular niche to initiate bladder stone formation. *Proc Natl Acad Sci* 2016;113(16):4494–4499. doi: 10.1073/pnas.1601720113.
- Satoh M, Munakata K, Kitoh K, Takeuchi H, Yoshida O. A newly designed model for infection-induced bladder stone formation in the rat. *J Urol* 1984;132(6):1247–1249.
- Levin I, Groutz A, Gold R, Puzner D, Lessing JB, Gordon D. Surgical complications and medium-term outcome results of tension-free vaginal tape: A prospective study of 313 consecutive patients. *Neurourol Urodyn* 2004;23(1):7–9. doi: 10.1002/nau.10164.
- Blewniewski M, Markowski M, Kliś R, Rózański W. Cystolithiasis in women as a distant complication after minimal invasive treatment of stress urinary incontinence. *Cent Eur J Urol* 2014;67(3):277–281. doi: 10.5173/cej.2014.03.art13.
- Hammad FT, Kaya M, Kazim E. Bladder calculi: did the clinical picture change? *Urology* 2006;67(6):1154–1158. doi: 10.1016/j.urology.2005.12.038.
- Menon M, Resnick MI. Urinary lithiasis: etiology, diagnosis, and medical management. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds) *Campbell's urology*. 8th edition. W.B. Saunders, Philadelphia, 2002. p. 3229.
- Малхасян ВА, Иванов ВЮ, Ходырева ЛА, Дударева АА, Куприянов ЮА, Редькович ВИ, и др. Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с макрогематурией в урологических стационарах г. Москвы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(4):10–16.
- Philippou P, Moraitis K, Masood J, Junaid I, Buchholz N. The management of bladder lithiasis in the modern era of endourology. *Urology* 2012;79(5):980–986. doi: 10.1016/j.urology.2011.09.014.
- Oelke M, Bachmann A, Descalzeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. EAU Guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2013; 64(1):118–140. doi: 10.1016/j.eururo.2013.03.004.
- Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol* 2008;180 (1):246–249. doi: 10.1016/j.juro.2008.03.058.
- Mandal S, Sankhwar SN, Kathpalia R, Singh MK, Kumar M, Goel A, et al. Grading complications after transurethral resection of prostate using modified Clavien classification system and predicting complications using the Charlson comorbidity index. *Int Urol Nephrol* 2013;45(2):347–354. doi: 10.1007/s11255-013-0399-x.
- Bhatia V, Biyani CS. Vesical lithiasis: open surgery versus cystolithotripsy versus extracorporeal shock wave therapy. *J Urol* 1994;151(3):660–662.
- Razvi HA, Song TY, Denstedt JD. Management of vesical calculi: comparison of lithotripsy devices. *J Endourol* 1996;10(6):559–563. doi: 10.1089/end.1996.10.559.
- Ener K, Agrad K, Aldemir M, Okulu E, Kayigil O. The randomized comparison of two different endoscopic techniques in the management of large bladder stones: transurethral use of nephroscope or cystoscope? *J Endourol* 2009;23(7):1151–1155. doi: 10.1089/end.2008.0647.
- Bansal A, Kumar M, Sankhwar S, Goel S, Patodia M, Aeron R, et al. Prospective randomized comparison of three endoscopic modalities used in treatment of bladder stones. *Riv Urol* 2016;83(2):87–92. doi: 10.5301/uro.5000171.

REFERENCES (20)

20. Malhasyan V.A., Ivanov V.Yu., Khodyireva L.A., Dudareva A.A., Kupriyanov Yu.A., Redkovich V.I. et al. Analiz okazaniya spetsializirovannoy meditsinskoy pomoschi patients s makrogematuriy v urologicheskikh statsionarah g. Moskvy. [Analysis of specialized medical care to patients with gross hematuria in Moscow urological hospitals]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016;(4):10–16. (In Russian)



Что такое сервис медицинских услуг



Nethealth



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



Мы в социальных сетях



www.vk.com/nethealth



www.facebook.com/nethealth.ru

Многоочечный анализ минерального состава коралловидных камней в изучении особенностей их формирования

С.А. Голованов¹, М.И. Андрюхин², А.М. Поликарпова², А.В. Сивков¹, Д.С. Меринов¹, М.Ю. Просьянников¹

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

² Медицинский институт Российского университета дружбы народов

Сведения об авторах:

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

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

Андрюхин М.И. – д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского института Российского Университета Дружбы Народов; e-mail: valeriy-andrew@mail.ru

Andryukhin M.I. – Dr. Sc., professor of the department of urology and operative nephrology with oncurology course, Medical Institute, RUDN-University; e-mail: valeriy-andrew@mail.ru

Поликарпова А.М. – аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского института Российского Университета Дружбы Народов; e-mail: any.polykarpova@gmail.com

Polikarpova A.M. – student of the department of urology and operative nephrology with oncurology course, Medical Institute, RUDN-University; e-mail: any.polykarpova@gmail.com

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

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

Меринов Д.С. – к.м.н., зав. отделом эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Merinov D.S. – PhD, Head of the Department of endourology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation

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

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

Проблема лечения коралловидных камней почек продолжает быть актуальной в урологии, поскольку они в отличие от других типов мочевых камней, обладают особым характером роста, при котором отростки конкремента постепенно заполняют внутренние полости чашечно-лоханочной системы почки, приводя, в конечном счете, к снижению функции этого органа. При коралловидном нефролитиазе хроническая болезнь почек распространена на много больше и имеет более серьезные последствия, чем считалось ранее [1]. Кроме того, оперативное лечение коралловидных камней более травматично и связано с более высокими рисками развития осложнений и повторного камнеобразования [2,3]. Минеральная основа камня составляет основную

массу камня, тогда как на долю органического матрикса приходится всего 2-3% [4]. На разломах мочевых камней часто видна неоднородность их структуры. Это может указывать на существование особенностей минерального состава в различных слоях камня, что обусловлено характерным эпитаксиальным ростом мочевого камня, когда происходит формирование одного слоя кристалла поверх слоя другого. Такой же характер роста можно предполагать и у коралловидных камней.

Однако данные по химическому составу различных слоев коралловидного камня в доступной литературе отсутствуют.

Учитывая это, целью нашей работы явилось сравнение минерального состава различных слоев и зон коралловидных камней для выяснения особенностей их формирования и роста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В НИИ урологии с 2015 по 2016 г. проводилось исследование, в котором участвовал 31 пациент с диагнозом коралловидный нефролитиаз К2-К4. 19 (61,3%) из них были женщинами, 12 (38,7%) – мужчинами, возраст пациентов варьировал от 31 до 75 лет. 24 (77,4%) пациента имели двухсторонний коралловидный нефролитиаз, 7 (22,6%) – односторонний. 26 (83,9%) пациентов имели рецидивный коралловидный нефролитиаз, а у остальных заболевание было выявлено впервые. Всем пациентам проводился посев мочи, при этом у 19 (61,3%) больных был выявлен рост микрофлоры, у 12 (38,7%) – роста выявлено не было. Всем больным была выполнена перкутанная нефролитотрипсия, фрагменты камней были взяты для проведения анализа их химического состава.

При этом анализировался состав фрагментов, взятых из разных зон одного и того же конкремента. Образцы материала отбирали из внутреннего и коркового слоев отдельно лоханочной части камня и его рогового отростка чашечной области. Анализировали минеральный состав 4-х зон каждого коралловидного камня: наружного коркового слоя отростка области чашечек (зона 1), внутреннего слоя этого отростка (зона 2); наружного коркового слоя отростка области лоханки (зона 3) и внутренней сердцевины этого отростка (зона 4). Минеральный состав мочевых конкрементов определяли методом инфракрасной спектроскопии на ИК-Фурье спектрометре Nicolet iS10 (Thermo Scientific, США). Соотношение минеральных компонентов в камне определяли с использованием библиотеки спектров мочевых камней известного состава. Для обработки данных использовали статистический пакет Statistica v 10.

Отнесение камней смешанного состава к тому или иному типу мочевых конкрементов (оксалатные, мочекислые, фосфатные [из карбонатапатита или струвита]) проводили по главному преобладающему минеральному компоненту (более 50% всей минеральной основы). Такой подход к классификации типов мочевых конкрементов является наиболее распространенным [5-7]. Среднее содержание компонентов в камне определяли с учетом минерального состава всех его 4-х зон, выбранных для анализа. Больных с коралловидными оксалатными камнями было 4 (12,9%), с уратными – 6 (19,4%), с карбонатапатитными – 13 (41,9%), со струвитными – 6 (19,4%), с цистиновыми – 1 (3,2%), с камнями из урата аммония – 1 (3,2%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа минерального состава наружных (корковых)

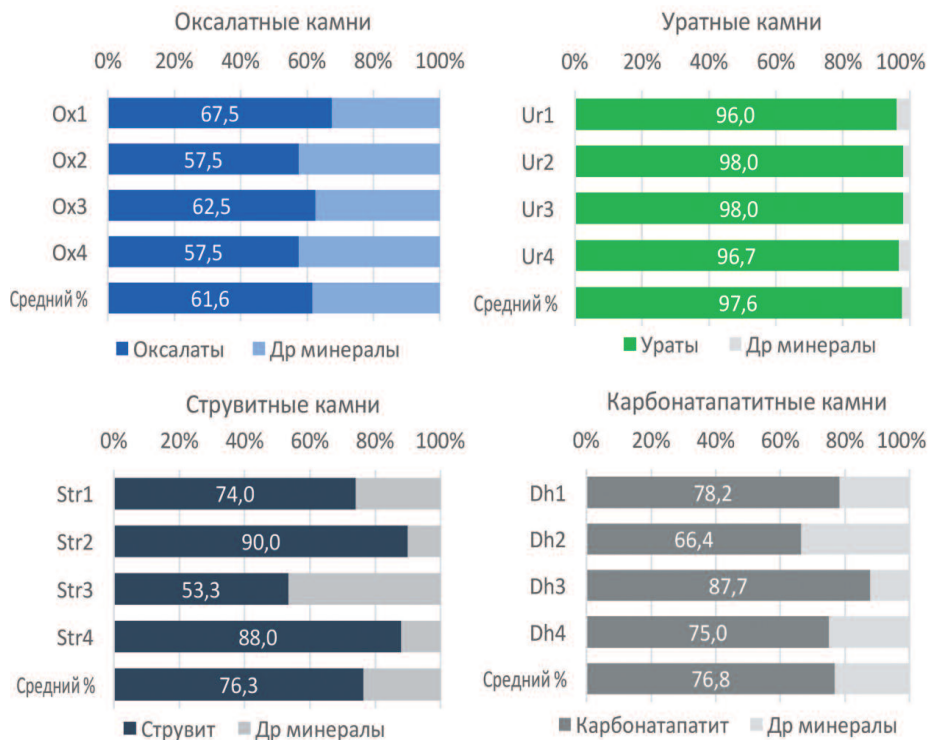


Рис. 1. Среднее содержание главного минерального компонента в 4-х зонах мочевых камней: в оксалатных камнях (Ox1-Ox4); в уратных камнях (Ur1-Ur4); в камнях из карбонатапатита (даллита) (Dh1-Dh4); в струвитных камнях (Str1-Str4)

и внутренних слоев отростков коралловидных камней, как в области лоханки, так и области чашечек, представлены на рисунке 1.

Можно заметить, что соотношение минеральных компонентов в различных зонах кораллоидных камней достаточно стабильно и в целом характеризует принадлежность конкремента к определенному метаболическому типу. Во всех случаях отнести принадлежность камня к конкретному метаболическому типу можно либо, измельчив весь камень и взяв часть образца для анализа, либо провести анализ образца любой из 4-х зон камня, выбранных для исследования. Таким образом, для диагностики метаболического типа камня, по-видимому, нецелесообразно проводить анализ минерального состава различных его зон. Общепринятым подходом является исследование химического состава либо целого камня, либо его фрагментов, после тщательного измельчения образцов, как это рекомендовано в соответствующих методиках по инфракрасному

анализу состава мочевых камней [8-11].

В отличие от других типов мочевых камней кораллоидные камни обладают уникальной формой и особым характером роста, что может проявляться различиями химического состава различных слоев и участков камня.

Как известно, мочевой камень состоит из ядра, представленного сгустком органического вещества (матрикса) либо скоплением кристаллов и их зерен, поверх которого формируется несколько слоев, состоящих из минеральных и органических веществ. Таким образом, уrolиты, имеющие ритмически-зональное строение, характеризуются чередованием слоев разного состава [12].

Было отмечено, что во внешних слоях оксалатных кораллоидных камней в зонах, относящихся к области чашечек (зона 1), происходит более активное накопление вевелитного минерального компонента, по сравнению с внутренними зонами этих камней, то есть области

чашечек (зона 2) и области лоханки (зона 4) (рис. 2).

Отчетливая тенденция к накоплению относительного содержания вевеллита наблюдается в корковой зоне лоханочной области камня [Wh3], ($40,0 \pm 14,7\%$) по сравнению с внутренними слоями этой области [Wh4], ($32,5 \pm 13,1\%$, $p=0,058$).

Однако наибольшее накопление этого минерала происходит в корковой зоне, предлежащей к области чашечек [Wh1], ($45,0 \pm 15,0\%$), по сравнению с внутренними слоями этой области [Wh2], ($35,0 \pm 11,9\%$, $p=0,092$, тенденция) и особенно – по сравнению с внутренними слоями лоханочной области [Wh4], ($32,5 \pm 13,1\%$, $p=0,015$) (рис.2).

По-видимому, накопление вевеллита в корковых слоях может являться результатом воздействия тех механизмов литогенеза, которые отвечают за особый характер роста коралловидных оксалатных камней, в частности за формирование отростков, растущих преимущественно в сторону чашечек.

В коралловидных камнях, представленных уратами, не наблюда-

лось достоверных отличий в распределении таких минеральных компонентов, как безводная мочевоая кислота (UA), и ее дигидратная форма (UAD) по наружным или внутренним слоям в областях чашечек или лоханки (рис. 2). Однако отмечено, что во внутренних слоях отростка области чашечек, в зоне 2 [Ur2] содержание уратного компонента положительно коррелирует с уровнем экскреции мочевоая кислоты (ранговый коэффициент корреляции Спирмена $r=0,9487$, $p=0,0513$), а содержание мочевоая кислоты в этой зоне имеет отрицательную корреляцию с величиной экскреции кальция ($r=-0,9487$, $p=0,0513$).

В камнях из карбонатапатита, то есть состоящих главным образом из минерала даллита [карбонатапатит фосфат, Dahllite (Dh)] подобно оксалатным камням, отчетливо прослеживается тенденция накопления карбонатапатита в поверхностных корковых слоях коралловидного камня (рис.3). Так, в области чашечек содержание карбонатапатита в наружных корковых слоях [Dh1] достигало в среднем $78,2 \pm 7,4\%$ по

сравнению с содержанием этого минерала во внутренних слоях камня той же области чашечек [Dh2], ($66,4 \pm 8,2\%$, $p=0,0182$, критерий серий Вальда-Вольфовица). Однако наиболее высокое накопление карбонатапатита отмечалось в поверхностных слоях камня области лоханки [Dh3], ($87,7 \pm 3,0\%$) в отличие от внутренних слоев камня, находящихся в лоханочной области [Dh4], ($75,0 \pm 6,0\%$, $p=0,0421$) (рис. 3).

Сравнение этих результатов с показателями экскреции некоторых метаболических факторов риска развития уролитиаза показывает, что накопление карбонатапатита в корковых слоях камня области лоханки [Dh3] имеет обратную корреляцию с показателями суточной экскреции мочевоая кислоты ($r= - 0,905$, $p=0,005$) и фосфатов ($r= - 0,764$, $p=0,046$). Полученные данные находятся в соответствии с результатами проведенных ранее исследований, в которых изучалась связь метаболических факторов и частоты формирования камней определенного метаболического типа. Было отмечено, что между степенью выраженности урикурии и частотой выявления камней из карбонатапатита существует обратная зависимость [13]. Та же обратная зависимость между частотой образования камней из карбонатапатита и фосфатурией была отмечена и в другой работе [14].

Обнаруженная зависимость роста наружных слоев коралловидных камней от экскреции с мочой некоторых продуктов обмена, способных оказывать влияние на литогенез, указывает на возможность поиска методов, препятствующих или предупреждающих рост почечных камней в виде кораллов.

В отличие от кальциевых (оксалатных и карбонатапатитных) камней, струвитные коралловидные конкременты, наоборот, склонны накапливать струвит во внутренних слоях камня, нежели в поверхностных (рис. 3). Самая низкая концентрация струвита обнаружена в кор-

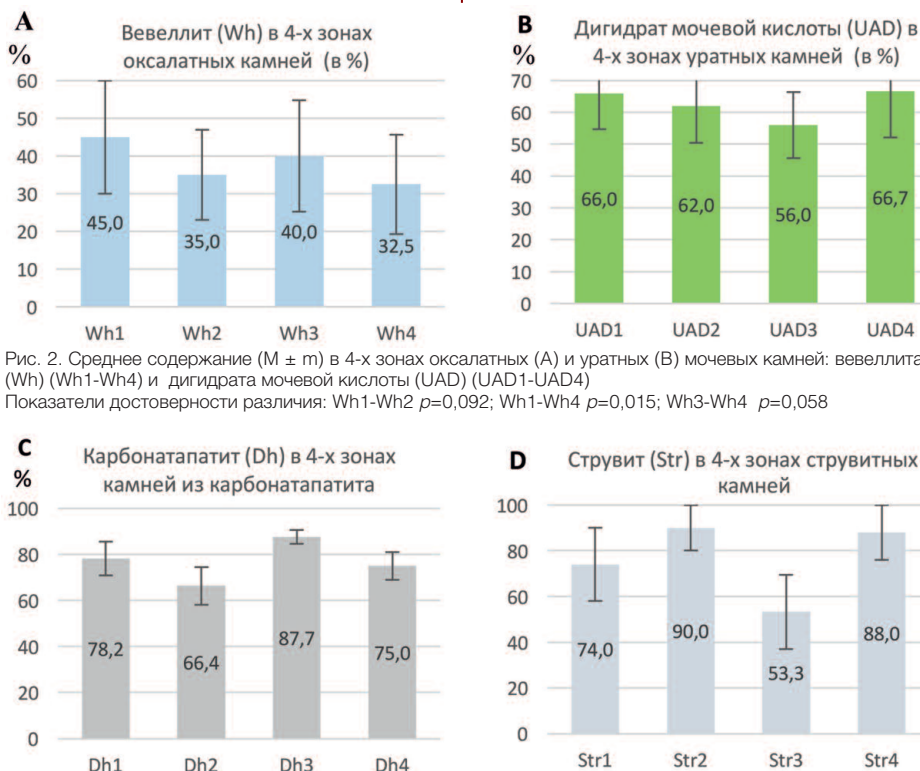


Рис. 2. Среднее содержание ($M \pm m$) в 4-х зонах оксалатных (А) и уратных (В) мочевоых камней: вевеллита (Wh) (Wh1-Wh4) и дигидрата мочевоая кислоты (UAD) (UAD1-UAD4)

Показатели достоверности различия: Wh1-Wh2 $p=0,092$; Wh1-Wh4 $p=0,015$; Wh3-Wh4 $p=0,058$

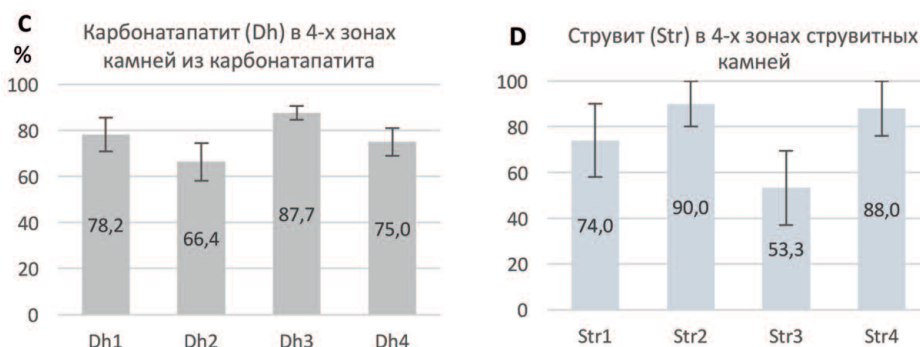


Рис. 3. Среднее содержание ($M \pm m$) в 4-х зонах карбонатапатитных (С) и струвитных (Д) мочевоых камней: карбонатапатита, (даллита, Dh) Dh1-Dh4 и струвита (Str) (Str1-Str4)

Показатели достоверности различия: Dh1-Dh2 $p=0,018$; Dh2-Dh3 $p=0,030$; Dh3-Dh4 $p=0,042$
Str2-Str3 $p=0,043$; Str3-Str4 $p=0,043$

ковых слоях лоханочной части камня [Str3] ($53,3 \pm 16,3\%$), а самая высокая – во внутренних слоях лоханочной части [Str4] ($88,0 \pm 12,0\%$, $p=0,0431$) и области чашечек [Str2] ($90,0 \pm 10,0\%$, $p=0,0431$, по критерию Вилкоксона для парных сравнений). Таким образом, содержание струвита в коре лоханочной части камня на 65-69% меньше, чем во внутренних слоях областей этого камня [Str2] и [Str4].

Обнаружено, что накопление струвита во внутренних слоях камня лоханочной области [Str4] положительно коррелирует с величиной суточной экскреции кальция ($r=0,826$, $p=0,0220$) и мочевой кислоты ($r=0,796$, $p=0,0321$). Интересно отметить, что если повышенная экскреция кальция приводит к накоплению струвита во внутренних слоях лоханочной области камня, то при этом гиперкальциурия может усиливать отложение струвита на поверхности отростка, растущего в сторону чашечек [Str1], ($r=0,9276$, $p=0,0077$). Возможно, что этими биохимическими изменениями мочи в определенной степени объясняется особая форма и быстрый рост струвитных коралловидных камней, постепенно заполняющих своей массой чашечно-лоханочную систему почки.

Хорошо известно, что главной причиной возникновения коралловидных камней и, в особенности струвитных, являются бактерии, а именно уреазопродуцирующие бактерии, такие как *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Providencia rettgeri* и *Morganella morganii*. Эти бактерии, как известно, расщепляя мочевины, приводят к повышению pH мочи выше 7,0 и образованию конкрементов из струвита. Имеются данные об участии в фосфатном литогенезе нанобактерий, которые, образуя фосфатную оболочку, могут служить

центром кристаллизации и приводить к образованию депозитов кальция фосфата в почечных лимфатических протоках и собирательных трубочках [15,16]. В зоне собирательных трубочек и нижних отделах нефрона кристаллы фосфата кальция способны индуцировать гетерогенную нуклеацию кальция оксалата с образованием в почечных сопочках «бляшек Рэндела» [15,16], служащих основой для формирования кальциевых камней. Из этого следует, что коралловидные камни инфекционного происхождения могут образовываться при участии уреазопродуцирующих бактерий и нанобактерий.

Известно, что среди пациентов с коралловидный нефролитиазом у 64,7% больных наблюдается рост микрофлоры в посевах мочи [17]. Сходные данные были получены и в настоящей работе. У 19 из 31 обследованных больных (61,3%) в посевах мочи отмечался рост микрофлоры. Эти пациенты имели преимущественно инфекционные конкременты, которые состояли из струвита и/или карбонатапатита (даллита). В бактериальном посевах мочи были обнаружены: *Klebsiella pneumoniae* (5 больных), *Escherichia coli* (4 больных), *Enterococcus faecalis* (4 больных), *Staphylococcus hemolyticus* (2 больных), *Proteus mirabilis* (2 больных), *Citrobacter freundii* (1 больной), *Corynebacterium glucuronolitycum* (1 больной). Полученные данные подтверждают тот факт, что конкременты, состоящие из струвита или карбонатапатита (даллита) имеют инфекционное происхождение. Можно полагать, что инфекция в сочетании с метаболическими нарушениями может способствовать превращению обычного камня лоханки в коралловидный конкремент в результате индуцированной микро-

флорой вторичной кристаллизации фосфатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование коралловидных камней различного минерального состава имеет свои особенности. Литогенез оксалатных камней характеризуется накоплением вевелита в корковой зоне области чашечек. Образование камней из карбонатапатита протекает сходным образом, однако минерал карбонатапатит склонен преимущественно накапливаться в поверхностных слоях камня в области лоханки, нежели в области чашечек, что коррелирует со снижением суточной экскреции мочевой кислоты и фосфатов. В уратных коралловидных камнях не отмечено различий распределения уратных компонентов в различных зонах камня. Тем не менее, выявлена положительная корреляция между накоплением уратов во внутренних слоях области чашечек и суточной экскрецией мочевой кислоты. В струвитных коралловидных камнях минерал струвит накапливается преимущественно во внутренних слоях камня, коррелируя с повышенной экскрецией кальция и мочевой кислоты, что отличает литогенез этих камней от кальций-содержащих конкрементов (оксалатных и карбонатапатитных).

Особенности литогенеза коралловидных камней, относящихся к различным метаболическим типам, указывают на необходимость особых подходов к выбору лечебных мер предупреждения роста коралловидных камней в ходе метафилактики, включая рациональную антибиотикотерапию и коррекцию имеющихся литогенных метаболических нарушений. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, коралловидный нефролитиаз, минеральный состав, формирование мочевых камней, многоточечный анализ

Key words: urolithiasis, staghorn nephrolithiasis, mineral composition, the formation of urinary stones, multipoint analysis.

Резюме:

Введение. Коралловидные камни почек обладают особым характером роста, при котором отростки конкремента постепенно заполняют внутреннюю полость чашечно-лоханочной системы почки, что приводит, в конечном счете, к снижению функции этого органа. Подобно другим мочевым камням коралловидные камни характеризуются эпитаксиальным ростом, при котором один кристаллический слой формируется поверх другого. Изучение метаболических основ литогенеза этих камней может иметь важное значение для поиска новых методов противорецидивного лечения.

Цель. Сравнительный анализ минерального состава различных слоев и зон коралловидных камней для выяснения особенностей их формирования и роста.

Материал и методы. Исследован состав минерального компонента в 4-х зонах коралловидных камней у 31 пациента с диагнозом коралловидный нефролитиаз K2-K4 (19 женщин и 12 мужчин, возраст 31 – 75 лет). У 24 (77,4%) пациентов диагностирован двухсторонний коралловидный нефролитиаз, у 7 (22,6%) – односторонний. Рецидивный коралловидный нефролитиаз отмечен у 26 пациентов (83,9%), у 19 (61,3%) пациентов выявлен рост микрофлоры.

Результаты и обсуждение. Коралловидные оксалатные камни были выявлены у 4 пациентов (12,9%), уратные – у 6 (19,4%), карбонатапатитные – у 13 (41,9%), струвитные – у 6 (19,4%). Цистиновый камень был обнаружен у 1 пациента (3,2%), камень из урата аммония – у 1 больного (3,2%).

Наибольшее накопление вевеллита происходит в корковой зоне, предлежащей к области чашечек ($45,0 \pm 15,0\%$), по сравнению с внутренними слоями этой области ($35,0 \pm 11,9\%$, $p=0,092$, тенденция) и особенно по сравнению с внутренними слоями лоханочной области ($32,5 \pm 13,1\%$, $p=0,015$). Можно полагать, что накопление вевеллита в корковых слоях, по сравнению с внутренними слоями является результатом воздействия механизмов литогенеза, ответственных за особый характер роста коралловидных оксалатных камней, в частности за формирование отростков, растущих преимущественно в сторону чашечек.

В коралловидных уратных камнях, не наблюдалось достоверных отличий в распределении безводной мочевой кислоты и ее дигидратной формы по наружным или внутренним слоям в областях чашечек или лоханки. Однако отмечено, что во внутренних слоях отростка области чашечек, содержание уратного компонента положительно коррелирует с уровнем экскреции мочевой кислоты (ранговый коэффициент корреляции Спирмена $r=0,9487$, $p=0,0513$), а содержание мочевой кислоты в этой зоне имеет отрицательную корреляцию с величиной экскреции кальция ($r=-0,9487$, $p=0,0513$). Это указывает на зависимость формирования внутренних слоев отростка уратного коралловидного камня, растущего в область чашечек, от интенсивности экскреции некоторых метаболических литогенных факторов.

В камнях из карбонатапатита, подобно оксалатным камням, отчетливо прослеживается тенденция накопления карбонатапатита в поверхностных корковых слоях коралловидного камня, но более выраженная – в лоханочной области камня. Содержание карбонатапатита в наружных корковых слоях области чашечек было выше, чем во внутренних слоях камня этой же области камня ($78,2 \pm 7,4\%$ vs. $66,4 \pm 8,2\%$, $p=0,0182$). Однако в отличие от внутренних слоев лоханочной области камня, ($75,0 \pm 6,0\%$) наиболее высокое накопление карбонатапатита отмечалось в поверхностных слоях камня этой области ($87,7 \pm 3,0\%$, $p=0,0421$), что имеет обратную корреляцию с показателями суточной экскреции мочевой кислоты ($r=-0,905$, $p=0,005$) и фосфатов ($r=-0,764$, $p=0,046$).

В отличие от кальциевых (оксалатных и карбонатапатитных) камней, струвитные коралловидные конкременты, наоборот, склонны накапливать струвит во внутренних слоях камня, нежели в поверхностных. Содержание струвита в коре лоханочной части камня ($53,3 \pm 16,3\%$) на 65-69% меньше ($p=0,0431$), чем во внутренних слоях областей этого камня. Накопление струвита во внутренних слоях камня лоханочной области положительно коррелирует с величиной суточной экскреции мочевой кислоты ($r=0,796$, $p=0,0321$) и кальция ($r=0,826$, $p=0,0220$). Однако гиперкальциурия, по-видимому, способна усиливать отложение струвита на поверхности отростка, растущего в сторону чашечек, ($r=0,9276$, $p=0,0077$).

Заключение. Формирование коралловидных камней различных ме-

Summary:**Multipoint analysis of the mineral composition of staghorn stones in the study of the characteristics of their formation**

S.A. Golovanov, M.I. Andryukhin, A.M. Polikarpova, A.V. Sivkov, D.S. Merinov, M.Yu. Prosyannikov

Introduction. Staghorn stones have a special growth pattern, in which the processes of the calculus gradually fill the internal cavities of the calyceal system of the kidney, which ultimately leads to a decrease in the function of this organ. Like other urinary stones, staghorn stones are characterized by epitaxial growth, in which one crystal layer is formed on top of the other one. The study of the metabolic bases of lithogenesis of these stones can be important for the search for new methods of antirecurrent treatment.

Aim. The purpose of this work was a comparative analysis of the mineral composition of various layers and zones of coral stones for elucidating the features of their formation and growth.

Materials and methods. To study the composition of the mineral component in 4 areas of Staghorn stones in 31 patients diagnosed with Staghorn nephrolithiasis K2-K4 (19 women and 12 men, age 31 – 75 years). 24 (77,4%) patients diagnosed with bilateral Staghorn nephrolithiasis, 7 (22,6%) – unilateral. Recurrent Staghorn nephrolithiasis was observed in 26 patients (83,9%), 19 patients (61,3%) patients revealed growth of microorganisms.

Results and discussion. Staghorn oxalate stones were identified in 4 patients (12.9 per cent), urinary stones – in 6 (19.4%), carbonatite – in 13 (41.9%), struvite – in 6 (19.4%). Cystine stone was found in 1 patient (3.2%), the stone index of urate of ammonium in 1 patient (3.2%).

The greatest accumulation of wavelite occurs in the cortical area, predlating to the area of the cups, ($45,0 \pm 15,0\%$), compared to the inner layers of this area ($35,0 \pm 11,9\%$, $p=0,092$, trend), and especially compared to the inner layers of the renal pelvis region, ($32,5 \pm 13,1\%$, $p=0,015$). It can be assumed that the accumulation of wavelite in the cortical layers compared to inner layers is a result of mechanisms of lithogenesis, responsible for the special nature of the growth of Staghorn calcium oxalate stones, in particular for the formation of shoots growing primarily in side of cups.

In Staghorn uric acid stones, was not observed significant differences in the distribution of anhydrous uric acid and its dihydrate forms at the outer or inner layers in areas of the cups or pelvis. Noted, however, that in the inner layers of bone region of the cups, the contents of the urate component is positively correlated with the level of excretion of uric acid (rank correlation coefficient $r=0,9487$, $p=0,0513$), and the content of uric acid in this area has a negative correlation with lead-the reason excretion of calcium ($r=-0,9487$, $p=0,0513$). This indicates a dependence of the formation of the inner layers of the Appendix urate stone Staghorn, growing in the area of the bowlcheck the intensity of the excretion of certain metabolic lithogenic factors.

The stones carbonatite, like calcium oxalate stones, one can clearly see a trend of accumulation of carbonatite in the superficial cortical layers of Staghorn stone, but more pronounced in the renal pelvis area of the stone. The contents of carbonatite in the outer cortical layers of the area of the cups was higher than in the inner layers of stone of the same field stone ($78,2 \pm 7,4\%$ vs. $66,4 \pm 8,2\%$, $p=0,0182$). However, in contrast to the inner layers of the renal pelvis region of the stone, ($75,0 \pm 6,0\%$), the highest accumulation of carbonatite-TA was observed in the surface layers of stone of this region ($87,7 \pm 3,0\%$, $p=0,0421$), which has an inverse correlation with the indices of daily excretion of uric acid ($r=-0,905$, $p=0,005$) and phosphate ($r=-0,764$, $p=0,046$).

Unlike calcium (oxalate and carbonatitic) stones struvite coallowedly concretions, on the contrary, tend to accumulate struvite in the inner layers of the stone, rather than in the surface. The content of struvite in the cortex renal pelvis of the stone ($53,3 \pm 16,3\%$) at 65-69% less ($p=0,0431$) than in the inner layers of the areas of this stone. Accumulation of struvite in the inner layers of stones of the renal pelvis region is positively correlated with the amount of daily excretion of uric acid ($r=0,796$, $p=0,0321$) and calcium ($r=0,826$; $p=0,0220$). However, hypercalciuria apparently is able to enhance the deposition of struvite on the surface of the bone, growing in the direction of cups ($r=0,9276$, $p=0,0077$).

таблических типов имеет свои особенности, проявляющиеся отличиями минерального состава в различных зонах и слоях камня. В определенной степени это зависит от интенсивности экскреции литогенных веществ и наличия мочевого инфекции. Обнаруженные особенности литогенеза коралловидных камней различного минерального состава указывают на необходимость особых подходов к выбору лечебных мер предупреждения роста коралловидных камней в ходе метафилактики, включая рациональную антибиотикотерапию и коррекцию имеющихся литогенных метаболических нарушений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conclusion. The formation of Staghorn stones of various metabolic composition has its own characteristics, manifested by differences in mineral composition in different zones and layers of the stone. To a certain extent it depends on the intensity of excretion of the lithogenic substances and the presence of a urinary infection. The peculiarities of lithogenesis of the coralliform stones of different mineral composition indicate the need for a special approach to the choice of therapeutic measures to prevent the growth of Staghorn stones in the course of urolithiasis, including rational antibiotic therapy and correction of existing lithogenic metabolic disorders.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Хасигов А.В., Белоусов И.И., Коган М.И. Оценка резервов почечных функций при чрескожной нефролитотомии коралловидного нефролитиаза. *Урология* 2012;(6):70-73
- Акилов Ф.А., Мухтаров Ш.Т., Гиасов Ш.И., Насыров Ф.Р., Мирхамидов Д.Х.. Интраоперационные осложнения эндоскопического удаления камней из верхних мочевыводящих путей. *Урология* 2013;(2):79-82.
- Ganpule AP, Vijayakumar M, Malpani A, Desai MR. Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) a critical review. *Int J Sur* 2016;36(Pt D):660-664; DOI:10.1016/j.ijssu.2016.11.028.
- Маждракова Г., Попова Н. Болезни почек. *Медицина и физкультура*. София, 1980. 805 с.
- Rendina D, De Filippo G, De Pascale F, Zampa G, Muscariello R, De Palma D, et al. The changing profile of patients with calcium nephrolithiasis and the ascendancy of overweight and obesity: a comparison of two patient series observed 25 years apart. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(Suppl 4):iv146-51. doi: 10.1093/ndt/gft076.
- Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol* 2013;20(2):208-13. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x.
- Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006;34(3):193-9. Epub 2006 Feb 11. doi: 10.1007/s00240-006-0042-8
- Hesse A, Schneider H.-J., Hienzsch E. Die infrarotspektroskopische Harnsteinanalyse. *Dtsch Med Wochenschr* 1972;97:1694-1701.
- Hesse A, Molt K. The technique of analysis of urinary calculi by infrared spectroscopy (in German). *J Clin Chem Clin Biochem* 1982;20:861-73.
- Hesse A, Kruse R, Geilenkeuser WJ, Schmidt M. Quality control in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980-2001). *Clin Chem Lab Med* 2005;43(3):298-303.
- Abdel-Halim RE, Abdel-Halim MR. A review of urinary stone analysis techniques. *Saudi Med J* 2006;27(10):1462-7
- Полиенко А.К. Минеральный состав, морфология и структура уrolитов. Дисс. докт. геолого-минеральных наук, Томск; 2014. URL: <http://www.lib.tpu.ru/fulltext/a/2014/01.pdf>
- Голованов С.А., Сивков А.В., Дрожжева В.В., Анохин Н.В. – Метаболические факторы риска и формирование мочевого камней. Исследование I: влияние кальциурии и урикурии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(1):52-57.
- Голованов С.А., Сивков А.В., Дрожжева В.В., Анохин Н.В. – Метаболические факторы риска и формирование мочевого камней. Исследование II: влияние фосфатурии и магнийурии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(2):40-46.
- Letavernier E, Vandermeersch S, Traxer O, Tligui M, Baud L, Ronco P, et al. Demographics and Characterization of 10,282 Randall Plaque-Related Kidney Stones. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(10): 566. doi: 10.1097/MD.0000000000000566.
- Singh VK, Rai PK. Kidney stone analysis techniques and the role of major and trace elements on their pathogenesis: a review. *Biophys Rev* 2014; 6(3-4): 291-310. doi: 10.1007/s12551-014-0144-4.
- Ma K, Huang XB, Xu QQ, Li JX, Xiong LL. Infrared spectrophotometry for crystalline composition of staghorn calculi. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010;90(44):3150-2

REFERENCES (1, 2, 4, 12-14)

- Hasigov A.V., Belousov I.I., Kogan M.I. Otsenka rezervov pochechnykh funktsiy pri chreskozhoynoy nefrolitotomii korallovidnogo nefrolitiaz. [Estimation of renal function reserve in percutaneous nephrolithotomy of coral nephrolithiasis] *Urologiya* 2012;(6):70-73. (In Russian)
- Akilov F.A., Muhtarov Sh.T., Giyasov Sh.I., Nasyirov F.R., Mirhamidov D.H. Intraoperatsionnye oslozhneniya endoskopicheskogo udaleniya kamney iz verhnih mochevyvodyaschih putey. [Intraoperative complications of endoscopic removal of stones from the upper urinary tract]. *Urologiya* 2013;(2):79-82. (In Russian)
- Mazhdraikova G., Popova N. Bolezni pochek. [Kidney diseases]. *Meditsina i fizkultura*. Sofiya, 1980. 805 p. (In Russian)
- Polienko A.K. Mineralnyi sostav, morfologiya i struktura urolitov. [Mineral composition, morphology and structure of uroliths]. Diss. dokt. geologo-mineralnykh nauk, Tomsk; 2014 available from: <http://www.lib.tpu.ru/fulltext/a/2014/01.pdf> (In Russian)
- Golovanov S.A., Sivkov A.V., Drozhzheva V.V., Anokhin N.V. – Metabolicheskie faktory riska i formirovanie mochevykh kamney. Issledovanie I: vliyanie kaltsiyurii i urikurii. [Metabolic risk factors and urinary stone formation. The first study: role of calciuria and uricuria]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2017;(1):52-57. (In Russian)
- Golovanov S.A., Sivkov A.V., Drozhzheva V.V., Anokhin N.V. – Metabolicheskie faktory riska i formirovanie mochevykh kamney. Issledovanie II: vliyanie fosfaturii i magniyurii. [Metabolic risk factors and formation of urinary stones. Study II: effects of phosphaturia and magnesium]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2017;(2):40-46. (In Russian)

Динамика клинического течения камней проксимального отдела мочеточника и эффективность силодозина как камнеизгоняющей терапии после дистанционной ударно-волновой литотрипсии

И.И. Белоусов¹, Яссине Акеф Мааруф^{1,2}, М.И. Коган¹

¹ Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² NMC Specialty Hospital. Дубаи, Объединенные Арабские Эмираты

Сведения об авторах:

Белоусов И. И. – д.м.н., доцент, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии андрологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации; e-mail: belrost_dept@mail.ru

Belousov I.I. – Dr. Sc., professor of Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric urology-andrology of Faculty of Advanced Training and Staff Retraining, Rostov State Medical University; e-mail: belrost_dept@mail.ru

Яссине А.М. – аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии андрологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации. Врач-уролог медицинского центра "NMC Specialty Hospital". Дубаи, Объединенные Арабские Эмираты

Yassine A.M. – graduate student of Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric urology-andrology of Faculty of Advanced Training and Staff Retraining, Rostov State Medical University. Doctor-urologist of the medical center "NMC Specialty Hospital". Dubai, United Arab Emirates

Коган М.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации. Заслуженный деятель науки РФ

Kogan M. I. – Dr. Sc., professor, head of Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric urology-andrology of Faculty of Advanced Training and Staff Retraining, Rostov State Medical University

Результаты рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что альфа-блокаторы (АБ) способствуют облегчению самостоятельного отхождения камней мочеточника размером более 5 мм независимо от их локализации [1-4]. В то же время считается, что почти все мелкие камни мочеточника (менее 5 мм) могут легко отойти самостоятельно без медикаментозной поддержки и именно в этой группе больных польза от применения АБ сомнительна или минимальна [5]. В нескольких систематических обзорах и метаанализах, в том числе Т. Campshroer и соавт. и J.M. Hollingsworth и соавт. было установлено, что шанс отхождения камней при лечении АБ повышается на 48 – 54% по сравнению с контролем [6,7].

Вместе с тем хорошо известно крупное рандомизированное контролируемое методологически строгое по дизайну исследование, выполненное

в Великобритании R. Pickard и соавт. на 1136 пациентах, поставившее под сомнение концепцию камнеизгоняющей лекарственной терапии с помощью АБ [8]. Однако последовавший за этим метаанализ указал на причины расхождения результатов и, опираясь на результаты 55 хорошо спланированных исследований, подтвердил, что АБ, конечно, помогают не всем пациентам, но они эффективны для лечения больных с камнями размером более 5 мм [7].

По данным нескольких метаанализов весьма важная роль придается применению АБ и после дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) с целью ускорения самостоятельного отхождения камней и снижения необходимости в анальгетиках [9-11]. Практически все селективные АБ были изучены с целью литокинетической терапии после ДУВЛ [12,13], но большинство исследований все же было проведено с тамсулозином [2,14,15]. При этом речь шла о применении АБ непосредственно сразу

после ДУВЛ. Кроме того, в большей части исследований анализировались исключительно результаты терапии камней дистального отдела мочеточника [11,16,17].

Вместе с тем клиническая практика показала, что ДУВЛ наиболее целесообразна при камнях проксимального отдела мочеточника [18-20]. Поэтому важно определить значимость терапии АБ после ДУВЛ именно при такой локализации камней. Более того, остается неопределенной целесообразность использования АБ при клинически «скрытых» остаточных камнях мочеточника после ДУВЛ. Не установлена и эффективность суперселективного АБ силодозина с целью литокинетической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ДУВЛ выполнена 34 пациентам с рентген-позитивными камнями проксимального отдела мочеточника. Лечение проведено в урологическом отделении NMC Spe-

cialty Hospital (Дубай, Объединенные Арабские Эмираты) при помощи урологической системы Modularis (Siemens), функционирующей на электромагнитном принципе генерации ударных волн. Для локализации конкрементов использовали как рентгеновскую (SIREMOBIL Iso C, Siemens), так и ультразвуковую (G20, Siemens) системы визуализации. Применяли от одного до трех сеансов ДУВЛ с последующим наблюдением за пациентом. Окончательную оценку эффективности ДУВЛ осуществляли через 90 дней. Мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов мочевой системы в нативном режиме производили в каждом случае для определения уровня калькулезной обструкции, размера и плотности камня перед ДУВЛ и через три месяца после ее проведения.

По результатам последнего МСКТ 19 пациентам была проведена медикаментозная терапия Силодозинем в дозе 8 мг 1 раз в сутки ежедневно утром на протяжении 14 суток.

Клиническая характеристика пациентов и камней представлена в таблице 1.

Статистический анализ результатов исследований проведен непараметрическими методами с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft 10). Распределение показателей представлено в виде медианы (Me), первого (LQ) и третьего (UQ) квартилей, указаны минимальные и максимальные параметры величин (в тексте представлено как Me [LQ; UQ], мин - макс). Статистическую значимость различий признаков между двумя зависимыми переменными определяли W-тестом Вилкоксона, между

независимыми переменными оценивали с помощью U-теста Манна-Уитни. Корреляционные связи признаков рассчитывали методом ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Самостоятельное отхождение камней из проксимального отдела мочеточника после ДУВЛ произошло у 15 (44,1%) пациентов в течение 12,0 [7,5; 16,0] дней. Эти пациенты от тех, что вошли в исследование, отличались более молодым возрастом (34 против 38 лет), более высокой частотой рецидивов мочекаменной болезни (МКБ) (46,7 против 42,1%) и более высокой долей среди них «камневыделителей» (40,0 против 21,1%), меньшей

Таблица 1. Характеристика пациентов и камней

Параметры	Все пациенты (n=34)	Пациенты с самостоятельным отхождением камней (n=15)	Пациенты с отсутствием эффекта от ДУВЛ (n=19)	Пациенты с отхождением резидуальных камней на фоне Силодозина (n=13)	Пациенты без эффекта после приема Силодозина (n=6)
Пол (мужчины / женщины)	79,4% / 20,6%	73,3% / 26,7%	84,2% / 15,8%	92,3% / 7,7%	66,7% / 33,3%
Возраст, лет	36,5 [28,0; 45,0] 24 - 52	34,0 [27,0; 47,0] 24 - 49	38,0 [28,0; 45,0] 28 - 52	38,0 [34,0; 42,0] 28 - 52	35,0 [28,0; 46,0] 28 - 47
Камень справа / слева	47,1% / 52,9%	26,7% / 73,3%	63,2% / 36,8%	69,2% / 30,8%	50,0% / 50,0%
Частота рецидива МКБ	44,1%	46,7%	42,1%	46,2%	33,3%
Частота «камневыделителей»	29,4%	40,0%	21,1%	30,8%	0%
Длительность текущего эпизода МКБ до ДУВЛ, дни	21,0 [15,0; 30,0] 5 - 120	21,0 [16,0; 30,0] 5 - 120	21,0 [10,0; 30,0] 5 - 90	21,0 [10,0; 30,0] 5 - 90	24,5 [15,0; 28,0] 7 - 30
Частота дилатации ВМП	82,4%	80,0%	84,2%	92,3%	66,7%
Частота хронической ИМП	26,5%	13,3%	36,8%	38,5%	33,3%
Частота боли до ДУВЛ	85,3%	100,0%	73,7%	69,2%	83,3%
Боль: постоянная / периодическая до ДУВЛ	27,6% / 72,4%	13,3% / 86,7%	31,6% / 68,4%	55,5% / 44,5%	20,0% / 80,0%
Интенсивность боли по ВАШ до ДУВЛ, баллы	4,0 [3,0; 6,0] 1 - 8	4,0 [3,0; 5,0] 2 - 8	5,0 [4,0; 6,0] 1 - 8	6,0 [5,0; 7,0] 3 - 8	4,0 [3,0; 4,0] 1 - 6
Размер камня до ДУВЛ, мм	12,0 [10,0; 16,0] 7 - 24	11,0 [9,5; 13,0] 7 - 22	14,0 [11,0; 18,0] 8 - 24	11,0 [11,0; 17,0] 8 - 24	17,0 [14,0; 19,0] 10 - 23
Размер камня менее 10 мм	8,0 [8,0; 10,0] 8 - 10	7,5 [7,3; 7,8] 7 - 8	8,0 [8,0; 8,0] 8 - 8	8,0 [8,0; 8,0] 8 - 8	-
Частота камней менее 10 мм	14,7%	13,3%	5,2%	7,7%	0%
Размер камня от 10 до 15 мм	11,0 [10,0; 13,0] 7 - 15	11,0 [10,0; 13,0] 7 - 15	11,0 [11,0; 11,0] 10 - 14	11,0 [11,0; 11,0] 10 - 14	12,0 [11,0; 13,0] 10 - 14
Частота камней от 10 до 15 мм	55,9%	80,0%	47,4%	53,8%	33,3%
Размер камня более 15 мм	18,5 [17,0; 22,0] 16 - 24	22,0 [22,0; 22,0] 22 - 22	18,0 [17,0; 22,0] 16 - 24	18,0 [17,0; 22,0] 16 - 24	18,5 [17,5; 20,0] 16 - 23
Частота камней более 15 мм	29,4%	6,7%	47,4%	38,5%	66,7%
Плотность камня до ДУВЛ, Ед НУ	790,0 [460,0; 1000,0] 3241 - 1520	980,0 [798,0; 1158,0] 558 - 1687	1146,0 [896,0; 1270,0] 629 - 1520	1008,0 [896,0; 1150,0] 682 - 1380	1275,0 [1180,0; 1420,0] 629,0 - 1520

Примечание: ВМП – верхние мочевые пути, ИМП – инфекция мочевых путей, Ед НУ - единицы Хаунсфилда

частотой инфекции мочеполовых путей (ИМП) (13,3 против 36,8%), но более высокой частотой почечных коликов (100,0 против 73,7%). Камни в этой подгруппе пациентов отличались от камней исходной группы меньшими размерами малых (<10 мм) камней (7,5 [7,3; 7,8] против 8,0 [8,0; 10,0] мм), более низкой частотой камней >15 мм (6,7 против 29,4%), но в то же время камни имели большую плотность в сравнении с медианой исходной плотности (980,0 [798,0; 1158,0] против 790,0 [460,0; 1000,0] ед. НУ). Все межгрупповые различия достоверны ($p < 0,05$).

К концу третьего месяца наблюдения после ДУВЛ судьба камней у 19 больных оставалась неизвестной, не было замечено отхождения камней, не было повторов почечной колики, хотя время от времени 47,4% пациентов испытывали поясничные боли. Контрольные МСКТ у всех 19 больных обнаружили “скрытые”, т.е. резидуальные камни мочеоточника.

Пациенты с неотшедшими камнями в течение трех месяцев после ДУВЛ достоверно отличались от пациентов с отошедшими кам-

нями большим возрастом (38,0 [28,0; 45,0] против 34,0 [27,0; 47,0] лет), преимущественно правосторонней локализацией камней (63,2 против 26,7%), вдвое меньшей долей “камневыделителей” (21,1 против 40,0%), большей частотой ИМП (36,8 против 13,3%), большей интенсивностью боли (5,0 [4,0; 6,0] против 4,0 [3,0; 5,0] баллов), достоверно большими размерами камня (14,0 [11,0; 18,0] против 11,0 [9,5; 13,0] мм), в том числе более высокой частотой камней > 15 мм (47,4 против 6,7%) и большей плотностью камня (1146,0 [896,0; 1270,0] против 980,0 [798,0; 1158,0] ед. НУ).

Применение силодозина у 19 больных привело к отхождению камней в течение 8,0 [6,0; 11,0] дней у 13 (68,4%) больных. Среди этих больных доминировали мужчины, имеющие в 92,3% случаев выраженную дилатацию верхних мочевых путей (ВМП), более частую ИМП, чем в исходной группе и испытывавшие наиболее высокий уровень боли до ДУВЛ.

Характеристика камней через 3 месяца после ДУВЛ, отошедших и неотшедших на фоне терапии силодозином, представлена в таблице 2.

Исходные медианы размеров камней в двух подгруппах достоверно не различаются, хотя неотшедшие камни крупнее отошедших. Размеры камней в 2-х подгруппах через 3 месяца после ДУВЛ различаются достоверно ($p = 0,006$). Имеются и статистически значимые различия в плотности камней как до ДУВЛ, так и через три месяца после неё. Таким образом, камни, отошедшие после терапии АБ, имеют значительно меньшие размеры и меньшую плотность, чем камни неотшедшие.

Нами установлено, что пациенты с отошедшими камнями после ДУВЛ и АБ и сами камни имеют достоверные сильные и очень сильные коррелятивные связи по следующим параметрам:

1. Возраст пациента – количество дней до отхождения камня после терапии АБ ($r = - 0,585$);
2. Длительность заболевания МКБ до ДУВЛ – количество эпизодов МКБ ($r = 0,864$);
3. Длительность заболевания МКБ до ДУВЛ – частота камней размером > 15 мм ($r = 0,700$);
4. Длительность заболевания

Таблица 2. Характеристика камней через 3 месяца после ДУВЛ, отошедших и неотшедших на фоне терапии силодозином

Параметры	Пациенты с отсутствием эффекта от ДУВЛ (n – 19)	Пациенты с отхождением резидуальных камней на фоне Силодозина (n – 13)	Пациенты без эффекта после приема Силодозина (n – 6)	U-критерий Манна-Уитни, p	W-критерий Вилкоксона, p	W-критерий Вилкоксона, p	W-критерий Вилкоксона, p
Подгруппы	1	2	3	1-2 / 1-3 / 2-3	1	2	3
Возраст, лет	38,0 [28,0; 45,0] 28 – 52	38,0 [34,0; 42,0] 28 – 52	35,0 [28,0; 46,0] 28 – 47	0,91 / 0,88 / 0,83	–	–	–
Длительность текущего эпизода МКБ до ДУВЛ, дни	21,0 [10,0; 30,0] 5 – 90	21,0 [10,0; 30,0] 5 – 90	24,5 [15,0; 28,0] 7 – 30	0,97 / 0,98 / 0,97	–	–	–
Интенсивность боли по ВАШ до ДУВЛ, баллы	5,0 [4,0; 6,0] 1 – 8	6,0 [5,0; 7,0] 3 – 8	4,0 [3,0; 4,0] 1 – 6	0,40 / 0,22 / 0,04	–	–	–
Размер камня до ДУВЛ, мм	14,0 [11,0; 18,0] 8 – 24	11,0 [11,0; 17,0] 8 – 24	17,0 [14,0; 19,0] 10 – 23	0,65 / 0,48 / 0,32	–	–	–
Размер камня менее 10 мм	8,0 [8,0; 8,0] 8 – 8	8,0 [8,0; 8,0] 8 – 8	–	–	–	–	–
Размер камня от 10 до 15 мм	11,0 [11,0; 11,0] 10 – 14	11,0 [11,0; 11,0] 10 – 14	12,0 [11,0; 13,0] 10 – 14	1,00 / 1,00 / 1,00	–	–	–
Размер камня более 15 мм	18,0 [17,0; 22,0] 16 – 24	18,0 [17,0; 22,0] 16 – 24	18,5 [17,5; 20,0] 16 – 23	1,00 / 1,00 / 1,00	–	–	–
Размер камня через 3 месяца после ДУВЛ	7,0 [6,0; 13,0] 4 – 16	6,0 [6,0; 7,0] 4 – 8	14,5 [11,5; 16,0] 10 – 16	0,21 / 0,08 / 0,01	0,00	0,02	0,11
Плотность камня до ДУВЛ, Ед НУ	1146,0 [896,0; 1270,0] 629 – 1520	1008 [896; 1150] 682 – 1380	1275 [1180; 1420] 629 – 1520	0,40 / 0,18 / 0,05	–	–	–
Плотность камня через 3 месяца после ДУВЛ	790,0 [460,0; 1000,0] 324 – 1520	500,0 [460,0; 830,0] 324 – 900	1115,0 [1000,0; 1300,0] 480 – 1520	0,24 / 0,04 / 0,01	0,00	0,00	0,04

МКБ до ДУВЛ – размер камня через три месяца после ДУВЛ ($r = -0,661$);

5. Количество эпизодов МКБ до ДУВЛ – размер камня через три месяца после ДУВЛ ($r = -0,505$);

6. Длительность течения текущего эпизода МКБ до ДУВЛ – сила боли ($r = -0,920$);

7. Длительность течения текущего эпизода МКБ до ДУВЛ – плотность камня до ДУВЛ ($r = -0,617$);

8. Размер камня до ДУВЛ – размер камня после ДУВЛ ($r = 0,864$);

9. Размер камня до ДУВЛ – количество дней лечения АБ с отхождением камня ($r = 0,925$);

10. Плотность камня до ДУВЛ – размер и плотность камня через 3 месяца после ДУВЛ ($r = 0,767$ и $0,572$ соответственно).

Среди пациентов с камнями, не отошедших после терапии АБ, обнаруживаются статистически значимые очень сильные и высокие позитивные коррелятивные связи:

1. Длительность заболевания МКБ до ДУВЛ – количество эпизодов МКБ до ДУВЛ ($r = 0,853$);

2. Сила боли до ДУВЛ – размер камня до ДУВЛ ($r = 0,975$);

3. Плотность камня до ДУВЛ – плотность камня через 3 месяца после ДУВЛ ($r = 0,829$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Важнейший результат настоящего исследования заключается в том, что использование экспульсивной терапии с силодозином при “скрытых” резидуальных камнях через три месяца после ДУВЛ камней проксимального отдела мочеточника способствует спонтанному, т.е. без инвазии, отхождению их у 68,4% больных в течение 14 дней терапии. Таким образом, можно с уверенностью предположить, что 3-х месячное пребывание камней в мочеточнике у большинства больных не сопровождается развитием обструкции в зоне камня. Конечно, следует обратить внимание на то, что ДУВЛ привела к уменьшению размеров и плотности камней. При

этом все камни из проксимального отдела мигрировали в средний (23,1%) и дистальный (76,9%) отделы мочеточника. Так или иначе, но инвазивное лечение в виде уретероскопии было применено только в случаях, когда экспульсивная терапия не дала эффекта.

Наши данные по эффективности экспульсивной терапии АБ подтверждают результаты исследования J.S. Furuk и соавт., доказавших, что именно у больных с размерами камней 5-10 мм имеется целесообразность использования АБ [21]. При этом мы полагаем, что отошедшие камни размерами 14,5 [11,5; 16,0] мм следовало бы изначально подвергать уретероскопии без использования экспульсивной терапии. Что касается выбора АБ для такой терапии, то подавляющее большинство исследований были проведены с тамсулозином [22-24], с использованием силодозина имеются лишь единичные работы [25-27], показавшие более высокую частоту отхождения камней мочеточника по сравнению с плацебо.

Как известно, эффекты АБ при экспульсивной терапии связаны с расслаблением гладких мышц мочеточника в результате соединения АБ с α -адренергическими рецепторами в области камня. Хотя указанные рецепторы в основном сконцентрированы в дистальном отделе мочеточника [28], рядом других исследователей показано, что они присутствуют по всей длине мочеточника [29,30].

Итак, использованный в нашем исследовании силодозин, оказывая свое действие по всей протяженности мочеточника, может быть применен и при камнях среднего отдела мочеточника. Таким образом, наше исследование показывает, что при клинически “скрытых” резидуальных камнях мочеточника после ДУВЛ немедленное применение уретероскопии может оказаться чрезмерной реакцией, так как попытка применения АБ в значительной части случаев при камнях 5-10 мм приведет к спонтанному отхожде-

нию камня и позволит избежать хирургического удаления и связанных с ним рисков.

Наши данные по использованию ДУВЛ при камнях проксимального отдела мочеточника позволяют предположить, что факторы, связанные с состоянием пациента, могут влиять на эффекты ДУВЛ и литокинетической терапии. Так, чем старше возраст пациента, тем быстрее происходит спонтанное отхождение камней после старта терапии АБ. Чем дольше страдает пациент МКБ до применения ДУВЛ и чем больше у него было эпизодов почечных колик, тем меньше у него размер камня через три месяца после ДУВЛ. Чем дольше текущий эпизод камня мочеточника, тем слабее боль. В то же время сила боли прямо коррелирует с размером камня. Прямая корреляция имеется между исходными размерами камней и размером камня после ДУВЛ, а также со сроками отхождения камня при терапии АБ.

Кроме того, на наш взгляд, могут иметь значения для результатов ДУВЛ и терапии АБ такие факторы, как пол, этническое происхождение пациента, его интересы и предпочтения в отношении оценки рисков задержки камня в мочеточнике после ДУВЛ в сравнении с неотложной уретероскопией, прямыми и косвенными затратами на повторную визуализацию, но эти вопросы остаются без ответа в нашем исследовании и требуют крупных проспективных исследований.

Вместе с тем, результаты нашего исследования не соответствуют рекомендациям Европейской урологической ассоциации, указывающим что для камней проксимального отдела мочеточника оптимальным выбором и первой линией лечения является ДУВЛ, но в то же время подтверждают практические советы этой организации о необходимости повторной визуализации для контроля положения камня в мочеточнике и оценки гидронефроза после ДУВЛ. ■

Выводы

1. Самостоятельное отхождение камней после ДУВЛ при их локализации в проксимальном отделе мочеточника происходит в ближайшие 12 дней у менее, чем у половины больных при размерах камня 11,0 мм;

2. ДУВЛ во всех случаях приводит к уменьшению размеров и

плотности камней, однако большая их часть остается в мочеточнике на протяжении трех месяцев, мигрируя в его средний и дистальный отделы;

3. Имеются обширные статистически значимые коррелятивные связи статуса пациента (возраст, пол и др.), клинического течения МКБ, характеристик камня проксимального отдела мочеточника с эф-

фективностью ДУВЛ и терапией АБ в отдаленном периоде после литотрипсии;

4. При наличии в отдаленном периоде после ДУВЛ проксимального резидуального уретеролитиаза медикаментозная терапия силодозином эффективна при их размерах исключительно не больше 8 мм и локализации в среднем и дистальном отделах мочеточника. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, уретеролитиаз, дистанционная ударно-волновая литотрипсия, альфа-блокаторы, литокинетическая терапия.

Key words: urolithiasis, ureterolithiasis, remote shock wave lithotripsy, alpha blockers, lithokinetic therapy.

Резюме:

Введение: Существующими клиническими рекомендациями Российского общества урологов, а также Европейской и Американской урологических ассоциациями определено, что проводимая камнеизгоняющая терапия с использованием альфа-блокаторов во время или непосредственно после дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) уретеролитиаза способствует достоверному повышению уровня спонтанной элиминации конкремента в сравнении с монотерапией ДУВЛ. В то же время остается нерегламентированным ведение больных, перенесших ДУВЛ, у которых не зафиксировано отхождение камней в отдаленном периоде, не имеющих или имеющих минимальные клинические симптомы.

Материалы и методы. Исследовано 34 пациента с проксимальным уретеролитиазом, перенесших ДУВЛ. Окончательная оценка эффективности литотрипсии проведена через 90 дней после завершения лечения. Пациенты разделены на группы по эффективности ДУВЛ. При наличии резидуальных камней больные дополнительно принимали альфа-блокатор силодозин в терапевтической дозировке на протяжении двух недель. Статистический анализ проведен непараметрическими методами с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft Inc).

Результаты. Применение ДУВЛ при проксимальном уретеролитиазе способствовало элиминации конкрементов только у 44,1% пациентов в течение ближайших 12 дней. При этом все проксимальные резидуальные камни были подвержены миграции в средний (23,1%) и дистальный (76,9%) отделы мочеточника. При этом во всех случаях достигнуто уменьшение размеров и плотности конкрементов. У остальных пациентов дополнение ДУВЛ экспульсивной терапией силодозином через 3 месяца после основного лечения позволило достичь спонтанного отхождения камней в 68,4% наблюдений. Литокинетическая терапия силодозином в отдаленном периоде после ДУВЛ проксимального уретеролитиаза была эффективна при размерах резидуальных камней не больше 8 мм и при их локализации в среднем и дистальном отделах мочеточника.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

The dynamics of urinary stone disease of the proximal ureter and the effectiveness of silodosin for treatment of urolithiasis after extracorporeal shock wave lithotripsy

I.I. Belousov, Yassine Akef Maaruf, M.I. Kogan

Introduction. According to the clinical recommendations of the Russian society of urologists and of the European and American urological associations, it was determined that the therapy aimed at removal of urinary stones combined with application of alpha-blockers during or immediately after extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) promotes the significant increase of the level of spontaneous concretum elimination, compared to ESWL monotherapy in patients with urolithiasis. Meanwhile, there are still no regulations for treating patients, who received ESWL and did not have discharge of stones afterwards but did not have any clinical symptoms or had minor ones.

Materials and methods. The study included 34 patients with proximal ureteral urolithiasis, who received ESWL. The final valuation of the effectiveness of lithotripsy was conducted 90 days after the termination of treatment. The patients were divided into groups with relation to the effectiveness of ESWL. Those patients who had residual stones, additionally received silodosin (an alpha-blocker) during two weeks at therapeutic dose. Statistical analysis was performed with Statistica 10 software pack (StatSoft Inc) using nonparametric methods.

Results. Application of ESWL for treating patients with proximal ureteral urolithiasis promoted concretum elimination only in 44.1% of patients during the first 12 days. At the same time, all proximal stones migrated to the middle (23.1%) and distal (76.9%) parts of the ureter. In all cases we managed to result in the decrease of the size and density of the concretions. In other patients, who received silodosin expulsive therapy 3 months after ESWL, it was possible to achieve spontaneous discharge of stones in 86.4% of observations. Lithokinetic therapy consisting of silodosin administration was effective in the long term for treating patients, who underwent ESWL of proximal ureteral urolithiasis, if the sizes of residual stones were less than 8 mm and if they were localized in the middle and distal parts of the ureter.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, Tiselius HG, Zwergel U. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? *Eur Urol* 2009;56(3):455-71. doi: 10.1016/j.eururo.2009.06.012
- McClinton S, Starr K, Thomas R, McLennan G, McPherson G, McDonald A, et al. Use of drug therapy in the management of symptomatic ureteric stones in hospitalized adults (SUSPEND), a multicentre, placebo-controlled, randomized trial of a calcium-channel blocker (nifedipine) and an α -blocker (tamsulosin): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:238. doi: 10.1186/1745-6215-15-238
- Preminger GM, Bell JR, Nakada SY. Medical expulsive therapy is useful for urinary calculi. *J Urol* 2016;195(3):554-6. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.066.
- Van Asseldonk B, Elterman DS. Medical expulsive therapy for ureteric colic: new hard evidence: Commentary on: medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Urology* 2015;86(4):649-50. doi: 10.1016/j.urology.2015.06.030.
- Türk C, Petfik A., Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol* 2016;69(3):468-74. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.040.
- Campschroer T, Zhu Y, Duijvesz D, Grobbee DE, Lock MT. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD008509. doi: 10.1002/14651858.CD008509.pub2
- Hollingsworth JM, Canales BK, Rogers MA, Sukumar S, Yan P, Kuntz GM, et al. Alpha blockers for treatment of ureteric stones: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;355:i6112. doi: 10.1136/bmj.i6112.
- Pickard R, Starr K, MacLennan G, Kilonzo M, Lam T, Thomas R, et al. Use of drug therapy in the management of symptomatic ureteric stones in hospitalised adults: a multicentre, placebo-controlled, randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis of a calcium channel blocker (nifedipine) and an alpha-blocker (tamsulosin) (the SUSPEND trial). *Health Technol Assess* 2015;19(63):vii-viii, 1-171. doi: 10.3310/hta19630.
- Петров С.Б., Король В.Д., Новиков Р.В., Харченко П.В., Бровкин С.С. Применение тамсулозина (Сонизина) у пациентов после дистанционной нефролитотрипсии. *PMЖ* 2009;17(12):850-852.
- Gravina GL, Costa AM, Ronchi P, Galatioto GP, Angelucci A, Castellani D, et al. Tamsulosin treatment increases clinical success rate of single extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stones. *Urology* 2005;66(1):24-8.
- Schuler TD, Shahani R, Honey RJ, Pace KT. Medical expulsive therapy as an adjunct to improve shockwave lithotripsy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol* 2009;23(3):387-93. doi: 10.1089/end.2008.0216.
- Chen K, Mi H, Xu G, Liu L, Sun X, Wang S, et al. The Efficacy and Safety of Tamsulosin Combined with Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for Urolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Endourol* 2015; 29(10): 1166-76. doi: 10.1089/end.2015.0098.
- Kroczak T, Scotland KB, Chew B, Pace KT. Shockwave lithotripsy: techniques for improving outcomes. *World J Urol* 2017 Jun 12. doi: 10.1007/s00345-017-2056-y. [Epub ahead of print]
- Lu Z, Dong Z, Ding H, Wang H, Ma B, Wang Z. Tamsulosin for ureteral stones: a systematic review and meta-analysis of a randomized controlled trial. *Urol Int* 2012; 89(1): 107-15. doi: 10.1159/000338909.
- Pickard R, Starr K, MacLennan G, Lam T, Thomas R, Burr J, et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386(9991):341-9. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60933-3.
- Дутов В.В., Попов Д.В., Румянцев А.А., Пашенко В.Б. Применение α 1-адреноблокаторов в лечении больных с камнями мочеочочника. *Урология* 2012;(5):13-17.
- Demirbas M, Samli M, Karalar M, Kose AC. Extracorporeal shockwave lithotripsy for ureteral stones: twelve years of experience with 2836 patients at a single center. *J Urol* 2012;9(3):557-61.
- Elkholy M.M, Ismail H, Abdelkhalik MA, Badr MM, Elfeky MM. Efficacy of Extracorporeal Shockwave Lithotripsy Using Dornier SII in Different Levels of Ureteral Stones. *Urology Annals* 2014;6(4):346-351. doi: 10.4103/0974-7796.141003.
- Cho KS, Jung HD, Ham WS, Chung DY, Kang YJ, Jang WS, et al. Optimal Skin-to-Stone Distance Is a Positive Predictor for Successful Outcomes in Upper Ureter Calculi following Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: A Bayesian Model Averaging Approach. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144912. doi: 10.1371/journal.pone.0144912. eCollection 2015.
- Raheem OA, Khandwala YS, Sur RL, Ghani KR, Denstedt JD. Burden of Urolithiasis: Trends in Prevalence, Treatments, and Costs. *Eur Urol Focus* 2017;3(1):18-26. doi: 10.1016/j.euf.2017.04.001.
- Furyk JS, Chu K, Banks C, Greenslade J, Keijzers G, Thom O, et al. Distal ureteric stones and tamsulosin: a double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter trial. *Ann Emerg Med* 2016;67(1):86-95. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.06.001.
- Alizadeh M., Magsudi M. The effect of tamsulosin in the medical treatment of distal ureteral stones. *Glob J Health Sci*. 2014;6: 44-8. doi: 10.5539/gjhs.v6n7p44.
- Ahmad H, Azim W, Akmal M, Murtaza B, Mahmood A, Nadim A, et al. Medical expulsive treatment of distal ureteral stone using tamsulosin. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015;27(1):48-50.
- Berger DA, Ross MA, Hollander JB, Ziadeh J, Chen C, Jackson RE, et al. Tamsulosin does not increase 1-week passage rate of ureteral stones in ED patients. *Am J Emerg Med* 2015;33(1):1721-4. doi: 10.1016/j.ajem.2015.08.006.
- Georgescu D, Ionita-Radu F, Multescu R, Draguțescu M, Geavlete B, Geavlete P, et al. The role of alpha-1blockers in the medical expulsive therapy for ureteral calculi - a prospective controlled randomized study comparing tamsulosin and silodosin. *Farmacologia* 2015; 63: 184-8.
- Sur RL, Shore N, L'Esperance J, Knudsen B, Gupta M, Olsen S, et al. Silodosin to facilitate passage of ureteral stones: a multi-institutional, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2015;67(5):959-64. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.049.
- Yuksel M, Yilmaz S, Tokgoz H, Yalcinkaya S, Baş S, Ipekci T, et al. Efficacy of silodosin in the treatment of distal ureteral stones 4 to 10 mm in diameter. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(10):19086-92.
- Itoh Y, Kojima Y, Yasui T, Tozawa K, Sasaki S, Kohri K. Examination of alpha 1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. *Int J Urol* 2007;14(8):749-53.
- Sigala S, Dellabella M, Milanese G, Fornari S, Faccoli S, Palazzolo F, et al. Evidence for the presence of alpha1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. *NeuroUrol Urodyn* 2005;24(2):142-8.
- Park HK, Choi EY, Jeong BC, Kim HH, Kim BK. Localizations and expressions of alpha-1A, alpha-1B and alpha-1D adrenoceptors in human ureter. *Urol Res*. 2007;35(6):325-9.

REFERENCES (9, 16)

- Petrov S.B., Korol V.D., Novikov R.V., Harchenko P.V., Brovkin S.S. Primenenie tamsulozina (Sonizina) u patsientov posle distantionnoy nefrolitotripsii. [The use of tamsulosin (Sonizina) in patients after distant nephrolithotripsy]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2009;17(12):850-852. (In Russian)
- Dutov V.V., Popov D.V., Rumyantsev A.A., Paschenko V.B. Primenenie α 1-адреноблокаторов в лечении больных с камнями мочеочочника. [Application of α 1-adrenoblockers in treatment of ureteral calculi]. *Urologiya* 2012;(5):13-17

Современный взгляд на физиологические эффекты тестостерона у мужчин

Е.А. Ефремов¹, С.Ю. Шеховцов², А.О. Бутов³, Х.З. Хизриев¹, Ю.В. Кастрикин¹, И.С. Толстов⁴

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России;

² научно-клинический центр ОАО «РЖД»;

³ ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

⁴ ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Сведения об авторах:

Ефремов Е.А. – д.м.н., профессор, заведующий отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: konfandrology@rambler.ru

Efremov E.A. – Dr.Sc., Head of the Department of Andrology and Human Reproduction of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail: konfandrology@rambler.ru

Шеховцов С.Ю. – д.м.н., директор научного клинического центра ОАО «РЖД», e-mail: Shehoff@mail.ru

Shekhovtsov S.U. – Dr.Sc., Director of the Scientific Clinical Center of JSCo «Russian Railways», e-mail: Shehoff@mail.ru

Бутов А.О. – аспирант кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: al_vasenov@mail.ru

Butov A.O. – graduate student of urology, andrology and onkourology department of N.I. Pirogov Russian national research medical University, e-mail: al_vasenov@mail.ru

Хизриев Х.З. – аспирант НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail: khkhizri@yandex.ru

Khizriev Kh.Z. – graduate student of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: khkhizri@yandex.ru

Кастрикин Ю.В. – клинический ординатор НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail – yurii_kn@mail.ru

Kastrikin Yu.V. – clinical ordinator of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: yurii_kn@mail.ru

Толстов И.С. – студент ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, e-mail: ivan.tolstov2015@yandex.ru

Tolstov I.S. – student of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: ivan.tolstov2015@yandex.ru

Тестостерон – основной мужской половой гормон, относящийся к андрогенам. Синтезируется из холестерина клетками Лейдига в тестикулах у мужчин, и в небольшом количестве – в яичниках у женщин, а также секретуруется корой надпочечников и у мужчин, и у женщин [1].

За сутки у здорового мужчины вырабатывается от 4 до 8 мг тестостерона, примерно 95% из них синтезируются яичками и 5% – корой надпочечников, причем наибольшее количество вырабатывается в утренние часы, а наименьшее – в вечерние [2].

Всего 2% циркулирующего в крови тестостерона является активным и находится в свободной форме, 50-60% связано с тестостерон-связывающим глобулином и находится в неактивной форме, и около 40% находится в комплексе с альбумином.

Синтез и секреция тестостерона регулируются лютеинизиру-

щим и фолликулостимулирующим гормонами гипофиза, и находится под контролем гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Свободный тестостерон попадает в клетки через плазматическую мембрану путем пассивной или облегченной диффузии. Клетки-мишени удерживают тестостерон, что, по-видимому, обеспечивается связыванием гормона со специфическим внутриклеточным рецептором. В большинстве тканей удерживаемый гормон обнаруживается в клеточном ядре. В цитоплазме многих клеток-мишеней имеется фермент 5 α -редуктаза, под действием которого тестостерон превращается в дигидротестостерон (ДГТ), который в свою очередь является активным внутриклеточным метаболитом [1,3]. Тестостерон и дигидротестостерон осуществляют свои эффекты, связываясь с внутриклеточными рецепторами [4].

Тестостерон обладает широким спектром физиологических функций, оказывая влияние на раз-

личные органы и системы, включая головной мозг, периферические нервы, мышцы, жировую и костную ткань, сердечно-сосудистую систему, а также мужские половые органы и репродуктивную систему (созревание сперматозоидов), способствует возникновению либидо. Он регулирует метаболизм углеводов, липидов и белков, оказывая влияние на рост мышечной ткани, процесс адипогенеза, стимулирует эритропоэз [1,5].

Учитывая широкий спектр влияния, андрогены играют важную роль на всех стадиях развития человека. Уже в эмбриональном периоде тестостерон определяет дифференцировку половых органов. У эмбриона под действием андрогенов из Вольфова протока образуются придаток яичка (эпидидимис), семявыносящий проток и семенной пузырек. У плода мужского пола происходит маскулинизация мозга. Поскольку андрогены в организме обладают мощным анаболическим действием и стимулируют клеточ-

ное деление, повышенный уровень андрогенов в препубертатный период приводит к скачкообразному увеличению линейных размеров тела, увеличению массы скелетных мышц, росту костей, но одновременно способствует и остановке роста, так как стимулируют сращение эпифизов длинных костей с их стволами [6].

Андрогены вызывают изменения в структуре кожи и волос [6]. Тестостерон стимулирует рост и секрецию сальных желез на лице, верхней части спины и груди. Он участвует в появлении вульгарных угрей, тогда как эстрогены, наоборот, уменьшают продукцию кожного сала. Влияние тестостерона и ДГТ на волосы зависит от чувствительности волосяных фолликулов к андрогенам [6,7].

Во время полового созревания происходит тестостеронзависимое удлинение гортани примерно на 1 см. Вместе с увеличением длины и массы голосовых связок это приводит к снижению тембра голоса [6,7].

В свою очередь ДГТ, который является активной формой тестостерона, оказывает воздействие на придатки яичка, семявыносящий проток, семенные пузырьки и предстательную железу. Состояние вышеперечисленных органов особенно зависит от постоянного действия андрогенов. Кроме того, для роста предстательной железы важна ароматизация тестостерона с образованием эстрогенов. При доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) концентрация эстрогенов в ее стро-ме отчетливо возрастает. В придатках яичка, семявыносящих протоках и семенных пузырьках при дефиците тестостерона происходит регрессия секреторного эпителия, приводящая к аспермии [7].

Тестостерон и ДГТ необходимы для формирования и поддержания либидо и нормального роста полового члена, его рост в период полового созревания коррелирует

со степенью увеличения концентрации тестостерона [7].

В центральной нервной системе тестостерон либо ароматизируется, либо восстанавливается в ДГТ. Активность отдельных ферментов в разных участках мозга различна, неравномерно распределены и рецепторы. Влияние андрогенов на развитие и нейронную организацию мозга до рождения является предметом дискуссии. Тестостерон обладает выраженными психотропными эффектами [7].

Стероидные гормоны оказывают влияние и на функцию печени, в частности на продукцию белков. Известен половой деморфизм в отношении синтеза белка в печени и многих печеночных ферментных систем. Это находит отражение в разнице нормативных показателей печеночных ферментов для разного пола например, уровень ГСПГ (глобулина, связывающего половые гормоны) в два раза выше у женщин, чем у мужчин. Однако тестостерон и эстрогены могут действовать и в одном направлении (например, синтез α -1-антитрипсина) [7].

Андрогены оказывают двойное влияние на систему гемопоэза. Действуя через андрогенные рецепторы, они усиливают синтез эритропоэтина, и тем самым стимулируют образование клеток красной крови. С другой стороны, они прямо влияют на стволовые клетки гемопоэза и стимулируют синтез гемоглобина. Вышеперечисленные эффекты можно наблюдать и *in vitro* на стволовых клетках грануло- и тромбопоэза, хотя роль андрогенов здесь не до конца выяснена [7].

Обсуждается также влияние тестостерона на систему свертывания крови и фибринолиз. Недостаточность андрогенов сопровождается повышением уровня активатора плазминогена I типа, что может ослаблять фибринолиз. С другой стороны, тестостерон стимулирует экспрессию на тромбоцитах рецептора тромбоксана A₂, усиливая

агрегацию клеток на первой стадии свертывания крови.

Таким образом, дефицит тестостерона часто сопровождается потерей жизненных интересов, сонливостью, угнетенным настроением, утратой либидо и сексуальной пассивностью [8]. Тестостерон является одним из важнейших андрогенов, играющий важную роль в развитии и жизнедеятельности мужчины. Поддержание его нормального уровня очень важно для адекватного развития мужского организма и сохранения «мужского здоровья».

Дефицит тестостерона (ДТ) оказывает отрицательное влияние на физические функции мужского организма, уменьшая мышечную массу и силу, а также оказывает отрицательное влияние и на сексуальную функцию, уменьшая либидо, способствуя нарастанию эректильной и оргазмической дисфункции, в целом ухудшая сексуальную активность [9]. У некоторых лиц он может послужить причиной мужского бесплодия. Описана связь между дефицитом тестостерона и инсулинорезистентностью, воспалением, дислипидемией, метаболическим синдромом и риском сосудистых осложнений [10-12]. Данное состояние вносит свой вклад в развитие ожирения, снижения плотности костной ткани и анемии. Симптоматика, кроме того, может включать подавленное настроение, упадок мотивации, утомляемость и снижение качества жизни.

Причиной развития гипогонадизма может стать нарушение гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси на любом ее уровне.

Первичный гипогонадизм обусловлен снижением уровня тестостерона в результате нарушения функции яичек и развивается в результате, как генетических (синдром Клайнфельтера, синдром Нунана, миотоническая дистрофия, мужчины с кариотипом XX), так и анатомических нарушений (анорхия, крипторхизм, дисгенезия гонад, опухоли ■

ячек, варикоцеле, синдром клеток Сертоли, вирусный орхит, облучение, снижение чувствительности к андрогенам, угнетение функции ферментов, участвующих в синтезе тестостерона, действие препаратов). Вторичный гипогонадизм может быть наследственным (синдром Каллмана) или приобретенным (идиопатический гипопитуаризм, опухоли гипофиза, саркоидоз, гемохроматоз, травмы и облучение гипофиза, действия препаратов (глюкокортикоиды, опиаты, анаболические стероиды)) [13]. К развитию вторичного гипогонадизма могут приводить также употребление алкоголя и курение.

Большинство форм гипогонадизма, диагностируемых у взрослых, являются приобретенными и чаще всего развиваются в результате метаболических нарушений, приводящих к ожирению [14].

Важное место в причинах развития гипогонадизма занимает возрастная дефицит тестостерона.

Уровень свободного тестостерона начинает снижаться уже с 30-35 лет со скоростью 1,2% в год, а общего – с 50-55 лет на 0,4-1% в год. Таким образом, к 80 годам жизни уровень общего тестостерона составляет около 60% от его среднего уровня в возрасте 20 лет, а уровень свободного тестостерона – 20%. Но, несмотря на столь существенное снижение уровня тестостерона у пожилых мужчин, он все равно не опускается до показателей истинного гипогонадизма (менее 12 нмоль/л), поэтому принята формулировка «частичный андрогенодефицит», указывающая, что истинного гипогонадизма в большинстве случаев нет [15].

Кроме влияния на функционирование репродуктивной системы, андрогены участвуют в контроле клеточного метаболизма большого количества разных тканей и органов. Независимо от типа ткани, андрогены проявляют анаболические эффекты, связанные со стимуляцией процессов транскрипции и

увеличения скорости синтеза белка. Наибольшее количество андрогенных клеток-мишеней находится в скелетных мышцах, причем под действием гормонов происходит резкое увеличение мышечных белков и наращивание мышечной массы. Стимуляция белок-синтетических процессов под действием андрогенов отмечена в почках, сердечной мышце, костной ткани [16].

Таким образом, тестостерон является важным фактором для нормального развития и функционирования организма в целом и его снижение может приводить к ухудшению общего состояния, процессов регенерации и нарушению функций мужского организма.

В настоящее время активно изучается влияние тестостерона на сердечно-сосудистую систему. Долгое время считалось, что тестостерон оказывает неблагоприятное влияние на частоту развития и течение сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин, поэтому мужчины чаще, чем женщины страдают подобными заболеваниями. Также известно, что эстрогены, считающиеся антагонистами андрогенов, снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [17]. По данным литературы известно, что склероз коронарных артерий – одна из основных причин смертности, и что риск развития ишемической болезни сердца у мужчин вдвое превышает таковой у женщин. Полагают, что это связано с разной секрецией половых гормонов у мужчин и женщин. Такую точку зрения подтверждают данные о резком повышении концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛВП) при снижении уровня тестостерона в сыворотке [7].

Разные авторы проводили исследования связи уровня тестостерона и заболеваний сердечно-сосудистой системы [18,19]. А. Morgentaler и соавт. установили, что по мере снижения концентрации тестостерона возрастает риск смертности от атеросклероза и ИБС,

увеличивается толщина комплекса интима-медиа в сонных артериях у этих пациентов, чаще развивается ожирение и сахарный диабет [18]

Однако исследования, проведенные D.E. Laaksonen и соавт., не подтвердили взаимосвязь между риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем тестостерона в крови у мужчин [10] Кроме того, в ряде исследований было продемонстрировано, что высокие концентрации гормона могут обладать благоприятным протективным эффектом [11]. Результаты ряда исследований говорят о снижении смертности приблизительно на 50% при проведении терапии тестостероном у мужчин с дефицитом тестостерона [20,21]. Кроме того, в ряде краткосрочных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) установлено увеличение переносимости физических нагрузок у мужчин со стенокардией на фоне назначения препаратов тестостерона [22].

Кроме того, отмечено, что терапия тестостероном также уменьшает риск сердечно-сосудистых заболеваний, уменьшает жировую и увеличивает мышечную ткань и снижает риск развития сахарного диабета [23-25]. В крупнейшем из проведенных к настоящему времени мета-анализе РКИ выявлено уменьшение частоты сердечно-сосудистых осложнений при терапии тестостероном у мужчин с метаболическими нарушениями [26], а в другом исследовании установлено, что терапия тестостероном сопровождалась уменьшением вероятности развития инфаркта миокарда у мужчин, относящихся к категории наиболее высокого риска [27-29]. Также показано отсутствие увеличения риска венозных тромбозов и эмболических осложнений при проведении терапии тестостероном [30].

Таким образом, показано, что увеличение уровня тестостерона не приводит к повышенному риску развития сердечно-сосудистой патологии и обратно пропорционально смертности [31].

Андрогены также оказывают чрезвычайно важное влияние на формирование костей скелета. Адекватная концентрация половых гормонов необходима для достижения пиковой костной массы и ее поддержания в течение всей жизни мужчины [32].

У мужчин с гипогонадизмом прослеживается четкая корреляционная взаимосвязь между сниженным уровнем тестостерона и минеральной плотностью костной ткани. Известно, что применение заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона приводит к увеличению костной массы и восстановлению минеральной плотности [33].

В литературе существуют единичные данные об изменениях уровня тестостерона у мужчин в ходе оперативных вмешательств, поэтому данный аспект требует дальнейшего изучения.

Отмечено, что уровень тестостерона существенно снижается у всех пациентов при трансуретральной резекции предстательной железы [34].

Клинические проявления дефицита тестостерона у мужчин характеризуются такими симптомами как снижение полового влечения, ухудшение эректильной функции, ухудшение общего состояния, усталость, снижение плотности костной ткани, регрессия вторичных половых признаков, потеря мышечной массы и мышечной силы [13].

Диагнозы «гипогонадизм» и «возрастной дефицит тестостерона» во всех случаях должны быть основаны на клинических и лабораторных данных [35]. Это особенно важно, поскольку в пожилом возрасте клиническая картина может быть смазанной и неспецифичной. Необходимо также выяснить, имеются ли у пациента расстройства мочеиспускания с целью исключить наличие заболеваний предстательной железы.

Для диагностики возрастного гипогонадизма существует ряд опросников, упрощающий выявление клинических данных [36].

При подозрении на андрогенный дефицит следует выполнить биохимическое исследование крови с определением уровня лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, а также уровня общего тестостерона с определением его фракций [37].

Часто возрастной андрогенный дефицит и начало кризиса среднего возраста у мужчин совпадают по времени, отождествляются врачами и психологами, что затрудняет постановку правильного диагноза. Однако следует разграничивать эти понятия. Кризис среднего возраста является исключительно психологической проблемой и не имеет связи со снижением уровня общего тестостерона в крови. Также следует дифференцировать андрогенный дефицит с депрессией, которая может сопровождаться нарушениями в сексуальной сфере. Для депрессии не характерно появление вазомоторных нарушений, снижение мышечной силы, общей выносливости, расстройство эякуляции и снижение удовольствия от полового контакта [14].

Основными целями лечения возрастного дефицита тестостерона являются восстановление сексуальной функции, либидо, а также улучшение физического состояния, общего настроения и как следствие качества жизни пациентов [38].

Патогенетическим является лечение, направленное на повышение уровня андрогенов в крови. Выделяют два подхода к патогенетической терапии – проведение заместительной терапии тестостероном и проведение стимулирующей терапии хорионическим гонадотропином, направленной на выработку собственного (эндогенного) тестостерона [39].

На протяжении многих десятилетий наиболее серьезные опасения, относящиеся к терапии тестостероном, заключались в предположении о возможности развития рака предстательной железы либо быстрого роста уже существующего рака предстательной железы. Эти опасения были основаны на оши-

бочной интерпретации ограниченного объема данных, полученного в 1941 г. [40]. Современные доказательные данные не позволяют говорить об увеличении риска рака предстательной железы у мужчин, получающих терапию тестостероном, или у мужчин с более высокими эндогенными концентрациями андрогенов, по сравнению с мужчинами с более низкими концентрациями [41,42]. В действительности же на данный момент растет объем доказательных данных, подтверждающих зависимость между низкими концентрациями тестостерона и неблагоприятными прогностическими признаками рака предстательной железы, высокими показателями по шкале Глисона, а также частотой биохимических рецидивов после хирургического лечения [43].

В настоящее время применение пероральных препаратов тестостерона сильно ограничено из-за большого количества побочных эффектов (поражение печени от повышения ферментов и холестаза, развитие пелиоза и новообразований), а также значительной вариабельностью их фармакокинетических показателей [39,44].

Широкое применение получили препараты тестостерона для внутримышечного введения. Однако первые препараты такого типа имели ряд недостатков. При применении большинства из них наблюдались значительные колебания уровня тестостерона в крови. Так, в первые дни после введения препарата создавался концентрационный пик, при котором уровень тестостерона значительно превышал физиологические показатели, а в последние дни его действия уровень тестостерона опускался ниже значительных физиологических значений [45,46].

С целью преодоления этих недостатков, а также для достижения более удобного режима назначения был создан тестостерона ундеканат для внутримышечного введения. ■

Также существуют препараты тестостерона для трансдермального применения, представляющие собой пластыри и гели. Первые пластыри, содержащие тестостерон, появились в начале 90-х годов, однако они были не очень удобны, в виду необходимости аппликации на кожу мошонки. Помимо этого, применение данных пластырей сопровождалось повышением уровня ДГТ крови, объясняющееся восстановлением тестостерона 5 α -редуктазой, содержащейся в коже мошонки [47].

Таких недостатков не было у пластырей, прикрепляющихся вне кожи мошонки, но у них были побочные эффекты, заключающиеся в раздражении кожи на месте аппликации (32% случаев) и появлении аллергического дерматита (12% случаев) [48].

Гели, содержащие тестостерон, реже вызывают раздражение кожи и позволяют добиться адекватного уровня содержания гормонов в крови. Но при применении любых

трансдермальных препаратов соотношение метаболитов тестостерона смещено в сторону дигидротестостерона из-за наличия в коже 5 α -редуктазы [49,50].

Описанных выше недостатков лишен тестостерон ундеканоат, поскольку при его применении соотношение метаболитов является физиологическим и не возникает концентрационных пиков [51].

Существует также вариант применения тестостерона в виде микрогранул, имплантируемых под кожу, но существенным недостатком такого метода является необходимость проведения оперативного вмешательства для постановки и удаления имплантата, а также известны случаи их самопроизвольной экструзии [52].

В последнее время особое внимание уделяется применению хорионического гонадотропина для лечения возрастного дефицита тестостерона. Было установлено уча-

стие гипоталамо-гипофизарной системы в патогенезе андрогенного дефицита у пожилых мужчин. Хорионический гонадотропин действует на яичко, стимулируя выработку собственного тестостерона. При применении хорионического гонадотропина не отмечено уменьшения размера яичек и угнетения сперматогенеза [52].

Наконец, учитывая существующие доказательные данные литературы, целесообразно проведение научно-исследовательской работы по изучению корреляции уровня тестостерона до и после оперативного лечения на мужских половых органах, с целью дальнейшего прогнозирования возможных эффектов от терапии тестостероном в предоперационном периоде у мужчин с диагностированным дефицитом тестостерона и дальнейшей профилактики развития осложнений в послеоперационном периоде. ■

Ключевые слова: *тестостерон, физиологическое влияние, андрогенный дефицит, гипогонадизм, сердечно-сосудистые заболевания, минеральная плотность костной ткани, онкологические заболевания предстательной железы, хирургические вмешательства, лечение андрогенного дефицита.*

Key words: *testosterone, physiological effect, androgen deficiency, hypogonadism, cardiovascular diseases, bone mineral density, prostate cancer, surgical interventions, treatment of androgen deficiency.*

Резюме:

Тестостерон является одним из основных мужских половых гормонов, относящихся к андрогенам. Его адекватные концентрации крайне важны на всех этапах развития, формирования и поддержания жизнедеятельности мужского организма. Тестостерон обладает широким спектром физиологических функций, оказывая влияние на различные системы органов, включая головной мозг, периферические нервы, мышцы, жировую и костную ткань, сердечно-сосудистую систему, а также мужские половые органы и репродуктивную систему (созревание сперматозоидов), способствует возникновению либидо. Сбой на любом этапе его синтеза приводит к ряду негативных последствий, оказывающих неблагоприятное воздействие на функции и состояние мужского организма. В данной статье рассмотрены основные физиологические принципы и аспекты влияния тестостерона на мужской организм, тестостерон-дефицитные состояния, причины их появления и способы коррекции. Снижение тестостерона может наблюдаться ввиду генетических, анатомических нарушений. Эти состояния также могут быть обусловлены наследственными или приобретенными заболеваниями, а также развиваться в результате таких вредных привычек как алкоголизм и курение. По последним данным, существующим в литературе, тестостерон может снижаться и при хирургических методах лечения. Своевременная диагностика подобных состояний позволяет начать скорейшее лечение, которое положительно сказывается не только на физиологическом, но и на психологическом состоянии мужчины.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Physiological effects of testosterone: a modern view

E.A. Efremov, S.Yu. Shekhovtsov, A.O. Butov, H.Z. Khizriev, Yu. V. Kastrikin, I.S. Tolstov

Testosterone is one of the major male sex hormones related to androgens. Its adequate concentrations are extremely important at all stages of development, formation and maintenance of vital activity of the male body. Testosterone has a wide range of physiological functions, affecting various systems of organs, including the brain, peripheral nerves, muscles, fat and bone tissue, cardiovascular system, as well as male genital organs and the reproductive system (sperm maturation), contributes to libido. Failure at any stage of its synthesis leads to a number of negative consequences that adversely affect the functions and condition of the male body. In this article, the main physiological principles and aspects of the effect of testosterone on the male body, testosterone-deficient states, the causes of their appearance and methods of correction are examined. The decrease in testosterone can be observed due to genetic, anatomical disorders. These conditions can also be due to hereditary or acquired diseases, and also to develop as a result of such harmful habits as alcoholism and smoking. According to the latest data available in the literature, testosterone may decrease with surgical methods of treatment. Timely diagnosis of such conditions allows for early treatment, which positively affects not only the physiological, but also the psychological state of the man.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. Урология: учебник. 3е изд, перераб и доп. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2014. С. 51.
 2. Basaria S, Dobs AS. Hypogonadism and androgen replacement therapy in elderly men. *Am J Med* 2001; 110: 563–572. doi: dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(01)00663-5.
 3. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: В 2-х томах. Т. 2. [Пер. с англ.]. М.: Мир, 1993. С. 234.
 4. Mooradian AD, Morey JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocrinol Rev* 1987; 8: 1–28. doi: dx.doi.org/10.1210/edrv-8-1-1
 5. Aub JC. Endocrines: The Use of Testosterone. *N Engl J Med* 1940;222(21):877–881. doi: 10.1056/nejm19400523222104.
 6. Северин Е.С. Биохимия. Учебник для вузов. 2003. С. 611.
 7. Andrology. [Eds. E. Nieschlag, H.M. Behre]. 2nd Edition Male Reproductive Health and Dysfunction, 2001: 52-70
 8. Nieschlag E, Behre HM. Male infertility due to testicular dysfunction. In *Infertility* [Templeton A.A., Drife JO. eds]. London: Springer-Verlag 1992. P. 65-79. doi: 10.1007/978-1-4471-1962-3_4.
 9. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363(2):123-135. doi: 10.1056/NEJMoa091101.
 10. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyüssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1036-1041. doi: 10.2337/diacare.27.5.1036.
 11. Antonio L, Wu FCW, O'Neill TW, Pye SR, Carter EL, Finn JD, et al. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4):1396-1404. doi: 10.1210/jc.2014-4184.
 12. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(16):1674-1681. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.019.
 13. Nieschlag E. Classification of andrological disorders. In *Andrology: Male reproductive health and dysfunction*. [Nieschlag E and Behre HM eds]. 2nd ed. 2000; Berlin, Springer/ P. 83-88. doi: doi.org/10.1007/978-3-662-04491-9_5.
 14. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Лечение мужского гипогонадизма препаратами тестостерона. *РМЖ* 2006; 14(26):1932.
 15. Щеплев П.А. Андрология. Клинические рекомендации. 2-е издание, дополненное и переработанное. М.: ИД «Медпрактика – М», 2012 г. С. 94-95.
 16. Комов В.П., Шведова В.Н. Биохимия: учебник для вузов. М., Дрофа, 2004. С. 161.
 17. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. Влияние тестостерона на соматическое здоровье мужчин. *РМЖ* 2015;(11):606-609.
 18. Morgentaler A, Miner MM, Caliber M, Guay AT, Khera M, Traish AM. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(2):224-251. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.10.011.
 19. Ullah MI, Washington T, Kazi M, Testosterone deficiency as a risk factor for cardiovascular disease. Testosterone deficiency as a risk factor for cardiovascular disease. *Horm Metab Res* 2011; 43(03):153-164. doi: 10.1055/s-0030-1270521.
 20. Muralleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2013; 169(6):725-733. doi: 10.1530/eje-13-0321.
 21. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsumoto AM. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6):2050-2058. doi: 10.1210/jc.2011-2591.
 22. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation* 2000; 102(16):1906-1911. doi: 10.1161/01.cir.102.16.1906.
 23. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, Kuhadiya ND, Abuayseh S, Sandhu S, et al. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(1):82-91. doi: 10.2337/dc15-1518.
 24. Allan CA, Strauss BJG, Burger HG, Forbes EA, McLachlan RI. Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1):139-146. doi: 10.1210/jc.2007-1291.
 25. Traish AM. Outcomes of testosterone therapy in men with testosterone deficiency (TD): Part II. Steroids 2014; 88:117-126. doi: 10.1016/j.steroids.2014.05.004.
 26. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Isidori AM, Sforza A, Mannucci E, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(10):1327-1351. doi: 10.1517/14740338.2014.950653.
 27. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, Ottenbacher KJ, Raji MA, Du F, et al. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 2014;48(9):1138-1144. doi: 10.1177/1060028014539918.
 28. Sharma R, Oni OA, Gupta K, Chen G, Sharma M, Dawn B, et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J* 2015; 36(40):2706-2715. doi: 10.1093/eurheartj/ehv346.
 29. Anderson JL, May HT, Lappé DL, Bair T, Le V, Carlquist JF, et al. Impact of testosterone replacement therapy on myocardial infarction, stroke, and death in men with low testosterone concentrations in an integrated health care system. *Am J Cardiol* 2016; 117(5):794-799. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.063.
 30. Baillargeon J, Urban RJ, Morgentaler A, Glueck CJ, Baillargeon G, Sharma G, et al. Risk of venous thromboembolism in men receiving testosterone therapy. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90(8):1038-1045. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.05.012.
 31. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007; 116(23):2694-7012007. doi:doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719005.
 32. Насонов Е.Л. Проблемы остеопороза у мужчин. *РМЖ* 2003; 11(23):1308.
 33. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Doppelt SH, Rosenthal DI, Segre GV, et al. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:776–83. doi: dx.doi.org/10.1210/jcem-69-4-776#sthash.nUyUDKxi.dpuf
 34. Сигаев А.В., Митусов В.В., Киреев А.Ю., Коган М.И. Влияет ли гипогонадизм на результаты трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы? *Вестник урологии* 2013;(2):21-26.
 35. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 2005; 48(1):1-4. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00553.x
 36. Kaufman JM, Seftel AD. Hypogonadism and androgen replacement therapy. In: Seftel AD, ed. *Male and female sexual dysfunction*. 2004; Edinburgh, Mosby. P. 203–218. doi: dx.doi.org/10.1016/B978-0-7234-3266-1.50018-8.
 37. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM, Vora JP, Fraser WD. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol* 2003; 58(6):710-717. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01772.x.
 38. Burriss AS, Banks SM, Carter CS, Davidson JM, Sherin RJ. A long-term prospective study of the physiological and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *J Androl* 1992; 13(4):297-302.
 39. Щеплев П.А. Андрология. Клинические рекомендации. 2-е издание, дополненное и переработанное. М.: ИД «Медпрактика – М», 2012г. С. 103.
 40. Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006; 50(5):935-939. doi: 10.1016/j.eururo.2006.06.034.
 41. Cui Y, Zong H, Yan H, Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014; 17(2):132-143. doi: 10.1038/pcan.2013.60.
 42. Hormones E. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(3):170-183. doi: 10.1093/jnci/djm323.
 43. Khera M, Crawford D, Morales A, Morgentaler A. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications. *Eur Urol* 2014; 65(1):115-123. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.015.
 44. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men – uses and abuses. *N Engl J Med* 1996; 334: 707–714. doi: 10.1056/NEJM199603143341107.
 45. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. Возрастной андрогенный дефицит и современные методы его медикаментозной коррекции. *Врачебное сословие* 2006; (5-6):50-53.
 46. Nieschlag E. Testosterone treatment comes of age: new options for hypogonadal men. *Clin Endocrinol* 2006; 65(3): 275–281. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02618.x.
 47. Behre HM, von Eckardstein S, Kliesch S, Nieschlag E. Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over seven to ten years. *Clin Endocrinol* 1999; 50:629-635. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00705.x.
 48. Jordan WP. Allergy and topical irritation associated with transdermal testosterone administration: a comparison of scrotal and non-scrotal transdermal systems. *Am J Contact Dermat* 1997; 8:108-113. doi: doi.org/10.1097/01206501-199706000-00026.
 49. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, et al. Longterm pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4500–4510. doi: dx.doi.org/10.1210/jcem.85.12.7045.
 50. Wang C, Berman N, Longstreth JA, Chuapoco B, Hull L, Steiner B, et al. Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: A General Clinical Research Center Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3):964-969. doi: dx.doi.org/10.1210/jcem.85.3.6437.
 51. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(6):1995–2010. doi: dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2847.
 52. Щеплев П.А. Андрология. Клинические рекомендации. 2-е издание, дополненное и переработанное. М.: ИД «Медпрактика – М», 2012г. С. 104-105.

REFERENCES (1, 3, 6, 14-17, 32, 34, 39, 45, 52)

1. Glybochko P.V., Alyaev Yu.G. Urologiya: uchebnik. 3e izd, pererab i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. P. 51. (in Russian).
 3. Marri R., Grenner D., Meyes P., Roduall V. Biokhimiya cheloveka: V 2-h tomah. T. 2. [Human biochemistry]. Per. s angl. Moscow, Mir, 1993. P. 234. (in Russian).
 6. Severin E.S. Biokhimiya. Uchebnik dlya vuzov. [Biochemistry. Textbook for High Schools]. 2003. P. 611. (in Russian).
 14. Manusharova R.A., Cherkezova E.I. Lechenie muzhskogo gipogonadizma preparatami testosterona [Treatment of hypogonadism with testosterone]. *RMZh*. 2006; 14(26):1932. (in Russian).
 15. Scheplev P.A. Андрология. Клинические рекомендации. [Clinical guideline]. 2-е издание, дополненное и переработанное. Moscow. ID «Медпрактика – М», 2012. P.94-95s. (in Russian).
 16. Komov V.P., Shvedova V.N. Biokhimiya: uchebnik dlya vuzov. [Biochemistry: a textbook for high schools]. Moscow.: Drofa, 2004. – 638, [2] s.: il. - (Vyishee obrazovanie sovremennyiy uchebnik). – P. 161. (in Russian).
 17. Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. Vliyanie testosterona na somaticheskoe zdorove muzhchin [The influence of testosterone on somatic men health]. *RMZh*. 2015; 23(11):606-609. (in Russian).
 32. Nasonov E.L. Problemy osteoporozu u muzhchin. [The problems of osteoporosis in men]. *RMZh*. 2003; 11(23):1308. (in Russian).
 34. Sigayev A.V., Mitusov V.V., Kireev A.Y., Kogan M.I. Vliyaet li gopogonadizm na rezultaty transuretralnoy rezektsii dobrokachestvennoy giperplazii predstatelnoy zhelezy? [Does Hypogonadism on results of transurethral resection of benign prostatic hyperplasia?] *Herald Urology*. 2013;(2):21-26. (In Russian).
 39. Scheplev P.A. Андрология. Клинические рекомендации. [Clinical guideline]. 2-е издание, дополненное и переработанное. Moscow. ID «Медпрактика – М», 2012г. P.103. (in Russian).
 45. Alyaev Yu.G., Grigoryan V.A., Chalyiy M.E. Vozrastnoy androgennyiy defitsit i sovremennyye metody ego medikamentoznoy korrektsii. [Testosterone deficiency in aging men and expired methods of its correction] *Vrachebnoe soslovie* 2006;(5-6): 50-53. (in Russian).

Прогностическая ценность показателя ДНК фрагментации сперматозоидов в успехе программ вспомогательных репродуктивных технологий. Эмпирическая антиоксидантная терапия в коррекции ДНК-фрагментации на фоне патологического окислительного стресса эякулята

М.Н. Кориунов^{1,3}, Е.С. Кориунова^{1, 2, 4}, С.П. Даренков¹

¹ Кафедра урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами президента РФ

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» МЗ РФ

³ Российско-немецкий центр репродукции и клинической эмбриологии ЗАО «Поколение NEXT»

⁴ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ»

Сведения об авторах:

Кориунов М.Н. – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами президента РФ, заведующий андрологическим отделением Российско-немецкого центра репродукции и клинической эмбриологии ЗАО «Поколение NEXT»; e-mail: m_korshunov@bk.ru

Korshunov M.N. – PhD, associate professor. The Central Medical Academy Office of the President of Russian Federation. Department of urology, chief of andrological department of Russian-German centre of reproduction and clinical embryology "Generation NEXT"; e-mail: m_korshunov@bk.ru

Кориунова Е.С. – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами президента РФ, Россия, научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» МЗ РФ, научный сотрудник ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ»; e-mail: e_korshunova@mail.ru

Korshunova E.S. – PhD, associate professor. The Central Medical Academy Office of the President of Russian Federation. Department of urology, researcher National Medical Research Centre of Radiology, researcher Research institute of medical management; e-mail: e_korshunova@mail.ru

Даренков С.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами президента РФ; e-mail: darenkov@list.ru

Darenkov S.P. – DrSc, professor, chief of urological department of Central Medical Academy Office of the President of Russian Federation; e-mail: darenkov@list.ru

Бесплодие – актуальная проблема современности. Каждая пятая пара в Западных странах и четвертая в мире страдают бесплодием [1]. Доля мужского фактора составляет около 50%. В 30-40% случаев не удается выявить причину нарушений фертильности мужчины [2]. Более чем в 40% наблюдений вследствие отсутствия эффекта от проводимой терапии, пары вынуждены прибегать к лечению бездетного брака методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Спермограмма позволяет оценить фертильный потенциал,

но не всегда отражает степень нарушений сперматогенеза [3].

Одной из тяжелых и сложно преодолимых форм мужского бесплодия является повышенный уровень фрагментации ДНК сперматозоидов. Патологические механизмы, приводящие к повреждению ДНК, раскрыты не полностью, и специального лечения бесплодия, вызванного этим фактором пока не предложено. К сожалению, в данных случаях методы ВРТ – экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), интрацитоплазматическая инъекция морфологически нормального сперматозоида (ИМСИ) –

не всегда позволяют достичь желаемого результата [4,5].

В токсикологических лабораториях, фармацевтической промышленности нарушение целостности ДНК признано универсальным показателем клеточной летальности и является индикатором повреждения клетки [6].

Ряд работ демонстрирует, что одним из возможных элементов, приводящим к нарушениям сперматогенеза, является патологическая реакция оксидативного стресса эякулята (РОС) [7-10].

Источником избыточной продукции свободных радикалов мо-

гут быть незрелые зародышевые клетки и нейтрофильные лейкоциты [11].

Процесс апоптоза аномальных клеток с дефектами хроматина, может быть неполным, вследствие чего избыток сохраненной цитоплазмы приводит к гиперпродукции активных форм кислорода, что в свою очередь индуцирует повреждение структуры ДНК [7].

Так, примерно у 40% бесплодных мужчин имеются высокие уровни реактивных форм кислорода (РФК) в сперме и содержание семенных антиоксидантов значительно ниже, чем у фертильной популяции [12,13].

В процессе экстракорпорального оплодотворения или при естественном зачатии ооциты могут быть подвержены «оксидативной атаке» со стороны сперматозоидов, что может привести к нарушению функциональности ооцита, в том числе и способности репарировать поврежденную структуру ДНК мужской гаметы [6].

Исследования демонстрируют отрицательную корреляцию между показателем ДНК-фрагментации сперматозоидов и частотой наступления и развития клинической беременности в таких программах ВРТ, как ЭКО, так и ИКСИ [14-16]. Высокий уровень ДНК-фрагментации ассоциируется с низким показателем рождаемости после процедур ЭКО/ИКСИ [17,18].

Показано, что эмпирическая антиоксидантная терапия может улучшить качество спермы, показатель оплодотворения в условиях *in vitro* и, соответственно, повысить эффективность процедур ВРТ. M.G. Showell и соавт. проанализировали 34 рандомизированных контролируемых исследования, включающее 2876 бесплодных пар с установленным мужским фактором, которым проводилась антиоксидантная терапия в формате подго-

товки к ВРТ. Авторы указывают, что назначение антиоксидантов улучшает эффективность процедур ЭКО/ИКСИ. Результаты показали достоверное повышение частоты наступления беременности и родов в группе пациентов, получавших лечение по сравнению с контрольной (плацебо). Однако было отмечено, что показатели беременности и родов были зафиксированы не во всех работах. Также указано, что в анализируемых исследованиях пациенты получали разные антиоксиданты в различных дозах, что не позволяет выявить преимущество одного препарата над другим [19].

Наблюдения относительно роли антиоксидантов в подготовке пациентов с ДНК-фрагментацией сперматозоидов на фоне патологической РОС эякулята к повторным циклам ВРТ после неудачных попыток носят ограниченный характер. Вышеуказанное отражает актуальность пилотного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе центра ВРТ в период с марта 2014 по май 2016 гг. Критерии включения: мужской фактор бесплодия. Все мужчины имели тяжелые идиопатические нарушения сперматогенеза. Критерии исключения: варикоцеле, вредные привычки (курение, алкоголь), а также наличие профессиональных вредностей (высокие температуры, контакт с тяжелыми металлами, ионизирующее излучение).

Ретроспективно проанализированы 53 протокола ВРТ (ЭКО/ИКСИ). В рамках исследования были выбраны 32 неудачные попытки с низким показателем эмбриогенеза (развитие до стадии бластоцисты менее 30%), останов-

ками развития эмбрионов после 3-х суток культивирования и ранними потерями беременности 28,1% (9/32).

Средний возраст наблюдаемых составил $32,2 \pm 4,5$ года (29-37), женщин – $30,4 \pm 2,1$ года (26-33). Среднее число неудачных протоколов ЭКО/ИКСИ в анамнезе – $2,6 \pm 1,2$.

Формат лечения бесплодных пар включал повторные программы ЭКО/ИКСИ. Анализ спермограммы в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2010 г., показатель ДНК-фрагментации сперматозоидов методом Halosperm (Halotech®) и РОС эякулята хемилюминесцентным методом были оценены до и после проведения эмпирической антиоксидантной терапии [20]. Нормативными значениями ДНК-фрагментации считались менее 30%, РОС – менее 3.

При анализе эякулята основными параметрами были выбраны: концентрация, подвижность сперматозоидов (категория a+b), процент морфологически нормальных гамет (критерии Крюгера).

Пациенты ежедневно принимали L-карнитин (3000 мг), селен (100 мг), витамины группы E (400 мг) и C (1000 мг) в течение 12 недель. В период наблюдения супругам было рекомендовано придерживаться регулярной половой жизни с использованием барьерных методов контрацепции.

После лечения пары вступили в повторную программу ЭКО/ИКСИ. Были оценены показатели эмбриогенеза (формирование бластоцист), частота наступления биохимической, клинической беременностей и родов.

Полученные результаты подвергались статистической обработке с использованием компьютерной программы «STATISTICA for Windows». Достоверными считались различия при $p < 0,05$. ■

РЕЗУЛЬТАТЫ

До лечения все пациенты имели тяжелую патоспермию (олигоастенотератозооспермия), высокие уровни ДНК-фрагментации (более 30%) и РОС. Средний показатель концентрации сперматозоидов был $5,5 \pm 4,0 \times 10^6$, подвижность категории a+b – $7,9 \pm 4,4\%$, процент нормальных сперматозоидов – $4,8 \pm 2,1$, ДНК-фрагментация – $38,8 \pm 8,2\%$, РОС – $4,6 \pm 1,3$. После проведенного лечения концентрация сперматозоидов выросла до $5,9 \pm$

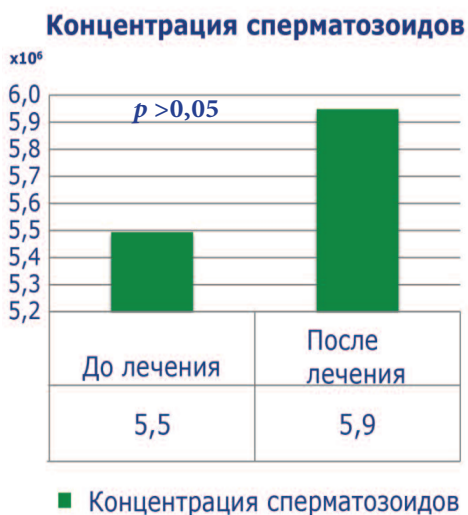


Рис. 1. Показатели концентрации сперматозоидов после лечения

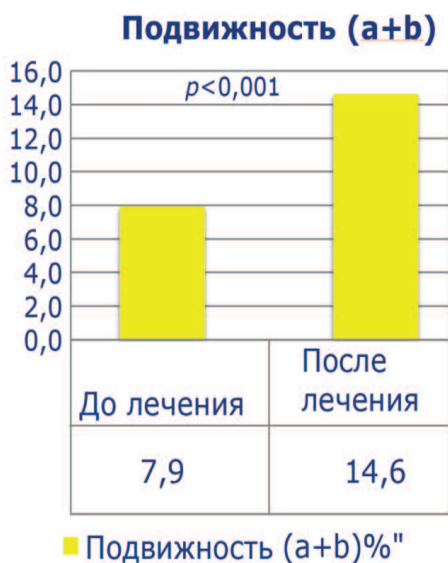


Рис. 2. Процент подвижных сперматозоидов до и после лечения

$4,3 \times 10^6$, процент подвижных сперматозоидов – до $14,6 \pm 5,3$ ($p < 0,001$), процент морфологически нормальных форм увеличился до $5,1 \pm 2,1$. Средний показатель ДНК-фрагментации снизился до $23,6 \pm 4,6\%$ ($p < 0,001$), РОС – до $4,1 \pm 1,2$ ($p < 0,001$) (рис. 1-5). Была отмечена достоверная отрицательная корреляция между индексом ДНК-фрагментации и подвижностью сперматозоидов и положительная



Рис. 3. Процент морфологически нормальных форм сперматозоидов до и после лечения



Рис. 4. Средний показатель ДНК-фрагментации до и после лечения

между ДНК-фрагментацией и РОС ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно). После лечения пары вступили в повторную программу ЭКО/ИКСИ. Качество полученных ооцитов при стимуляции в коротком протоколе не имело статистической разницы. Частота формирования бластоцист в среднем составила $44,5\%$ ($p < 0,05$). Эмбриотрансфер в свежем протоколе был выполнен 28 пациенткам ($87,5\%$) и 4 переноса ($22,5\%$) были отсрочены-ми. Переносили от 1 до 2 эмбрионов наилучшего качества (Grade A/B). В 11 наблюдениях ($34,4\%$) отсутствовала имплантация. Биохимическая и клинические беременности были достигнуты в $65,6\%$ [$21/32$] и $53,1\%$ [$17/32$] соответственно. У 4 женщин ($12,5\%$) зафиксирован кратковременный подъем β -ХГЧ сыворотки крови. В 2-х случаях ($6,2\%$) имела место неразвивающаяся беременность на сроках 4-6 недель. При этом в 1 наблюдении ($3,1\%$) генетическое типирование абортуса верифицировало нарушения кариотипа ($45XXY$). Успешное родоразреше-



Рис. 5. Показатели реакции оксидативного стресса эякулята до и после лечения

ние зафиксировано у 15 женщин, что составило 46,8% (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день определение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов не является рутинным методом исследования в повседневной практике андрологических лабораторий и клиник, занимающихся репродуктивным здоровьем. Тем не менее, целостность структуры ДНК мужской половой клетки является важным элементом, определяющим частоту оплодотворения яйцеклетки, преимплантационное развитие эмбрионов, вероятность выкидышей на ранних сроках и ассоциируется с развитием врожденных пороков развития у потомства [12,13,17,18]. Есть данные, указывающие на риск развития онкологических заболеваний у детей в ассоциации с окислительным повреждением ДНК сперматозоидов их отцов, вследствие табакокурения [21,22].

В нашем исследовании принимали участие пары с изолированным мужским фактором бесплодия и неудачными протоколами ЭКО/ИКСИ, обусловленными низкими показателями эмбриогенеза и ранними потерями беременности. У всех больных был выявлен повышенный показатель ДНК-фрагментации, низкая подвижность спер-

матозоидов. Показано, что качество эякулята и целостность ДНК гамет напрямую влияет на результаты ВРТ: развитие эмбриона до стадии бластоцисты, его качество, а также течение беременности. Также было отмечено, что показатели РОС спермы у 100% наблюдаемых были выше нормативных значений, что может быть одним из факторов патоспермии.

В норме эндогенные РФК – перекись водорода, озон, свободные радикалы – являются продуктами метаболизма кислорода клетки. Они выполняют роль медиаторов внутриклеточных сигнальных путей, необходимы для гиперактивации спермы и процесса капацитации сперматозоидов [23,24]. При избыточной продукции РФК и нарушении их связывания семенными антиоксидантами развивается патологический окислительный стресс.

Сперматозоиды содержат большое количество полиненасыщенных жирных кислот в цитоплазматической оболочке, что обеспечивает их подвижность и возможность оплодотворить яйцеклетку. Ненасыщенный характер этих молекул делает сперматозоиды уязвимыми к атакам свободных радикалов, следствием чего является патоспермия и окислительное повреждение структуры ДНК гаметы [25,26].

Результаты проведенной эмпирической антиоксидантной тера-

пии продемонстрировали достоверное повышение подвижности сперматозоидов в среднем на 45,9% и снижение показателя ДНК-фрагментации на 39,2%. Процент морфологически нормальных форм практически не претерпел существенных изменений после лечения. Значения РОС снизились на 10,8%, была отмечена статистическая достоверность. Важно отметить, что мы проследили достоверную отрицательную корреляцию между показателем ДНК-фрагментации и подвижностью сперматозоидов, и положительную – с показателем РОС. Это подтверждает связь между подвижностью, жизнеспособностью сперматозоидов и целостностью генома, а также влияние окислительного стресса на гаметогенез.

Результаты клинического исследования подтверждаются данными мировой литературы. Так, R. Aitken и соавторы провели метаанализ 20 клинических работ о влиянии использования различных оральных антиоксидантов в коррекции патологического РОС эякулята и ДНК-фрагментации сперматозоидов. Авторы указали, что антиоксидантная терапия является эффективным методом коррекции патоспермии и окислительного стресса, однако на сегодняшний день нет достаточных доказательств клинической эффективности использования антиоксидантов, так как только в половине работ отражена частота наступления беременности и в 6 наблюдениях был указан положительный результат лечения [27].

Наши наблюдения показали, что после медикаментозной коррекции качества спермы, достоверно улучшились показатели эмбриогенеза. Было зафиксировано лучшее качество эмбрионов по сравнению с предыдущими протоколами ВРТ. ❏

Таблица 1. Результаты программ ЭКО/ИКСИ после терапии

Показатели	Результаты
Средний показатель формирования бластоцист, %	44,5
Отсутствие имплантации, %	34,4
Наступление биохимической беременности, %	65,6
Наступление клинической беременности, %	53,1
Спонтанный аборт, %	18,7
Родоразрешение, %	46,8

Также достоверно вырос показатель наступления беременности в парах после эмбриотрансфера – 65,6% vs 28,1% ($p < 0,05$). Практически в половине наблюдений (46,8%) мы достигли желаемого результата в виде успешного родоразрешения, что несомненно указывает на важную роль структуры ДНК сперматозоида, как в отношении качества эмбрионов, так и течения беременности. Нужно отметить, что характеристики эмбрионов и частота наступления беременности были выше в парах, где у

мужчин после лечения были зафиксированы наименьшие показатели ДНК-фрагментации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют, что определение фрагментации ДНК сперматозоидов имеет важное значение в прогнозировании успеха программ ВРТ, особенно в случаях неудачных попыток. Эмпирическая антиоксидантная терапия является эффективным и без-

опасным методом коррекции идиопатических форм ДНК-фрагментации сперматозоидов и патологического оксидативного стресса. Это может улучшить качество эмбрионов при проведении процедуры ЭКО/ИКСИ и повысить частоту наступления биохимической, клинической беременности и родов. Требуются дальнейшие исследования для определения значимых пороговых значений ДНК-фрагментации сперматозоидов при оценке возможных рисков неудач процедур ВРТ. ■

Ключевые слова: ДНК фрагментация сперматозоидов, реакция оксидативного стресса, вспомогательные репродуктивные технологии, антиоксиданты.

Key words: sperm DNA fragmentation, oxidative stress reaction, assisted reproductive technique, antioxidants.

Резюме:

Введение: Целостность структуры ДНК мужской гаметы определяет качество эмбриона и течение беременности. Высокий уровень свободных радикалов в эякуляте может быть причиной повреждения ДНК-сперматозоидов. Антиоксидантная терапия может улучшить качество спермы и повысить результаты процедуры ВРТ.

Наблюдения относительно показательности роли антиоксидантов в подготовке пациентов с ДНК-фрагментацией сперматозоидов на фоне патологической реакции оксидативного стресса (РОС) эякулята к повторным циклам ВРТ после неудачных попыток носят ограниченный характер, что стало целью пилотного исследования.

Материалы и методы: Обследованы пары с мужским фактором бесплодия. Выбраны 32 неудачные попытки с низким показателем эмбриогенеза и потерями беременности. Пары планировали повторные попытки ЭКО/ИКСИ. Спермограмма, ДНК-фрагментация сперматозоидов и РОС эякулята выполнены до и после антиоксидантной терапии.

Summary:

Predictive value of DNA fragmentation index in sperm cells for the success of assisted reproductive techniques. Empirical antioxidant therapy for the correction of DNA fragmentation in the setting of pathological oxidative stress of the ejaculate

M.N. Korshunov, E.S. Korshunova, S.P. Darenkov

Introduction: The level of sperm DNA integrity is a useful predictor of blastocyst quality and pregnancy rate. The high level of oxidative stress reaction (ROS) may cause sperm DNA damage. Antioxidant therapy might improve sperm quality and ART outcomes. The literature evidence of efficacy of antioxidant therapy in the correction of sperm DNA damage and high level of semen ROS in preparation before ART cycles after failure cases is limited. It was the aim of our study.

Material & Methods: The couples with male factor of infertility were investigated. 32 failures ART cases with a poor blastocyst formation rate and spontaneous abortions were selected.

После лечения пары вступили в повторную программу ЭКО/ИКСИ.

Результаты: До лечения все пациенты имели тяжелую патоспермию, высокие уровни ДНК-фрагментации и РОС. После терапии зафиксировано улучшение качественных показателей эякулята, снижение ДНК-фрагментации и РОС. В результате программ ВРТ биохимическая и клинические беременности были достигнуты в 65,6% и 53,1% случаев. Успешное родоразрешение – у 15 женщин (46,8%).

Выводы: Определение фрагментации ДНК сперматозоидов имеет важное значение в прогнозировании успеха программ ВРТ. Антиоксидантная терапия эффективный и безопасный метод коррекции идиопатических форм ДНК-фрагментации сперматозоидов и РОС. Это может улучшить качество эмбрионов и повысить частоту наступления беременности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

All of the couples were planning subsequent IVF-ICSI cycles. Semen analysis, sperm DFI, ROS were performed before and after antioxidant therapy. After the therapy the couples underwent subsequent IVF-ICSI cycles.

Results: All the patients had severe pathospermia, abnormal DFI and ROS before the treatment. The quality of sperm, level of DNA fragmentation and ROS were improved after the therapy. Biochemical and clinical pregnancy rates were 65,6% and 53,1% respectively. In 15 cases live birth rate were fixed (46,8%).

Conclusions: This study shows that evaluation of sperm DNA fragmentation is an important method in prognosis of ART success. Antioxidant therapy is an effective and safety method in the correction of idiopathic sperm DNA damage and pathological level of sperm ROS. That may improve embryo quality and pregnancy rate.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. ORC Macro and WHO. Demographic and Health Surveys, DHS, *Comparative reports* 2004;(9):74.
2. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2010. DOI:10.1007/978-3-540-78355-8.
3. Guzik DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P. et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001;345(19):1388-93. DOI: 10.1056/NEJMoa003005
4. Henkel R, Kierspel E, Hajimohammad M, Stalf T, Hoogendijk C, Mehnert C. et al. DNA fragmentation of spermatozoa and assisted reproduction technology. *Reprod Biomed Online* 2003;7(4):477-84.
5. Tesarik J, Greco E, Mendoza C. Late, but not early, paternal effect on human embryo development is related to sperm DNA fragmentation. *Hum Reprod* 2004;19(3):611-5. DOI: 10.1093/humrep/deh127
6. Lewis SE, John Aitken R, Conner SJ, Iuliiis GD, Evenson DP, Henkel R et al. The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: recent advances in diagnosis and treatment. *Reproductive Bio-*
7. Aitken RJ, De Iuliiis GN, Finnie JM, Hedges A, McLachlan RI. Analysis of the relationships between oxidative stress, DNA damage and sperm vitality in a patient population: development of diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25(10): 2415–26. DOI: 10.1093/humrep/deq214
8. Lenzi A, Gandini L, Picardo M, Tramer F, Sandri G, Panfili E. Lipoperoxidation damage of spermatozoa polyunsaturated fatty acids (PUFA): scavenger mechanisms and possible scavenger therapies. *FrontBiosci* 2000;5: E1-E15.
9. Божедомов В.А., Николаева М.А., Ушакова И.В. Роль процессов свободно-радикального окисления в патогенезе мужского иммунного бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия* 2010;(4):62-66.
10. Каприн А.Д., Костин А.А., Кульченко Н.Г., Фомин Д.К., Алиев А.Р. Диагностика идиопатического бесплодия. Что нового? *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России* 2014;(2):3.

11. Божедомов В.А., Громенко Д. С., Ушакова И. В. и соавт. Оксидативный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия. *Урология* 2009;(2):51-56.
12. Aitken R.J., Jones K. T., Robertson S. A. Reactive oxygen species and sperm function – in sickness and in health. *J Androl* 2012;33(6):1096–1106. DOI: 10.2164/jandrol.112.016535
13. Lewis SE, Boyle PM, McKinney KA, Young IS, Thompson W. Total antioxidant capacity of seminal plasma is different in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1995;64(4):868–70.
14. Zini A. Are sperm chromatin and DNA defects relevant in the clinic? *Syst Biol Reprod Med* 2011;57(1-2):78-85. DOI: 10.3109/19396368.2010.515704.
15. Lopes S., Sun J.G., Jurisicova A., Meriano J., Casper R.F. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation is increased in poor-quality semen samples and correlates with failed fertilization in intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1998;69(3):528-532.
16. Benchaib M, Braun V, Lornage J, Hadj S, Salle B et al. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique. *Hum Reprod* 2003;18(5):1023-28.
17. Simon L, Brunborg G, Stevenson M, Lutton D, McManus J, Lewis SE. Clinical significance of sperm DNA damage in assisted reproduction outcome. *Hum Reprod* 2010;25(7):1594-608. DOI: 10.1093/humrep/deq103
18. Simon L, Proutski I, Stevenson M, Jennings D, McManus J, et al. Sperm DNA damage has a negative association with live-birth rates after IVF. *Reprod Biomed Online* 2013;26(1):68-78. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.09.019
19. Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1): CD007411. DOI: 10.1002/14651858. CD007411.pub2
20. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and processing of human semen. 5th ed. 2010;22-62;157-161.
21. Fraga C., Motchnik P., Wyrobek A., Rempel D., Ames B. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutat Res* 1996; 351(2):199–203.
22. Ji BT, Shu XO, Linet MS, Zheng W, Wacholder S, Gao YT et al. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. *J. Natl. Cancer Inst* 1997;89(3):238-244.
23. Fujii J, Tsunoda S. Redox regulation of fertilisation and the spermatogenic process. *Asian J Androl* 2011;13(3):420-23. DOI: 10.1038/aja.2011.10
24. Aitken RJ, Gordon E, Harkiss D, Twigg JP, Milne P et al. Relative impact of oxidative stress on the functional competence and genomic integrity of human spermatozoa. *Biol Reprod* 1998; 59:1037–1046.
25. Cocuzza M, Sikka SC, Athayde KS, Agarwal A. Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence based analysis. *International Braz J Urol* 2007; 33:603-621.
26. Twigg J, Fulton N, Gomez E, Irvine DS, Aitken RJ. Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation and effectiveness of antioxidants. *Hum Reprod* 1998; 13(6):1429-36.
27. Gharagozloo, P., Aitken, R.J. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. *Hum Reprod* 2011, 26(7); 1628-40. DOI: 10.1093/humrep/der132

REFERENCES (9-11)

9. Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Ushakova I. V. Rol protsessov svobodno-radikalnogo okisleniya v patogeneze muzhskogo immunnogo besplodiya. [Role of oxidative stress reaction in pathogenesis of autoimmune form of male infertility]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2010;(4):62-66. (In Russian)
10. Kaprin A.D., Kostin A.A., Kulchenko N.G., Fomin D.K., Aliev A.R. Diagnostika idiopaticeskogo besplodiya. Chto novogo? [Diagnosis of idiopathic infertility. What's new?] *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii* 2014;(2):3. (In Russian)
11. Bozhedomov V.A., Gromenko D. S., Ushakova I. V. i soavt. Oksidativnyy stress spermatozoidov v patogeneze muzhskogo besplodiya. [Oxidative stress of spermatozoa in pathogenesis of male infertility] *Urologiya* 2009;(2):51-56. (In Russian)

ОТВЕТСТВЕННОЕ ОТЦОВСТВО



КАКОЕ ЭТО СЧАСТЬЕ – БЫТЬ ОТЦОМ!



Медицинская реабилитация пациентов с возрастным андрогенным дефицитом в условиях специализированного уроандрологического центра

И.А. Панченко, А.П. Ефименко, Р.И. Панченко

Государственное автономное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Краевой клинический специализированный уроандрологический центр», Россия

Сведения об авторах:

Панченко И.А. – к.м.н., главный врач государственного автономного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевой клинический специализированный уроандрологический центр»; e-mail: andromedcentr@ya.ru

Panchenko I.A. – PhD, chief doctor of State Autonomous Healthcare Institution of the Stavropol Territory «Regional Clinical Specialized Uroandrology Center»; e-mail: andromedcentr@ya.ru

Ефименко А.П. – к.м.н., врач-уролог-андролог государственного автономного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевой клинический специализированный уроандрологический центр»; e-mail: andromedcentr@ya.ru

Efimenko A. P. – PhD, urologist-andrologist of State Autonomous Healthcare Institution of the Stavropol Territory «Regional Clinical Specialized Uroandrology Center»; e-mail: andromedcentr@ya.ru

Панченко Р.И. – аспирант кафедры хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии СтГМУ, врач-уролог-андролог государственного автономного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевой клинический специализированный уроандрологический центр»; e-mail: andromedcentr@ya.ru

Panchenko R. I. – postgraduate at the department of surgery and endosurgery with a course of vascular surgery and angiology StSMU, urologist-andrologist of State Autonomous Healthcare Institution of the Stavropol Territory «Regional Clinical Specialized Uroandrology Center»; e-mail: andromedcentr@ya.ru

Современная медицина особое внимание уделяет вопросам возрастного дефицита андрогенов у мужчин. Возрастной андрогенодефицит (ВАД), или синдром дефицита тестостерона – это синдромокомплекс, обусловленный относительным или абсолютным недостатком либо количества, либо действия тестостерона. ВАД проявляется нарушением репродуктивной и копулятивной функций, липидного и углеводного обменов, костного метаболизма, а также психосоматического и социального поведения [1-4]. В процессе старения в плазме крови у мужчин наблюдается постепенное снижение содержания тестостерона (с 35-летнего возраста по 1-2% в год) [1,2,5]. Примерно у 10–15% мужчин в возрасте 50–55 лет выявляются клинические признаки возрастных гормональных изменений [5] и не менее чем у 70% мужчин старше 60 лет определяется снижение уровня тестостерона [1,2,6,7].

Хорошо известно отрицательное влияние ВАД у мужчин на состояние практически всех органов и систем. В большинстве случаев у пациентов наблюдаются следующие расстройства:

- мочеполовые (эректильная дисфункция (ЭД), дисоргазмия, снижение фертильности эякулята, поллакиурия);
- вегето-сосудистые (внезапная гиперемия лица, шеи, верхней части туловища, чувство жара («приливы»), колебания уровня артериального давления (АД), кардиалгии, головокружение, чувство нехватки воздуха);
- психоэмоциональные (снижение либидо, повышенная раздражительность, быстрая утомляемость, ослабление внимания, бессонница, тревога, депрессия);
- соматические (уменьшение количества мышечной массы и силы, снижение плотности костной ткани, гинекомастия, абдоминальное ожирение, истончения и атрофии кожи) [4,5,6,7].

Назначение тестостерона в подобных случаях способно ликвиди-

ровать или существенно ослабить перечисленные проявления. Однако клинические исследования свидетельствуют о необходимости поиска новых подходов к медицинской реабилитации пациентов с ВАД: с одной стороны, многочисленные побочные эффекты препаратов тестостерона (диарея, головкружения, акне, зуд, болевой синдром, гинекомастия, нарушения дыхания, заболевания предстательной железы и др.) ограничивают его применение [3], а с другой – научные исследования курортологов России показали, что включение немедикаментозных технологий в стандартные схемы лечения способствуют существенному повышению эффективности реабилитационных мероприятий [8-10].

Цель исследования: разработка новой технологии медицинской реабилитации пациентов с возрастным андрогенным дефицитом в условиях специализированного уроандрологического центра с применением заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и инфракрасного воздействия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ГАУЗ Ставропольского края «Краевой клинический специализированный уроандрологический центр» (ГАУЗ «ККСУЦ») проведены наблюдения 60 больных с ВАД. Исследование проводили с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека». Критерии включения: снижение уровня тестостерона в сыворотке крови, возраст от 45 до 65 лет; информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: уровень простатспецифического антигена в сыворотке крови более 4 нг/мл, сопутствующая онкологическая или кардиологическая патология.

Методом случайной выборки было сформировано 2 группы по 30 человек. Пациенты контрольной группы получали только стандартную заместительную гормональную терапию (ЗГТ) – Андрогель по 50 мг 1 раз в сутки или Небидо 5 мл по 1 инъекции 1 раз в 3 месяца на протяжении 9 месяцев. В основной группе больным на фоне ЗГТ (через 3 мес. от начала лечения) дополнительно была назначена физиотерапия в виде инфракрасного воз-

действия, которое осуществлялось в двухместной инфракрасной кабине, оборудованной излучателями IRS3 EOS (производство Германии), при температуре +55-60°C, относительной влажности 70-75%, продолжительностью процедур 30 мин, через день, на курс лечения 10 процедур.

Оценка результатов терапевтических мероприятий проведена через 9 месяцев после лечения. Анализ клинической симптоматики заболевания проводился по балльной системе с применением 5-ти балльной шкалы Лайкерта. Определение концентрации общего тестостерона проводилось иммуноферментным методом, забор крови осуществлялся в 8 часов утра. Для оценки состояния перекисного гомеостаза определены уровни малонового диальдегида (МДА) – методом реакции с тиобарбитуровой кислотой и каталазы – методом реакции с молибдатом аммония. Проведено психологическое тестирование с целью оценки изменений в половой системе по шкале количественной оценки мужской копулятивной функции (МКФ), за нормативные значения приняты показатели 20 здоровых мужчин в возрасте от 45 до 65. Статистическая обработка материала проводилась посредством применения

программы «Statistica» 6,0 версии, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После проведения реабилитационных мероприятий было отмечено увеличение частоты улучшений клинических показателей при дополнительном использовании общего инфракрасного излучения. Особенно это касалось вегетативных проявлений, мягкая успокаивающая атмосфера инфракрасной сауны благоприятно отражалась на психологическом, эмоциональном состоянии больных с ВАД. Так, отмечена положительная динамика следующих симптомов: нормализация сна – на 66% ($p < 0,01$), снижение уровня артериального давления – на 60,4% ($p < 0,01$), интенсивность тревожно-депрессивных расстройств – на 58,2% ($p < 0,01$), кардиалгии – на 63,8% ($p < 0,01$), приливы – на 60,5% ($p < 0,01$). Отмечено улучшение показателей таких признаков, как либидо и половая активность – на 60,9% ($p < 0,01$). В контрольной группе динамика данных показателей была достоверно ниже на 25-30% ($p_{1-2} < 0,05$) (табл. 1). Это объясняется, на

Таблица 1. Динамика основных клинических синдромов у больных с возрастным андрогенным дефицитом

Показатели (в баллах)	Показатели у здоровых лиц	Группа контроля (n=30)		Основная группа (n=30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эректильная дисфункция	0,41±0,06	1,63±0,03#	0,91±0,05*#	1,69±0,02#	0,66±0,03***
Дисоргазмия	0,32±0,03	1,58±0,06#	0,98±0,03*#	1,60±0,03#	0,72±0,02***
Поллакиурия	0,29±0,05	1,81±0,07#	1,12±0,02*#	1,82±0,05#	0,88±0,04**
Общая слабость, повышенная утомляемость	0,48±0,07	1,92±0,04#	1,09±0,04*#	1,95±0,04#	0,81±0,02**
Приливы	0,24±0,06	2,34±0,05#	1,63±0,05*#	2,38±0,06#	0,94±0,03***
Кардиалгии	0,46±0,07	2,56±0,06#	1,79±0,07*#	2,57±0,03#	0,93±0,05***
Повышение уровня артериального давления	0,33±0,03	2,48±0,03#	1,71±0,04*#	2,50±0,05#	0,99±0,08***
Нарушения сна	0,26±0,05	2,62±0,04#	1,78±0,05*#	2,59±0,07#	0,88±0,06***
Тревога / депрессия	0,39±0,08	2,60±0,07#	1,83±0,08*#	2,68±0,08#	1,12±0,03***

Примечание: * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с показателями до лечения; # $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями у здоровых лиц; * $p < 0,05$ – достоверность различий относительно показателей группы контроля

наш взгляд, тем, что дозированные тепловые нагрузки в инфракрасной сауне носят тренировочный характер и сопровождаются изменением адаптивных реакций [3].

На фоне заместительной гормональной терапии гелевыми или инъекционными формами уровень тестостерона в обеих группах в сравнении с показателями до лечения достоверно повысился (табл. 2). Согласно данным Н.Л. Жемчужковой и соавт., по мере влияния общего инфракрасного облучения формируется выраженный окислительный стресс, сменяющийся развитием адаптивных реакций в виде активации антиоксидантной защиты [9]. Это подтверждается и в наших исследованиях. Так, существенное снижение интенсивности свободнорадикального окисления по уровню МДА (на 30,2%; $p < 0,01$) наблюдалось у 90% пациентов основной группы против 72% в груп-

пе сравнения (на 10,6%; $p > 0,05$). С такой же частотой произошло повышение активности антиоксидантной системы защиты по уровню каталазы: в основной группе на 17,2% ($p < 0,05$), в группе сравнения – на 7,1% ($p > 0,05$).

Оценка мужской копулятивной функции по шкале МКФ после проведения реабилитационных мероприятий также показала целесообразность включения процедур в инфракрасной сауне при ВАД. Так, в основной группе во всех составляющих копулятивного цикла выявлены более существенные положительные изменения, что свидетельствует об активном влиянии инфракрасного воздействия на копулятивную функцию (табл. 3). Итоговая оценка шкалы МКФ в основной группе после лечения достоверно увеличилась на 34,9% ($p < 0,05$), тогда как в группе контроля – на 26,8% ($p < 0,05$).

Результаты отдаленных на-

блюдений подтверждают благоприятную роль инфракрасного воздействия на фоне ЗГТ в медицинской реабилитации больных ВАД: сохранение терапевтического эффекта отмечалось до 9-10 месяцев, в то время как в группе контроля положительные результаты сохранялись лишь до 5-6 месяцев ($p_{1-2} < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Проведение заместительной гормональной терапии и общего инфракрасного воздействия в реабилитационном отделении ГАУЗ «ККСУЦ» г. Ставрополя при ВАД является целесообразным и обоснованным, позволяющим не только восстановить нормальный уровень тестостерона, но и контролировать ряд клинико-метаболических показателей, таких, как перекисный гомеостаз, психоэмоциональный статус, копулятивная функция. ■

Таблица 2. Динамика некоторых показателей гомеостаза у больных с возрастным андрогенным дефицитом

Показатели (в баллах)	Показатели у здоровых лиц	Группа контроля (n=30)		Основная группа (n=30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Тестостерон общий (нмоль/л)	16,1±1,4	10,7±1,12#	19,8±1,14*	10,9±1,13#	21,2±1,15##**
Малоновый диальдегид (ммоль/л)	4,12±0,12	5,97±0,11#	5,34±0,14*	6,02±0,09#	4,20±0,11***
Каталаза (%)	74,5±5,45	62,8±5,46#	67,6±5,32*	61,5±5,35#	74,2±5,23***

Примечание: # $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями у здоровых лиц; * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с показателями до лечения; * $p < 0,05$ – достоверность различий относительно показателей группы контроля

Таблица 3. Динамика показателей шкалы количественной оценки мужской копулятивной функции у больных с возрастным андрогенным дефицитом

Показатели (в баллах)	Показатели у здоровых лиц	Группа контроля (n=30)		Основная группа (n=30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Нейрогуморальная	11,4±0,31	6,38±0,31#	8,48±0,33*	6,42±0,38#	9,84±0,36*
Психическая	11,2±0,26	5,78±0,24#	8,42±0,32*	5,84±0,29#	10,14±0,41**
Эрекционная	11,5±0,28	6,86±0,42#	9,18±0,38*	6,90±0,44#	10,22±0,42**
Эякуляторная	11,3±0,30	7,22±0,32#	9,40±0,32*	7,21±0,29#	10,21±0,36*
Общее состояние	11,8±0,24	6,38±0,41#	9,14±0,36*	6,24±0,38#	9,72±0,40*
Итоговая оценка	55,6±3,27	32,64±2,18#	44,62±2,92*	32,61±2,88#	50,13±3,19*

Примечание: * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с показателями до лечения; # $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями у здоровых лиц

Ключевые слова: *возрастной андрогенодефицит, медицинская реабилитация, инфракрасная сауна.*

Key words: *age-related androgen deficiency, medical rehabilitation, infrared sauna.*

Резюме:

Введение: Современная медицина особое внимание уделяет вопросам возрастного дефицита андрогенов у мужчин. Возрастной андрогенодефицит (ВАД), или синдром дефицита тестостерона – это синдромокомплекс, обусловленный относительным или абсолютным недостатком либо количества, либо действия тестостерона, проявляющийся нарушением репродуктивной и копулятивной функций, липидного и углеводного обменов, костного метаболизма, а также психосоматического и социального поведения.

Цель. Целью данного исследования являлась разработка новой технологии медицинской реабилитации пациентов с возрастным андрогенным дефицитом в условиях специализированного уроандрологического центра с применением заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и инфракрасного воздействия.

Материалы и методы. В условиях ГАУЗ Ставропольского края «Краевой клинический специализированный уроандрологический центр» проведены наблюдения 60 больных с ВАД. Исследование проводили с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека». Критерии включения: снижение уровня тестостерона в сыворотке крови, возраст от 45 до 65 лет.

Результаты и обсуждение. После проведения реабилитационных мероприятий под влиянием указанных выше лечебных комплексов было отмечено явное преимущество частоты улучшений клинических показателей.

Выводы. Авторами разработана новая технология медицинской реабилитации пациентов с возрастным андрогенным дефицитом в условиях специализированного уроандрологического центра с применением заместительной гормональной терапии и инфракрасного воздействия в инфракрасной кабине. Показано, что такое назначение лечебных факторов способствует восстановлению нормального уровня тестостерона у наблюдаемых мужчин, нивелированию клинической симптоматики заболевания, существенному улучшению перекисного гомеостаза, психоэмоционального состояния и качества жизни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Summary medical rehabilitation of patients with age-related androgen deficiency in the conditions of the specialized uroandrological center

I.A. Panchenko, A.P. Efimenko, R.I. Panchenko

Introduction: Modern medicine pays particular attention to the age-related deficit of androgens. Age androgen deficiency (AAD), or testosterone deficiency syndrome, is a syndrome caused by the relative or absolute lack of the amount or the action of testosterone (T), manifested by a violation of reproductive and copulatory functions, lipid and carbohydrate metabolism, bone metabolism, and psychosomatic and social behavior.

Purpose. The purpose of this study was to develop a new technology for medical rehabilitation of patients with age-related androgen deficiency in a specialized urological center with the use of hormone replacement therapy (HRT) and infrared exposure.

Materials and methods. In the conditions of Stavropol Territory, the Regional Clinical Specialized Uroandrology Center conducted observations of 60 patients with AAD. The study was conducted in compliance with the ethical principles of scientific medical research with human participation. Criteria for inclusion: a decrease in testosterone in the blood serum, age from 45 to 65 years.

Results and discussion. After the rehabilitation activities under the influence of the above mentioned therapeutic complexes, a clear advantage of the frequency of improvement in clinical indices was noted.

Conclusions. The authors developed a new technology for medical rehabilitation of patients with age-related androgen deficiency in the conditions of a specialized urological center with the use of hormone replacement therapy and infrared exposure in an infrared cabin. It is shown that this appointment of therapeutic factors contributes to the restoration of normal testosterone levels in the men observed, leveling the clinical symptoms of the disease, a significant improvement in peroxid homeostasis, psychoemotional state and quality of life.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. 240 с.
2. Корнеев, И.А. Достоверность методов оценки уровня тестостерона и резистентность андрогеновых рецепторов при диагностике возрастного дефицита андрогенов у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2007;(2):6-9.
3. Мкртумян, А.М., Оранская А.Н., Петрова Н.В. Золотой стандарт в терапии возрастного андрогенного дефицита. *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии* 2009;(3):8-12
4. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 2005;48(1):1-4. doi: 10.1016/j.eururo.2005.04.027
5. Лоран О.Б., Сегал А.С. Климактерические расстройства у мужчин. М., изд-во "OGGI Production", 1999 г., 88 с.
6. Спиринов П.В., Попков В.М., Полозов А.Б., Хмара Н.В. Возрастной андрогенный дефицит и хронический простатит: клинко-диагностические параллели. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2013;19(1):127-131.
7. Haider A, Goore L, Padungtod P, Saad F. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalisation of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men. *Andrologia*. 2009;41(1):7-13. doi: 10.1111/j.1439-0272.2008.00880.x.
8. Ефименко Н.В., Глухов А.Н., Черевашенко Л.А., Шведунова Л.Н., Бучко А.А., Кайсинова А.С., и др. Первая клиника бальнеологического института: основные достижения и перспективы научной деятельности. *Курортная медицина* 2015;(2):18-26.
9. Жемчужнова Н.Л., Ходарев Н.В., Олемпиева Е.В., Кузьменко Н.В., Жинко М.Н. Влияние общей инфракрасной сауны на антиоксидантный статус крови добровольцев. *Медицинский альманах* 2013;(3):42-43.
10. Мкртчян А.М., Кайсинова А.С., Кочарян Г.В. Бальнеолоидо- и лимфотропная терапия в медицинской реабилитации больных хроническим простатитом. *Курортная медицина* 2015;(1):70-75.

REFERENCES (1-3, 5, 6, 8-10)

1. Dedov I.I., Kalinchenko S.YU. Vozrastnoy androgennyiy defitsit u muzhchin. M.: Prakticheskaya meditsina, 2006. 240 p. (In Russian)
2. Korneev I.A. Dostovernost metodov otsenki urovnya testosterona i rezistentnost androgenovyyh retseptorov pri diagnostike vozrastnogo defitsita androgenov u muzhchin. [[Reliability of methods of testosterone level estimation and androgen receptors resistency at diagnostics of partial androgen deficiency in ageing male]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2007;(2):6-9. (In Russian)
3. Mkrtyumyan, A.M. Oranskaya A.N., Petrova N.V. Zolotoy standart v terapii vozrastnogo androgennoy defitsita. [Gold standard in the therapy of age-related androgen deficiency]. *Effective pharmacotherapy in endocrinology* 2009;(3):8-12. (In Russian)
5. Loran O.B., Segal A.S. Klimaktericheskie rasstroystva u muzhchin. Moscow, izdatelstvo "OGGI Production", 1999 g., p. 88 (In Russian)
6. Spirin P.V., Popkov V.M., Polozov A.B., Hmara N.V. Vozrastnoy androgennyiy defitsit i hronicheskiy prostatit: kliniko-diagnosticheskie paralleli. [Age-related androgen deficiency and chronic prostatitis: clinical and diagnostic parallels]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* 2013;19(1):127-131. (In Russian)
8. Efimenko N.V., Gluhov A.N., Cherevaschenko L.A., Shvedunova L.N., Buchko A.A., Kaysinova A.S., i dr. Pervaya klinika balneologicheskogo instituta: osnovnyie dostizheniya i perspektivy nauchnoy deyatel'nosti. [The first clinic of balneological institute: main achievements and prospects of scientific activity]. *Kurortnaya meditsina* 2015;(2):18-26. (In Russian)
9. Zhemchuzhnova N.L., Khodarev N.V., Olempieva E.V., Kuzmenko N.V., Zhinko M.N. Vliyanie obschey infrakrasnoy saunyi na antioksidantnyiy status krovi dobrovol'tsev. [The influence of public infrared sauna on the antioxidant blood condition of volunteers]. *Meditsinskiy almanah* 2013;(3):42-43. (In Russian)
10. Mkrtychyan A.M., Kaysinova A.S., Kocharyan G.V. Balneopeloido- i limfotropnaya terapiya v meditsinskoy rehabilitatsii bolnykh hronicheskim prostatitom. [Balneopeloido- and lymphotropic therapy in medical rehabilitation of patients with chronic prostatitis]. *Kurortnaya meditsina* 2015;(1):70-75. (In Russian)



ТЫ - Альфа?

Необходимость комплексного подхода к обследованию и лечению больных хроническим абактериальным простатитом

Е.В. Кульчавеня^{1,2}, А.А. Бреусов³, А.Г. Чередниченко¹, С.В. Стовбун⁴

¹ ФГБУ Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России,

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России,

³ Медицинский центр «Биовэр», Новосибирск,

⁴ ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Сеченова» РАН, Москва, Россия

Сведения об авторах:

Кульчавеня Е. В. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела урологии Новосибирского НИИ туберкулеза, профессор кафедры туберкулеза Новосибирского государственного медицинского университета; e-mail: urotub@yandex.ru

Kulchavenya E. V. – Dr. Sc, professor; principal researcher of Novosibirsk TB Research Institute, professor of Novosibirsk Medical University; e-mail: urotub@yandex.ru

Бреусов А. А. – к.м.н., директор медицинского центра «Биовэр», г. Новосибирск; e-mail: urotub@yandex.ru

Breusov A. A. – PhD, Head of the Medical Center "Biovar", Novosibirsk; e-mail: urotub@yandex.ru

Чередниченко А. Г. – заведующий бактериологической лабораторией Новосибирского НИИ туберкулеза; e-mail: urotub@yandex.ru

Cherednichenko A. G. – Head of the bacteriological laboratory of the Novosibirsk Scientific Research Institute of Tuberculosis; e-mail: urotub@yandex.ru

Стовбун С. В. – д. физ-мат.н., заведующий лабораторией химической физики биосистем. Институт химической физики имени Н.Н. Семенова, РАН; e-mail: urotub@yandex.ru

Stovbun S. V. – Dr.Sc., Head of the laboratory of chemical physics of biosystems. Institute of Chemical Physics named after N.N. Semenov, the Russian Academy of Sciences; e-mail: urotub@yandex.ru

В последние годы много внимания уделяют хроническому простатиту (ХП) – заболеванию, имеющему наряду с медицинским огромное социальное значение. Больные ХП – преимущественно активные мужчины репродуктивного возраста. ХП не представляет непосредственной угрозы жизни, но существенно снижает ее качество, поскольку отрицательно влияет на семейные взаимоотношения, работоспособность и т.д. ХП составляет до 40% в структуре урологического приема частных медицинских центров [1]. Несмотря на многокомпонентную длительную терапию, заболевание склонно к рецидивированию [2].

Согласно классификации Национального Института Здоровья (НИИ) США, ХП категории III-а подразумевает наличие клинической и лабораторной симптоматики ХП, т.е. в секрете предстательной железы (ПЖ) присутствует повышенное количество лейкоцитов, хотя роста микробной флоры нет. Сам факт асептического воспаления в данном случае весьма сомнителен, скорее всего имеет место неполное оснащение бактериологических ла-

бораторий [3, 4]. Кроме того, пациенты, относящиеся к категории III-а, в своей жизни получили не один курс антибактериальной терапии, что могло привести к трансформации микроорганизмов в L – формы, не дающие роста на обычных стандартных средах и персистенции их в паренхиме железы [5-7].

Считается, что в структуре ХП до 80-90% приходится на абактериальную форму заболевания (категория III-а). Для признания хронического простатита бактериальным необходимо обнаружение в специфическом для ПЖ материале (секрет, порция мочи после массажа, эякулят) при повторных обострениях (рецидивах) преимущественно одного и того же патогенного бактериального возбудителя (в особенности – отличного от микрофлоры уретры и других отделов мочевого тракта) [8].

Однако в последнее время эта точка зрения пересматривается. Во-первых, появились новые технологии, позволяющие обнаружить новые микроорганизмы в дериватах половых желез (правда, пока что их патогенная роль не доказана) [3,9-11]. Во-вторых, стали признавать внутриклеточных возбудителей этиоло-

гическим фактором ХП [2,7,12-13].

Кроме того, отсутствие роста банальной микрофлоры при воспалении любого отдела урогенитального тракта может свидетельствовать о туберкулезе [14]. В Российской Федерации эпидемическая ситуация в отношении туберкулеза во многих регионах остается напряженной [15-18], и диагностическое значение «асептического воспаления» не утратило своей актуальности.

Иммуномодуляторы широко применяют в лечении многих инфекционных заболеваний урогенитального тракта [19], а в случае, например, вируса папилломы человека они являются препаратом выбора, поскольку этиотропной терапии для аногенитального папилломатоза не существует [20]. Любое хроническое воспаление сопровождается снижением иммунитета. Иммуностимулирующие препараты позволяют компенсировать этот дефект, что подтверждено многими исследованиями [21-25]. Однако эффективность комплексного лечения больных хроническим абактериальным простатитом с использованием иммуномодуляторов изучена недостаточно.

Цель исследования – доказать присутствие того или иного патогена в деривате половых желез у больных хроническим абактериальным простатитом и эффективность комплексной терапии с использованием иммуномодулятора (панавир) у этих больных.

Дизайн исследования: нерандомизированное сравнительное двунаправленное случай-контроль.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включили две группы больных абактериальным ХП категории III-а по 28 пациентов в каждой. Основную группу (ОГ) набирали проспективно, группу сравнения (ГС) – ретроспективно.

Критерии включения:

1. Возраст от 18 до 60 лет;
2. Сумма баллов по шкале NIH-CPSI (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index) не менее 15 в течение не менее шести месяцев;
3. Наличие в нативном препарате секрета ПЖ, полученном путем изгоняющего массажа предстательной железы, не менее 15 лейкоцитов в поле зрения при световой микроскопии;
4. Отсутствие роста патогенной микрофлоры в секрете ПЖ / эякуляте;
5. Согласие на участие в исследовании (для ОГ).

Критерии исключения:

1. Возраст моложе 18 и старше 60 лет;
2. Любые онкологические заболевания;
3. Любые соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации;
4. ВИЧ-инфекция в любой стадии;
5. Алкоголизм и наркомания;
6. Наличие инородных тел в мочевом пузыре;
6. Бессимптомное течение заболевания или сумма баллов по шкале NIH-CPSI менее 15;
7. Рост патогенной микрофлоры

в секрете ПЖ / эякуляте в титре более 10^3 КОЕ/мл.

Все пациенты проходили стандартное обследование, включавшее определение простатоспецифического антигена (ПСА), 3-стаканную пробу мочи, биохимический анализ мочи, пальцевое ректальное исследование (ПРИ) ПЖ. Всем выполняли клиническое и бактериологическое исследование секрета ПЖ. Также больные самостоятельно заполняли опросник NIH-CPSI, переведенный на русский язык.

Видовую идентификацию микроорганизмов проводили методом время пролетной масс-спектрометрии и на микробиологическом анализаторе Phoenix 100 (BectonDickinson, США). Исследование соскоба уретры на *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma parvum* и *urealythicum*, на *Mycobacterium tuberculosis*, а также на вирусы (вирус герпеса и папилломы человека без типирования) выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Все пациенты, у которых были выявлены внутриклеточные возбудители, получали антибактериальную терапию доксициклином (юнидокс соллютаб) в дозе 300 мг однократно в первый день, и затем по 100 мг дважды в день в течение 14 дней. Девять больных, у которых был обнаружен вирус герпеса, принимали фамцикловир (фамилар) по 250 мг трижды в день в течение 10 дней. Учитывая выраженную интенсивность боли, все пациенты также принимали кетопрофен (фламакс-форте) по 100 мг однократно в день в течение 7 дней. С целью миорелаксации и улучшения агрегации эритроцитов пациенты обеих групп принимали бенциклон (галидор) по 100 мг дважды в день в течение двух недель. Таким образом, базовая этиопатогенетическая терапия была идентичной.

Также пациентам основной группы дополнительно был проведен курс лечения панавиром внутривенно по 5 мл болюсно, по схеме:

первые 3 инъекции через 24 часа, 4-5 инъекции – через 48 часов. То есть панавир вводили пациентам основной группы в 1-й, 3-й, 5-й, 8-й и 11-й день лечения.

Обследование проводили до начала лечения, через 10 ± 1 дней для оценки переносимости панавира, через 15 ± 2 дня для оценки непосредственных результатов комплексного лечения, через 90 ± 3 дней для оценки результатов. При контрольном обследовании через две недели исследовали секрет ПЖ методом световой микроскопии нативного мазка и анализировали повторно заполненные опросники, а весь спектр обследования повторяли через 3 месяца, степень эрадикации возбудителя оценивали методом ПЦР.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2007 и Statistica for Windows 6.0. Определяли среднюю арифметическую (\bar{x}), отклонение от средней арифметической, рассчитывали среднее квадратическое отклонение (σ) и среднюю ошибку относительной величины (m). Для решения вопроса о случайности расхождений наблюдаемых средних (относительных) величин производили расчет средней ошибки разности двух средних. Полученные результаты представляли как среднее \pm ошибка средней ($M \pm m$). Посредством сравнения средних значений двух выборок проводили t-критерий Стьюдента и определяли уровень значимости p . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Под нашим наблюдением находилось 58 пациентов в возрасте от 24 до 47 лет (в среднем $36 \pm 6,9$). Давность заболевания колебалась от 4 до 17 лет, в среднем $7,4 \pm 2,6$ года. Все это время больные наблюдались у уролога с диагнозом «ХП» (без указания категории). Судя по

выпискам из амбулаторных карт, доступных для анализа, при стандартном посеве секрета ПЖ и/или эякулята у всех пациентов результат был отрицательный в течение как минимум шести месяцев до включения в исследование.

При включении в исследование больные отвечали критериям диагноза «хронический простатит категории III-а», поскольку у всех пациентов число лейкоцитов в секрете ПЖ превышало 15 в поле зрения, в дериватах половых желез патогенная микрофлора не была обнаружена. Однако молекулярно-генетическими методами у всех пациентов обнаружили ДНК внутриклеточных патогенов: *Chlamydia trachomatis* (17 пациентов), *Ureaplasma urealyticum* (15 больных), *Mycoplasma genitalium* (22 пациента), а также *virus Herpes* (9 пациентов) и вирус папилломы человека (ВПЧ) у 5 больных (табл. 1). Эти возбудители формально не относятся к этиологическим факторам ХП, тем не менее, поддерживают воспаление в ПЖ.

Сумма выделенных микроорганизмов/вирусов в каждой группе

превышает число пациентов/100%, поскольку практически у всех присутствовала ассоциация различных патогенов, причем у 7 пациентов наряду с уропатогенами был найден вирус герпеса, у двух – вирус герпеса и вирус папилломы человека, у трех – вирус папилломы человека в сочетании с другими внутриклеточными паразитами. У 8 пациентов урогенитальный герпес проявлялся характерными высыпаниями, а у одного была латентная форма инфекции. Все пятеро инфицированных ВПЧ ранее подвергались деструкции папиллом (трое – трижды, двое – дважды); на момент включения в исследование видимые папилломы отсутствовали. Несмотря на существенные различия в частоте выявления *Virus Herpes* 1-2 и *Ureaplasma parvum*, мы сочли группы сопоставимыми, поскольку ассоциация патогенов нивелировала это различие.

Ведущей жалобой при обращении была боль в области промежности с иррадиацией в органы мошонки, боль при эякуляции. Интенсивность боли по шкале NIH-CPSI составила в среднем 8,7 балла в

группе ОГ и 8,3 – в группе ГС, нарушение мочеиспускания больные оценили в среднем в 4,6 баллов в группе ОГ и в 4,7 балла – в гр. ГС. Качество жизни по шкале симптомов составило 7,6 и 7,8 баллов соответственно. Сумма баллов по шкале NIH-CPSI была в ОГ 20,9, и в группе сравнения – 20,8. Различия результатов анкетирования между группами статистически не достоверны ($p > 0,05$). Сопоставление выраженности симптоматики представлено на рисунке 1.

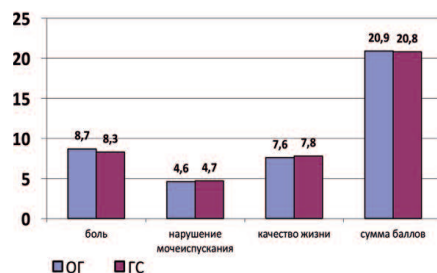


Рис. 1. Выраженность симптомов в баллах по шкале NIH-CPSI у больных ХП

Таким образом, по выраженности симптоматики обе группы больных были идентичны.

Комплексную терапию в течение двух недель завершили все пациенты; незначительные побочные эффекты, не потребовавшие отмены доксициклина, были отмечены у одного пациента в ГС; все пациенты основной группы перенесли внутривенное вливание панавира хорошо.

Через две недели была отмечена положительная динамика по всем параметрам, более выраженная в ОГ. Достоверные различия получены по параметрам «боль», «качество жизни» и по сумме баллов; мочеиспускание улучшилось в обеих группах одинаково. При контрольном обследовании через три месяца вновь достоверно лучшие показатели были отмечены в ОГ. Ни у одного пациента, получавшего иммунотропную терапию, не было обострения заболевания, в то время как в группе сравнения таковых было двое (табл. 2).

Через три месяца интенсивность боли по шкале NIH-CPSI составила в среднем 2,7 балла в ОГ и

Таблица 1. Виды внутриклеточных возбудителей, выделенных у пациентов обеих групп до лечения

Возбудитель	1-я группа (основная) n=28		2-я группа (гр. сравнения) n=28		p
	абс	%	абс	%	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	9	32,1	8	28,6	>0,05
<i>Ureaplasma parvum</i>	5	17,6	8	28,6	<0,05
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	8	28,6	7	25,0	>0,05
<i>Mycoplasma genitalium</i>	12	42,9	10	35,7	>0,05
<i>Virus Herpes</i> 1-2	9	32,1	6	21,4	<0,05
<i>Virus Papilloma humanis spp</i>	5	17,6	3	10,7	>0,05

Таблица 2. Результаты анкетирования по шкале NIH-CPSI

Домен	Основная группа			Группа сравнения			p
	исходно	через 2 нед.	через 3 мес	исходно	через 2 нед.	через 3 мес	
Боль	8,7	3,5*	2,7**	8,3	4,6*	4,7**	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Нарушение мочеиспускания	4,6	2,9*	1,8**	4,7	3,0*	3,5	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Качество жизни	7,6	5,1*	3,4**	7,8	5,8*	8,1	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Сумма баллов	20,9	11,5*	7,9**	20,8	13,4*	16,3	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание: *различие достоверно между исходным показателем и через 2 недели внутри группы; **различие достоверно между исходным показателем и через 3 мес. внутри группы. > p_1 – различие между ОГ и ГС через 2 недели, p_2 – различие между ОГ и ГС через 3 мес.

4,7 – в ГС, нарушение мочеиспускания больные оценили в среднем в 1,8 баллов в основной группе и в 3,5 балла – в ГС. Качество жизни по шкале симптомов составило 3,4 и 8,1 баллов соответственно. Сумма баллов была в основной группе снизилась с 20,9 до 7,9, и в группе сравнения – с 20,8 до 16,3.

В ОГ через три месяца после завершения терапии идентифицировали патогены у 5 пациентов (17,8%): ДНК хламидии была обнаружена у двух больных (7,1%), микоплазмы – у трех (10,7%), у одного (3,6%) сохранялся ВПЧ в ассоциации с микоплазмой. В ГС инфекционный агент был найден у 12 больных (42,8%): хламидии по-прежнему присутствовали у трех пациентов (10,7%), уреоплазма суммарно – у 7 (25,0%), и микоплазма – у 4 (14,3%); в 5 случаях сохранялась ассоциация микроорганизмов, том числе в трех – с ВПЧ. Вирус герпеса не определялся ни у одного пациента как в основной, так и в контрольной группе. Эрадикация ВПЧ наступила у трех пациентов из пяти в ОГ, в ГС этот вирус по-прежнему присутствовал у всех пациентов, вошедших в исследование.

Таким образом, в основной группе больных ХП курс комплексной этиопатогенетической терапии привел к эрадикации инфекционного агента у 23-х больных; эффективность лечения составила 82,1%. В группе сравнения у 12 пациентов элиминации возбудителя добиться не удалось; эффективность лечения составила 57,1% ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Реальная частота абактериального простатита не известна, поскольку уровень оснащения бактериологических лабораторий и подходы к обследованию пациентов различны не только в разных регионах, но существенно отличаются между государственными клиниками и частными медицинскими центрами. Недооценка внутриклеточных возбудителей и вирусов как этиологического фактора ХП ведет к хронизации заболевания и неудачам в лечении.

Включение в схему этиопатогенетической терапии иммуномодулятора существенно повысило эффективность лечения.

Аналогичные эффекты были зарегистрированы при лечении больных папилломавирусной инфекцией (ПВИ) гениталий, которая характеризуется полиморфными многоочаговыми поражениями кожи и слизистых оболочек генитального тракта [26-31]. Проведенное нами ранее исследование показало высокую эффективность иммуномодулятора изопринозина у больных хроническим простатитом, инфицированных ВПЧ [20].

Полученные нами данные позволяют утверждать, что, во-первых, под маской абактериального простатита протекает латентно инфекционный. Назвать его бактериальным неправильно, поскольку выявленные патогены не относятся к классу бактерий. Микоплазма – это грамотрицательный одноклеточный микроорганизм, который является представителем класса молликутов. Он занимает промежу-

точное положение между грибами, вирусами и бактериями. К классу микоплазм относят и уреоплазмы. Не относятся к бактериям и вирусы. Складывается странная ситуация: возбудители есть, воспаление присутствует, но, поскольку собственно бактерии не выявляют, простатит считается абактериальным – фактически являясь инфекционным. Таким больным показан особый подход к лечению, поскольку микоплазмы и уреоплазмы располагаются внутриклеточно, и доступны воздействию далеко не каждого антибиотика, в отношении вирусов антибиотика вообще не эффективны. Положение усугубляется преобладанием ассоциаций микроорганизмов; моноинфекция встречается редко. Сказанное выше обуславливает выбор антибактериальных препаратов, способствующих проникать внутрь клетки, в сочетании с иммуномодулятором, способствующим выработке эндогенного интерферона.

ВЫВОДЫ

1. Больных хроническим абактериальным простатитом категории III-а необходимо обследовать на внутриклеточные инфекции и вирусы, которые также могут поддерживать воспаление ПЖ;

2. Включение иммуномодулятора в схему стандартной этиопатогенетической терапии больных хроническим «абактериальным» простатитом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями и вирусами, обусловило повышение эффективности на 25,0%. ■

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит, внутриклеточные возбудители, вирусы, лечение.

Key words: chronic abacterial prostatitis, intracellular pathogens, viruses, treatment.

Резюме:

Введение: причина рецидивов хронического простатита (ХП) нередко заключается в неправильном определении его категории. Считается, что 90% ХП – абактериальный, но так ли это?

Цель исследования: доказать присутствие того или иного патогена в деривате половых желез у больных хроническим абактери-

Summary:

The necessity of a complex approach to examination and treatment of patients with chronic abacterial prostatitis

E. V. Kulchavenya, A. A. Breusov, A. G. Cherednichenko, S. V. Stovbun

альным простатитом и эффективность комплексной терапии с использованием иммуномодулятора (панавир) у этих больных.

Материал и методы: в исследование включили две группы больных абактериальным ХП категории III-а по 28 пациентов в каждой. Все пациенты проходили стандартное обследование, включая исследование на внутриклеточные возбудители и вирусы. Комплексная терапия включала доксициклин (юнидокс солутаб); при обнаружении вируса герпеса - фамцикловир (фамилар). Также пациентам основной группы (ОГ) дополнительно был проведен курс лечения панавиром внутривенно.

Результаты: при включении в исследование больные отвечали критериям диагноза «хронический простатит категории III-а»: у всех пациентов число лейкоцитов в секрете предстательной железы (ПЖ) превышало 15 в поле зрения, в дериватах половых желез рост патогенной микрофлоры получен не был. Молекулярно-генетическими методами обнаружили ДНК *Chlamydia trachomatis* (17 пациентов), *Ureaplasma urealyticum* (15 больных), *Mycoplasma genitalium* (22 пациента), *virus Herpes* (9 пациентов) которые формально не относятся к этиологическому фактору ХП, тем не менее, поддерживают воспаление в ПЖ. У всех присутствовала ассоциация патогенов.

Через три месяца после завершения комплексной терапии интенсивность боли по шкале National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) составила в среднем 2,7 балла в ОГ и 4,7 в группе сравнения (ГС), нарушение мочеиспускания - 1,8 баллов в ОГ и в 3,5 балла - в ГС. Качество жизни по шкале симптомов составило 3,4 и 8,1 баллов соответственно. Сумма баллов была в ОГ снизилась с 20,9 до 7,9, и в ГС - с 20,8 до 16,3.

Комплексная терапия с применением иммуномодулятора оказалась более эффективной и в отношении эрадикации возбудителя. В ОГ методом ПЦР ДНК хламидии была идентифицирована у 2-х больных (7,1%), а микоплазмы - у 3-х (10,7%); в ГС хламидии присутствовали у 3-х пациентов (10,7%), уреоплазма суммарно - у 7 (25,0%), и микоплазма - у 4 (14,3%). Таким образом, в целом в основной группе инфекционный агент был найден у 5-и больных (17,6%), а в группе сравнения - у 12 (42,8%), что в три раза выше.

Выводы: 1. Больных хроническим абактериальным простатитом категории III-а необходимо обследовать на внутриклеточные инфекции и вирусы, которые также могут поддерживать воспаление простаты.

2. Включение в комплекс этиопатогенетического лечения иммуномодуляторов существенно повышает эффективность терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Introduction: The emergence of chronic prostatitis (CP) is often due to incorrect determination of the category of the disease. It is considered that in 90% of cases, CP has abacterial aetiology, which is, however, debatable.

Aim: To determine the structure of chronic abacterial prostatitis and the effectiveness of complex therapy in patients with this disease.

Materials and methods: The study included two groups of patients with abacterial CP (IIIa category), each consisted of 28 patients. All patients underwent standard examination, which included screening for intracellular pathogens and viruses. Complex therapy involved the administration of doxycycline (Unidox Solutab) and famciclovir (Familiar), upon detection of herpes simplex virus. Patients from the main group also received panavir intravenously. The screening for pathogens was performed by PCR.

Results: At the beginning of the study, the patients had the criteria for being diagnosed with category IIIa chronic prostatitis. In all of them, the number of observable leukocytes in prostate sections was not higher than 15; no development of pathogenic microflora was present in the derivatives of gonads. Molecular-genetic approach revealed DNA of *Chlamydia trachomatis* (17 patients), *Ureaplasma urealyticum* (15 patients), *Mycoplasma genitalium* (22 patients), and *Virus herpes* (9 patients), which are not related to the aetiology of CP but play a role in the maintenance of inflammation in the prostate. All patients had mixed composition of pathogens.

According to NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index scale, the mean intensity of pain scored 2.7 in the main group (MG) and 4.7 in the comparison group (CG); urination disorders scored 1.8 in the MG and 3.5 in the CG. The quality of life scored 3.4 and 8.1, respectively, according to the symptoms scale. The sum of scores decreased from 20.9 to 8.9 in the MG and from 20.8 to 16.3 in the CG.

Complex therapy combined with immunomodulation was shown to be more effective also for pathogen eradication. In the MG, chlamydia were identified in 2 (7.1%) patients and mycoplasma - in 3 (10.7%); in the CG, chlamydia were still present in 3 patients (10.7%), ureoplasma - in 7 (25.0%) and mycoplasma in 4 (14.3%). Therefore, pathogens were identified in 5 patients (17.6%) in the main group and in 12 patients (42.8%) in the comparison group, which is three times higher.

Conclusions: 1. Patients with chronic abacterial prostatitis IIIa category are subject to screening for intracellular infections and viruses, which also can maintain prostate inflammation

2. The addition of immunomodulation therapy into the complex of aetiopathogenetic treatment significantly increases the effectiveness of the therapy.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю., Потапов В.В., Зулин Я.В. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(1):16-18.
2. Gasperi M, Krieger JN, Forsberg C, Goldberg J, Buchwald D, Afari N. Chronic prostatitis and comorbid non-urological overlapping pain conditions: A co-twin control study. *J Psychosom Res* 2017;102:29-33. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.09.005.
3. Xiao J, Ren L, Lv H, Ding Q, Lou S, Zhang W, Dong Z. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. *Urol Int* 2013;91(4):410-6. doi: 10.1159/000350934.
4. Cai T, Bartoletti R. Re: Park. The presence of *Chlamydia* is associated with increased leukocyte counts and pain severity in men with chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2015;85(6):1522-3. doi: 10.1016/j.urology.2015.03.023.
5. Pasini M, Kotarski V, Škerk V, Markotić A, Andrašević AT, Lepej SŽ, et al. The significance of *Chlamydia trachomatis* in prostatitis syndrome. *J Chemother* 2014;26(6):382-4. doi: 10.1179/1973947814Y.0000000165.
6. Cai T, Pisano F, Magri V. *Chlamydia trachomatis* infection is related to premature ejaculation in chronic prostatitis patients: results from a cross-sectional study. *J Sex Med* 2014;11(12):3085-92. doi: 10.1111/jsm.12699.
7. Park H, Sim SM, Lee G. The presence of *Chlamydia* is associated with increased leukocyte counts and pain severity in men with chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2015;85(3):574-9. doi: 10.1016/j.urology.2014.11.008.

8. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. EAU Guidelines on urinary and male genital tract infections. 2002. P. 49-55. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/URINARY-AND-MALE-GENITAL-TRACT-INFECTIONS-2001.pdf>
9. Olin SJ, Bartges JW. Urinary tract infections: treatment/comparative therapeutics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2015;45(4):721-46. doi: 10.1016/j.cvsm.2015.02.005.
10. La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, Franchina C, Scalia G, Morgia G et al. Prevalence of human papilloma virus infection in patients with male accessory gland infection. *Reprod Biomed Online* 2015;30(4):385-91. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.12.016.
11. Naumenko V, Tyulenev Y, Kurilo L, Shileiko L, Sorokina T, Evdokimov V et al. Detection and quantification of human herpes viruses types 4-6 in sperm samples of patients with fertility disorders and chronic inflammatory urogenital tract diseases. *Andrology.* 2014;2(5):687-94. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00232.x.
12. Papeš D, Pasini M, Jerončić A, Vargović M, Kotarski V, Markotić A, Škerk V. Detection of sexually transmitted pathogens in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain: a prospective clinical study. *Int J STD AIDS* 2017;28(6):613-615. doi: 10.1177/0956462417691440.
13. Sanchez LR, Bresler ML, Godoy GJ, Salazar FC, Mackern-Oberti JP, Cuffini C, et al. Chronic infection of the prostate by chlamydia muridarum is accompanied by local inflammation and pelvic pain development. *Prostate* 2017;77(5):517-529. doi: 10.1002/pros.23291.
14. Кульчавеня Е. В., Краснов В.А., Мордык А.В. Альманах внепочечного туберкулеза. Новосибирск: Сибпринт, 2015. – 247 с.
15. Kulchavenya E. Extrapulmonary tuberculosis: are statistical reports accurate? *Ther Adv Infect Dis* 2014; 2(2) 61-70: doi: 10.1177/2049936114528173
16. Осадчий А.В., Кульчавеня Е.В., Рейхруд Т.А., Нарышкина С.Л., Кожевникова Е.В., Хомяков В.Т. Социально-демографическая характеристика больных туберкулезом легких и внепочечных локализаций. *Туберкулез и болезни легких* 2015;(2):46-48.
17. Кульчавеня Е.В., Ковешникова Е.Ю., Жукова И.И. Клинико-эпидемиологические особенности современного туберкулезного спондилита. *Туберкулез и болезни лёгких* 2013;(1):41-45.
18. Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Urogenital Tuberculosis. *Microbiol Spectr* 2017;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0015-2016. Review.
19. Tse BN, Adalja AA, Houchens C, Larsen J, Inglesby TV, Hatchett R. Challenges and Opportunities of Nontraditional Approaches to Treating Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* 2017;65(3):495-500. doi: 10.1093/cid/cix320.
20. Бреусов А.А., Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Филимонов П.Н. Оптимальный подход к комбинированному лечению больных урогенитальным папилломатозом. *Урология* 2015;(5):118-123.
21. Балабанова Р., Егорова О., Сажина Е. Панавир при ревматоидном артрите, ассоциированном с герпетической инфекцией. *Врач* 2009;(12):49-53.
22. Гребнева Г., Гребнева О., Ишмулова О. Панавир для ускорения элиминации вирусов при хроническом гепатите. *Врач* 2010;(7):36-37.
23. Ковчур П.И., Бахлаев И.Е. Эффективность препарата «Панавир» в лечении хронических папилломавирусных заболеваний шейки матки. *Вестник РУДН, серия Медицина* 2011;(1):24-28.
24. Стовбун С., Сафронов Д., Кучеров В. Панавир: эффективность в регенеративной терапии дуоденальных язв. *Врач* 2011;(10):51-52.
25. Трубицина И., Чикунова Б., Стовбун С., Сафронов Д., Кучеров В. Специфическая активность препарата Панавир в заживлении экспериментальной язвы желудка. *Врач* 2011;(10):63-67.
26. Suligoi B, Vittori G, Salfa MC, Timelli L, Corsini D, Fattorini G et al. Prevalence and incidence of external genital warts in a sample of Italian general female population. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):126. doi: 10.1186/s12879-017-2202-6.
27. Dhumale SB, Sharma S, Gulbake A. Ano-genital warts and HIV status- a clinical study. *J Clin Diagn Res* 2017;11(1):WC01-WC04. doi: 10.7860/JCDR/2017/24610.9171.
28. Cortés-Gutiérrez EI, Dávila-Rodríguez MI, Fernández JL, de la O-Pérez LO, Garza-Flores ME, Eguren-Garza R, Gosálvez J. The presence of human papillomavirus in semen does not affect the integrity of sperm DNA. *Andrologia* 2017 Mar 6. doi: 10.1111/and.12774.
29. Kim SM. Human papilloma virus in oral cancer. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2016;42(6):327-336. doi: 10.5125/jkaoms.2016.42.6.327.
30. Smelov V, Bzhalava D, Arroyo Mühr LS, Eklund C, Komyakov B, Gorelov A, Dillner J, Hultin E. Detection of DNA viruses in prostate cancer. *Sci Rep* 2016;6:25235. doi: 10.1038/srep25235.
31. Роговская С., Подзолкова А., Оламова Н. Генитальные кондиломы: терапия и профилактика. *Врач* 2010;(12):46-49

REFERENCES (1, 14, 16, 17, 20-25, 31)

1. Kulchavenya E.V., Kholobin D.P., Shevchenko S.Yu., Potapov V.V., Zulin Ya.V. Chastota khronicheskogo prostatita v strukture ambulatornogo urologicheskogo priema. [The frequency of the chronic prostatitis in the outpatient practice]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya.* 2015;(1):16-18
14. Kulchavenya EV, Krasnov VA, Mordyk AV. Almanakh vnelegochnogo tuberkuleza. Novosibirsk: Sibprint, 2015. 247 p.
16. Osadchiy A.V., Kulchavenya E.V., Reyhrud T.A., Naryishkina S.L., Kozhevnikova E.V., Homyakov V.T. Sotsialno-demograficheskaya harakteristika bolnykh tuberkulezom legkih i vnelegochnykh lokalizatsiy. [Socio-demographic characteristics of patients with pulmonary tuberculosis and extrapulmonary localization]. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2015;(2):46-48.
17. Kulchavenya E.V., Koveshnikova E.Yu., Zhukova I.I. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti sovremennogo tuberkuleznogo spondilita. [Clinical-epidemiological features of modern tuberculosis spondilites]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2013;(1):41-45.
20. Breusov A.A., Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Filimonov P.N. Optimalnyi podkhod k kombinirovannomu lecheniyu bol'nykh urogenital'nym papillomatozom. [Optimal approach to combined treatment of patients with urogenital papillomatosis]. *Urologiya* 2015;(5):118-123.
21. Balabanova R., Egorova O., Sazhina E. Panavir pri revmatoidnom artrite, assotsirovannom s gerpeticheskoy infektsiyey. [Panavir in herpetic infection-complicated rheumatoid arthritis]. *Vrach* 2009;(12):49-53.
22. Grebneva G., Grebneva O., Ishmulova O. Panavir dlya uskoreniya eliminatsii virusov pri hronicheskom gepatite. [Panavir for acceleration of viral elimination in chronic hepatitis]. *Vrach* 2010;(7):36-37
23. Kovchur P.I., Bakhlav I.E. Effektivnost' preparata «Panavir» v lechenii khronicheskikh papillomavirusnykh zabozevaniy sheiki matki. [The effectiveness of the drug "Panavir" in the treatment of chronic papillomavirus diseases of the cervix]. *Vestnik RUDN, seriya Meditsina* 2011;(1): 24-28
24. Stovbun S, Safronov D, Kucherov V. Panavir: effektivnost' v regenerativnoi terapii duodenal'nykh yazv. [Panavir: efficacy in regenerative therapy for duodenal ulcers]. *Vrach* 2011;(10):51-52.
25. Trubitsina I., Chikunova B., Stovbun S., Safronov D., Kucherov V. Spetsificheskaya aktivnost preparata Panavir v zazhivlenii eksperimentalnoy yazvy zheludka. [Specific activity of panavir in healing experimental gastric ulcer]. *Vrach* 2011;(10):63-67.
31. Rogovskaya S., Podzolkova A., Olamova N. Genitalnyie kondilomy: terapiya i profilaktika. [Genital condylomas: therapy and prevention]. *Vrach* 2010;(12):46-49.

Эндотелиальная функция у больных с хроническим бактериальным простатитом

И.С. Шорманов, А.И. Рыжков, А.С. Соловьев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сведения об авторах:

Шорманов И.С. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией ФГБУ ВО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

Shormanov I. S. – Dr.Sc., professor, head of the Department of Urology with Nephrology of Yaroslavl State Medical University, e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

Рыжков А.И. – к.м.н., ассистент кафедры урологии с нефрологией ФГБУ ВО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: 1129682@gmail.com.

Ryzhkov A.I. – PhD, assistant of the Department of Urology with Nephrology of Yaroslavl State Medical University, e-mail: 1129682@gmail.com.

Соловьев А.С. – ассистент кафедры урологии с нефрологией ФГБУ ВО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: andrey14_09@mail.ru

Soloviev A.S. – assistant of the Department of Urology with Nephrology of Yaroslavl State Medical University, e-mail: andrey14_09@mail.ru

Хронический простатит – одно из наиболее трудных для диагностики и лечения урологических заболеваний. В России хронический простатит находят почти у каждого 2-го мужчины, обратившегося к урологу [1]. Максимально высокий удельный вес заболеваемости регистрируется у лиц 20-40 лет, т.е. страдают мужчины наиболее активного в сексуальном и трудовом отношении возраста [2]. Хронический бактериальный простатит (ХБП) составляет около 5% от всех случаев хронического простатита, в то время как на долю воспалительного синдрома хронической тазовой боли приходится 60-65% случаев, а около 30% составляют больные с невоспалительным синдромом хронической тазовой боли [3].

При хроническом простатите вследствие влияния таких факторов, как гипоксия, повышение содержания различных биологически активных веществ (цитокины, лейкотриены и др.), длительное воздействие препаратов, склады-

ваются «благоприятные» условия для повреждения микрососудов, развития эндотелиальной дисфункции [4].

Нарушение микроциркуляции на фоне эндотелиальной дисфункции в предстательной железе (ПЖ) играет большую роль в патогенезе хронического простатита. Изменение гемодинамики ПЖ способствует резкому снижению обменных процессов в ней, что сопровождается нарушением секреторной, инкреторной и моторной функций органа [5]. Нарушение кровоснабжения и затруднение дренирования простатических ацинусов приводит к увеличению объема ПЖ и усугубляет стаз в микроциркуляторном русле, что способствует появлению отека, эксудации и миграции форменных элементов через сосудистую стенку [6]. Возникающие реологические и гемостатические изменения в крови больных хроническим простатитом приводят к депонированию крови в мелких сосудах микроциркуляторной системы ПЖ [7]. Все указанные явления составляют отдельные звенья единого порочного

круга, усугубляющего первичную ишемию органа [7].

Ишемия ПЖ закономерно приводит к низкой биодоступности антибактериальных препаратов и снижению эффективности антибактериальной терапии, что является основой лечения хронического бактериального простатита.

В связи с этим становится очевидным, что оценка состояния микрососудистого русла у больных хроническим бактериальным простатитом имеет важное клиническое значение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены результаты обследования 120 пациентов с хроническим бактериальным простатитом в стадии клинико-лабораторного обострения (исследуемая группа) и 30 клинически здоровых мужчин (группа контроля). Средний возраст в исследуемой группе составил $39,6 \pm 0,96$ лет, в группе контроля $36,8 \pm 0,95$ лет. У всех пациентов определялось содержание маркеров функции эндотелия – основных ме-

таболитов NO, эндотелина I, свободного L-аргинина, гомоцистеина. Кроме этого исследовалась вазоактивная функция эндотелия в пробах с реактивной гиперемией.

Определение уровня монооксида азота (NO) в плазме крови проводилось по суммарному содержанию основных метаболитов NO (нитратов и нитритов) в сыворотке крови по методу П.П. Голикова [8]. Определение содержания эндотелина I в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с использованием набора Endotelin (1-21) фирмы «Biomedica» (Австрия). Определение уровня свободного L-аргинина (предшественника оксида азота NO) плазмы крови выполнялось по известной стандартной методике с помощью анализатора аминокислот LC5001 фирмы «Биотроник» (Германия). За нормальные значения плазменного уровня L-аргинина принимали диапазон 1,6-3,0 мг% (91,8-172,2 мкмоль/л) [9,10]. Исследование содержания гомоцистеина проводили по методу иммуноферментного анализа системы Axis-Shield (Норвегия). Увеличение концентрации гомоцистеина более 15 мкмоль/л расценивалось как гипергомоцистеинемия [11].

Проба с реактивной гиперемией проводилась по методике, описанной D. Celermajer и соавт., и в соответствии с протоколом, изложенным в рекомендациях Международной рабочей группы M.C. Corretti и соавт.) [12,13]. В исходном состоянии посредством ультразвукового сканера измеряли диаметр плечевой артерии. После этого измеряли артериальное давление на исследуемой руке, накачивали манжету до значений, превышающих показатели систолического артериального давления на 50 мм рт. ст., и оставляли на 5 минут. В период с 30 по 90 секунду после устранения

компрессии повторно оценивали диаметр плечевой артерии. Увеличение диаметра рассчитывали как процентное отношение разности между посткомпрессионным и исходным диаметрами к последнему. Эндотелиальную дисфункцию диагностировали при увеличении диаметра плечевой артерии менее 15%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты измерений показали снижение плазменного уровня суммарных метаболитов окиси азота у больных с обострением хронического бактериального простатита на 18,7% по отношению к показателям контрольной группы. В исследуемой группе плазменный уровень NO составил $26,1 \pm 2,62$, в группе контроля $32,1 \pm 3,59$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Изучение уровня эндотелина I в плазме крови больных с обострением хронического бактериального простатита показало, что его концентрация на 26,2% превышает содержание в крови пациентов контрольной группы ($1,03 \pm 0,37$ и $1,3 \pm 0,52$ фмоль/мл, соответственно) ($p < 0,05$).

При анализе результатов пробы с реактивной гиперемией обращает на себя внимание отсутствие должной степени дилатации плечевой артерии у больных с хроническим бактериальным простатитом по сравнению с показателями здоровых лиц, учитывая, что нормой считается увеличение диаметра плечевой артерии более 15%. При этом, средние показатели эндотелий-зависимой вазодилатации в группе больных ХБП оказались на 55,2% хуже результатов у здоровых мужчин. В исследуемой группе средний показатель составил $16,1 \pm 2,1\%$, в контрольной – $7,21 \pm 3,44\%$ ($p < 0,05$).

Исследование плазменного уровня свободного L-аргинина показало отсутствие достоверных различий средних значений между здоровыми мужчинами контрольной группы и больными с обострением хронического бактериального простатита, $124,6 \pm 15,6$ и $104,3 \pm 25,4$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,1$).

Однако при анализе индивидуальных показателей плазменного уровня свободного L-аргинина было установлено, что ни у одного из клинически здоровых мужчин контрольной группы индивидуальный уровень этой аминокислоты – предшественника тканевого оксида азота NO, не находился ниже нижней границы нормы, иными словами, у здоровых мужчин не отмечалось ни популяционного, ни индивидуального дефицита L-аргинина. Напротив, у 38 из 120 (31,7%) больных с обострением хронического бактериального простатита отмечалось снижение плазменного уровня L-аргинина ниже минимального уровня полученного нами референсного диапазона, т.е. речь шла об абсолютном индивидуальном дефиците данной аминокислоты. Следует отметить, что длительность клинического течения ХБП у всех больных с выявленным лабораторным индивидуальным дефицитом L-аргинина составляла не менее 10 лет ($p < 0,05$).

Исследование уровня гомоцистеина в крови показало увеличение содержания гомоцистеина у пациентов с хроническим бактериальным простатитом на 55,3% по сравнению со здоровыми мужчинами ($p < 0,05$). В исследуемой группе уровень гомоцистеина составил $16,03 \pm 7,94$ мкмоль/л, в группе контроля $10,32 \pm 4,62$ мкмоль/л.

Для оценки влияния длительности заболевания на степень выраженности эндотелиальной дисфункции мы проанализировали

содержание общих метаболитов окиси азота и эндотелина I в плазме крови пациентов, страдающих хроническим бактериальным простатитом, разделив их на 4 группы в зависимости от длительности анамнеза заболевания (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии длительно текущего хронического воспаления предстательной железы на состояние эндотелиальной функции. При проведении сравнительного анализа выявлена отрицательная связь между продолжительностью заболевания и уровнем метаболитов окиси азота (рис. 1) и положительная – между



Рис. 1. Зависимость содержания конечных метаболитов окиси азота в плазме крови от длительности заболевания ХБП

длительностью заболевания ХБП в годах и содержанием эндотелина I в сыворотке крови (рис. 2).

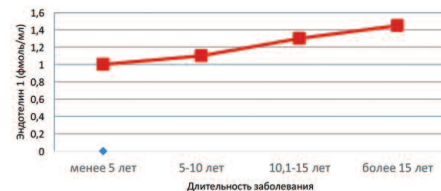


Рис. 2. Зависимость содержания эндотелина I в плазме крови от длительности заболевания ХБП

Проведение сравнительного анализа позволило выявить достоверную отрицательную связь между суммарным содержанием метаболитов окиси азота и уровнем гомо-

цистеина плазмы крови ($n=120$; $r=0,345$; $p=0,001$) (рис. 3).

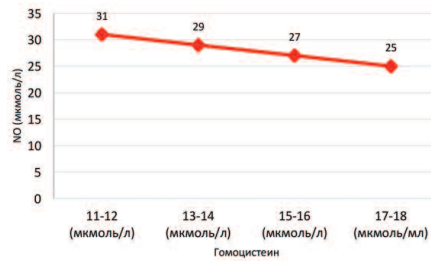


Рис. 3. Зависимость между плазменным уровнем гомоцистеина и суммарным содержанием конечных метаболитов окиси азота в крови у больных с обострением хронического бактериального простатита

Нами также выявлена достоверная положительная связь между уровнем гомоцистеина плазмы крови и сывороточным уровнем эндотелина I ($n=120$; $r=0,345$; $p=0,001$)

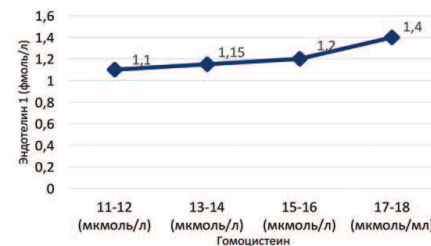


Рис. 4. Зависимость между плазменным уровнем гомоцистеина и эндотелина I плазмы крови больных с обострением хронического бактериального простатита

(рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования позволяют констатировать наличие у пациентов с хроническим бактериальным простатитом значительных нарушений системной эндотелиальной функции. При этом тяжесть повреждения эндотелия прямо про-

порциональна длительности заболевания.

Выраженность эндотелиальной дисфункции напрямую зависит от уровня гомоцистеина сыворотки крови. Известно, что гипергомоцистеинемия может вызвать дисфункцию эндотелия из-за нарушения окислительно-восстановительных реакций в нем, повышения уровня свободных радикалов, снижения антирадикальной защиты и уменьшения уровня оксида азота [4,14]. Кроме того, эндотелиальная дисфункция может развиваться вследствие влияния избыточного количества гомоцистеина на активацию коагуляционных факторов (тканевого фактора и фактора XII) и/или их ингибиторов [15].

Выявленный факт наличия дефицита L-аргинина у 1/3 больных с хроническим бактериальным простатитом так же может быть одной из потенциальных причин эндотелиальной дисфункции. Известно, что именно L-аргинин является единственным источником монооксида азота в организме. Перспективным направлением исследований может быть коррекция плазменного уровня L-аргинина у этих пациентов посредством назначения фитодонаторов L-аргинина, что требует проведения соответствующих исследований в дальнейшем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с хроническим бактериальным простатитом наблюдаются значительные нарушения системной эндотелиальной функции. При этом тяжесть повреждения эндотелия прямо пропорциональна длительности заболевания и напрямую зависит от уровня гомоцистеина крови. Одной из потенциальных причин эндотелиальной дисфункции может быть дефицит L-аргинина. ■

Таблица 1. Содержание конечных метаболитов окиси азота и эндотелина I в сыворотке крови больных с обострением хронического бактериального простатита в зависимости от длительности заболевания

Показатель	Длительность заболевания			
	Менее 5 лет	5-10 лет	10,1-15 лет	Более 15 лет
Плазменный уровень NOx (мкмоль/л)	31,1±3,7	29,8±2,9	26,7±2,6	24,2±2,9
Плазменный уровень эндотелина I (фмоль/мл)	1,0±0,29	1,1±0,37	1,3±0,4	1,45±0,54

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, хронический бактериальный простатит, L-аргинин, гомоцистеин, монооксид азота.

Key words: endothelial dysfunction, chronic bacterial prostatitis, L-arginine, homocysteine, nitrogen monooxide.

Резюме:

Материалы и методы: обследовано 120 пациентов с хроническим бактериальным простатитом в стадии клинико-лабораторного обострения (исследуемая группа) и 30 клинически здоровых мужчин (группа контроля). Средний возраст в исследуемой группе составил $39,6 \pm 0,96$ лет, в группе контроля $36,8 \pm 0,95$ лет. У всех пациентов определяли содержание маркеров функции эндотелия: метаболитов NO, эндотелина I, свободного L-аргинина, гомоцистеина, проводилась проба с реактивной гиперемией.

Результаты: результаты измерений показали снижение плазменного уровня суммарных метаболитов окиси азота у больных с обострением хронического бактериального простатита ($26,1 \pm 2,62$ мкмоль/л) на 18,7% к показателям контрольной группы ($32,1 \pm 3,59$ мкмоль/л) ($p < 0,05$). Уровень эндотелина I в плазме крови пациентов исследуемой группы на 26,2% превышал показатели пациентов контрольной группы ($1,03 \pm 0,37$ и $1,3 \pm 0,52$ фмоль/мл, соответственно) ($p < 0,05$). Средние показатели эндотелий-зависимой вазодилатации в группе больных ХБП оказались на 55,2% хуже результатов здоровых мужчин. Исследование плазменного уровня свободного L-аргинина показало отсутствие достоверных различий средних значений между здоровыми мужчинами контрольной группы и больными с обострением хронического простатита. Исследование уровня гомоцистеина в крови выявило увеличение содержания гомоцистеина у пациентов с хроническим бактериальным простатитом ($16,03 \pm 7,94$ мкмоль/л) на 55,3% по сравнению со здоровыми мужчинами ($10,32 \pm 4,62$ мкмоль/л.) ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа выявлена положительная зависимость тяжести эндотелиальной дисфункции от длительности заболевания и уровня гомоцистеина сыворотки крови.

Выводы: у пациентов с хроническим бактериальным простатитом наблюдаются значительные нарушения системной эндотелиальной функции. При этом тяжесть повреждения эндотелия прямо пропорциональна длительности заболевания и напрямую зависит от уровня гомоцистеина крови. Одной из потенциальных причин эндотелиальной дисфункции может быть дефицит L-аргинина.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Endothelial function in patients with chronic bacterial prostatitis

I.S. Shormanov, A.I. Ryzhkov, A.S. Soloviev

Materials and methods: 120 patients with chronic bacterial prostatitis under clinical and laboratory exacerbation (study group) and 30 clinically healthy men (control group) were examined. The mean age in the study group was 39.6 ± 0.96 years, in the control group 36.8 ± 0.95 years. In all patients, the endothelial function markers were determined: metabolites of NO, endothelin I, free L-arginine, homocysteine, a test with reactive hyperemia was performed.

Results: The results of the measurements showed a decrease in the plasma level of total metabolites of nitric oxide in patients with exacerbation of chronic bacterial prostatitis by 18,7% to the parameters of the control group ($32.1 \pm 3.59 \mu\text{mol} / \text{L}$) ($26.1 \pm 2.62 \mu\text{mol} / \text{L}$) ($p < 0,05$). The level of endothelin I in the blood plasma of the patients in the study group was 26,2% higher than in the control group (1.03 ± 0.37 and $1.3 \pm 0.52 \text{ fmol} / \text{ml}$, respectively) ($p < 0,05$). The average indices of endothelium-dependent vasodilatation in the CKD group were 55,2% worse than those of healthy men. A study of the plasma level of free L-arginine showed no significant difference in mean between healthy men in the control group and patients with exacerbation of chronic prostatitis. A study of homocysteine levels in blood revealed an increase in homocysteine content in patients with chronic bacterial prostatitis ($16.03 \pm 7.94 \mu\text{mol} / \text{L}$) by 55,3% compared to healthy men ($10.32 \pm 4.62 \mu\text{mol} / \text{L}$) ($p < 0,05$). When performing the correlation analysis, a positive dependence of the severity of endothelial dysfunction on the duration of the disease and serum homocysteine level was revealed.

Conclusions: In patients with chronic bacterial prostatitis, there are significant violations of the systemic endothelial function. The severity of endothelial damage is directly proportional to the duration of the disease and directly depends on the level of homocysteine blood. One of the potential causes of endothelial dysfunction may be a deficiency of L-arginine.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. с. 480
2. Садретдинов Р.А., Полуниин А.А., Асфандияров Ф.Р., Полунина О.С. Функциональные нарушения микроциркуляторного русла при хроническом неспецифическом бактериальном простатите. *Естественные науки* 2000;(3): 64-68.
3. Мазо Е.Б., Попов С.В. Хронический бактериальный простатит. *Врачебное сословие* 2004;(1-2): 18-28.
4. Daly S, Cotter A, Molloy AE, Scott J. Homocysteine and folic acid: implications for pregnancy. *Semin Vasc Med* 2005;(5): 190-200. doi: 10.1055/s-2005-872404.
5. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. М.: Медицина, 2004. 288 с.
6. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. Хронический простатит. Л.: Медицина, 1989. 205 с.
7. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2010. 576 с.
8. Голиков П. П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: Медпрактика, 2004. 180 с.
9. Akamatsy S, Watanabe T. Assay for L-arginine in biological liquids. *J Biochem* 1961; 77(3): 484.
10. Бенсон, Д. В., Патерсон, Д.А. Хроматографический анализ аминокислот и пептидов на сферических смолах и его применение в биологии и медицине. В кн. Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков. [Под ред. Ю.А. Овчинникова]. М., 1974, С. 9-84.
11. Шмелева В. М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2000; 4: 26-29.
12. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111-5.
13. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et all. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2): 257-265. doi:10.1016/s0735-1097(01)01746-6.
14. Fu WY, Dudman NP, Perry MA, Wang XL. Homocysteine attenuates hemodynamic responses to nitric oxide in vivo. *Atherosclerosis* 2002; 161(1):169-176. doi:10.1016/S0021-9150(01)00654-2.
15. Зайцев Д. Н., Говорит А.В. Некоторые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных хроническим простатитом. *Артериальная гипертензия* 2015; 21(4): 8.

REFERENCES (1-3, 5-8, 10, 11, 15)

1. Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar' D.Yu. Urologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. dlya perevoda. [Urology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 480 p. (In Russian)
2. Sadretdinov R.A., Polunin A.A., Asfandiyarov F.R., Polunina O.S. Funktsionalnyie narusheniya mikrotsirkulyatornogo rusla pri hronicheskom nespetsificheskom bakterialnom prostatite. [Functional disorders of the microcirculatory bed in chronic nonspecific bacterial prostatitis]. *Estestvennyie nauki* 2000;(3): 64-68
3. Mazo E.B., Popov S.V. Hronicheskiy bakterialnyiy prostatit. [Chronic bacterial prostatitis]. *Vrachebnoe soslovie* 2004;(1-2): 18-28. (in Russian)
5. Molochkov V.A., Ilin I.I. Hronicheskiy uretrogennyiy prostatit. [Chronic urethrogenic prostatitis]. Moscow: Meditsina, 2004. 288 s. (in Russian)
6. Tkachuk V.N., Gorbachev A.G., Agulyanskiy L.I. Hronicheskiy prostatit. [Chronic prostatitis]. L.: Meditsina, 1989. 205 s. (in Russian)
7. Tiktinskiy O.L., Kalinina S.N., Mihaylichenko V.V. Andrologiya. [Andrology]. Moscow: ООО «Med. inform. agentstvo», 2010. 576 s. (in Russian)
8. Golikov P. P. Oksid azota v klinike neotlozhnyih zabolevaniy. [Nitric Oxide in the clinic for urgent diseases]. Moscow: Medpraktika, 2004. 180 s. (in Russian)
10. Benson, D.V., Paterson, D.A. Hromatograficheskiy analiz aminokislot i peptidov na sfericheskikh smolah i ego primenenie v biologii i meditsine. [Chromatographic analysis of amino acids and peptides on spherical resins and its application in biology and medicine]. *Novyye metody analiza aminokislot, peptidov i belkov*. [Pod red. Yu.A. Ovchinnikova]. M., 1974: 9-84. (in Russian)
11. Shmeleva V. M. Gipergomotsisteinemiya i tromboz. [Hyperhomocysteinemia and thrombosis]. *Tromboz, gemostaz i reologiya* 2000; 4: 26-29. (in Russian)
15. Zaytsev D. N., Govorit A.V. Nekotoryie markeryi endotelialnoy disfunktsii u bolnyih hronicheskim prostatitom. [Some markers of endothelial dysfunction in patients with chronic prostatitis]. *Arterialnaya gipertenziya* 2015; 21(4):8. (in Russian)

Коррекционная корпоропластика с одномоментным фаллоэндопротезированием (клинический случай)

П.С. Кызласов, А.И. Боков, М.М. Соколыцки, Ю.Д. Удалов, М.В. Забелин, Е.В. Помешкин, В.М. Трояков, О.В. Паклина

Кафедра урологии и андрологии ИППО ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА

Сведения об авторах:

Кызласов П.С. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

Kyzlasov P.S. – PhD, associate professor, department of urology and andrology, AI Burnazyan Russian Federation State Research Center – Federal Medical Biophysical Center; e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

Боков А.И. – ассистент кафедры урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; e-mail: dr.Bokov@bk.ru

Bokov A.I. – assistant of the department of urology and andrology, AI Burnazyan Russian Federation State Research Center – Federal Medical Biophysical Center; e-mail: dr.Bokov@bk.ru

Соколыцки М.М. – д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, России; e-mail: 7203331@gmail.com

Sokolshchik M.M. – Dr.Sc., professor of the department of urology and andrology, AI Burnazyan Russian Federation State Research Center – Federal Medical Biophysical Center;

e-mail: 7203331@gmail.com

Удалов Ю.Д. – к.м.н., доцент кафедры терапии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; e-mail: udalov@fmbcfmba.ru

Udalov Y.D. – PhD, associate professor of the Department of Therapy, AI Burnazyan Russian Federation State Research Center – Federal Medical Biophysical Center; e-mail: udalov@fmbcfmba.ru

Забелин М.В. – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами онкологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; e-mail: maximzabelin@mail.ru

Zabelin M.V. – Dr.Sc., professor of the Department of Surgery with oncology courses AI Burnazyan Russian Federation State Research Center – Federal Medical Biophysical Center;

e-mail: maximzabelin@mail.ru

Помешкин Е.В. – заведующий отделением урологии МБУЗ Городская клиническая больница № 3 им. М.А. Подгорбунского; e-mail: pomeshkin@mail.ru

Pomeshkin E.V. – head of the Department of Urology, Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care MA Podgorbunsky; e-mail: pomeshkin@mail.ru

Трояков В.М. – ассистент кафедры урологии, андрологии и сексологии ИППО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ; e-mail: troyakov@mail.ru

Troyakov V.M. – assistant of the Department of urology, andrology and sexology, Professor V.F. Voyno-Yasenyetskiy Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: troyakov@mail.ru

Паклина О.В. – д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ГКБ им. С.П. Боткина, г. Москва; e-mail: dr.oxanapaklina@mail.ru

Paklina O.V. – Dr.Sc., professor, head of the pathoanatomical department of the State Clinical Hospital. S.P. Botkin; e-mail: dr.oxanapaklina@mail.ru

Блезнь Пейрони остается малоизученной проблемой, являясь при этом основной органической причиной искривления полового члена. Фибропластическая индурация полового члена относится к числу редких заболеваний, ее распространенность составляет 3-8% по обращаемости и до 25% – по данным аутопсий, или 388 больных на 100 000 человек (2-3% мужской популяции) [1]. В разных странах уровень распространенности болезни Пейрони среди взрослого мужского населения примерно одинаков. Стоит отметить, что до сих пор нет однозначного мнения по поводу патогенетического лечения фибропластической индурации с признаками и без признаков сосудистых нарушений полового члена. Обычно утверждается, что подходы к лечению пациента с болезнью Пейрони должны быть индивидуализированы с учетом целей и ожиданий самого больного, анамнеза, физикальных данных и состояния эректильной функции [1,2]. Выбор консервативного или хирургического лечения болезни Пейрони рекомендуют осуществлять в зависимости от стадии патологического процесса.

В статье приводится описание клинического случая коррекции деформации полового члена при болезни Пейрони.

Пациент И., 64 года поступил в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА РФ с диагнозом: Болезнь Пейрони. Эректильная дисфункция.

Из анамнеза известно, что впервые отметил появление плотного образования по дорсальной поверхности в области проксимальной трети полового члена с искривлением последнего 2 года назад, в последующем искривление полового члена прогрессировало влево и вверх и вызывало ограничение половой жизни. Консультирован урологом по месту жительства, установлен диагноз: Болезнь Пейрони.

При осмотре наружные половые органы развиты по мужскому типу. Половой член обычных размеров, головка полового члена выводится без затруднений, розового цвета, мацераций не выявлено, наружное отверстие уретры не изменено. По дорсальной поверхности от основания до головки полового члена пальпируется плотный (каменистый) тяж, безболезненный при пальпации. В состоя-

нии тумисценции отмечается дорсолатеральная деформация полового члена влево на 20° и вверх на 90° (рис. 1).



Рис. 1. Дорсолатеральная деформация полового члена

По данным доплерографии полового члена: в области проксимальной трети по дорсальной поверхности полового члена до головки визуализируется очаг повышенной плотности с обедненным кровотоком (фиброзная индурация белочной оболочки), артерио-венозная недостаточность полового члена.

Описание операции: Под спинномозговой анестезией циркулярным разрезом с иссечением крайней плоти произведена мобилизация кожно – фасциального лоскута до белочной оболочки, лоскут смещен к корню полового члена. Визуализирован дорсальный сосудисто-нервный пучок. Белочная оболочка освобождена в средней и проксимальной трети. ■

Произведена интракавернозная перфузия физиологическим раствором, при которой отмечается девиация полового члена влево на 20 градусов, вверх на 90 градусов. Продольным разрезом по волярной поверхности правого кавернозного тела осуществлен доступ в кавернозный канал, визуализирована бляшка с прорастанием в межкавернозную перегородку. Максимальная толщина бляшки составляла 0,8 см, отмечалось ее прорастание до межкавернозной перегородки с формированием костной ткани по средней линии, размером 7,0x1,2 см. Острым путем произведено иссечение фиброзной бляшки в пределах здоровой ткани (рис. 2). Де-



Рис. 2. Иссечение фиброзной бляшки

формация ликвидирована. По стандартной методике произведено бужирование кавернозных каналов. Кавернозные каналы по длине симметричны (21 см). Выполнена имплантация про-

теза Promedon Tube T-120 VS (рис. 3). Дефект белочной оболочки ушит

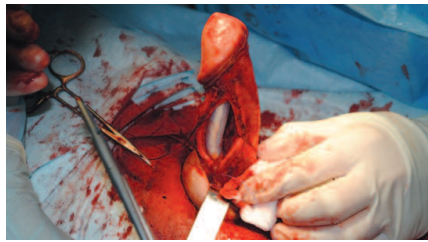


Рис. 3. Имплантация протезом Promedon Tube T-120 VS непрерывным швом полисорб 3/0. Кожно-фасциальный лоскут смещен дистально, установлен резиновый выпускник, наложены циркулярные швы по венечной борозде полисорб 3/0 (рис. 4). Йод. Асептическая повязка.



Рис. 4. Окончательный этап операции

При гистологическом исследовании: фрагмент ткани с выраженным фиброзом, гиалинозом, с фокусом оссификации в центре (рис. 5).

Течение послеоперационного периода без осложнений. Со вторых су-

ток пациент отмечает комплиментарные эрекции, выписан из стационара на третьи сутки. Половая жизнь возобновлена через 1 месяц, комплиментарные эрекции сохранены.

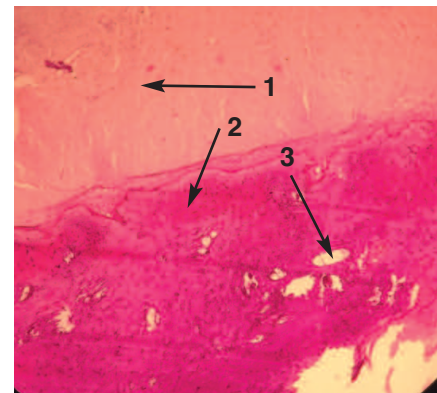


Рис. 5. Гистологическое исследование фиброзной бляшки (1-гиалиноз, 2-костный фрагмент, 3-сосуд)

Таким образом, корпоропластика с одномоментным фаллоэндопротезированием является эффективным методом устранения экстремальной деформации полового члена без укорочения его длины и с возможностью сохранения комплиментарных эрекций. Выбор операционной техники и доступа обеспечивают минимизацию хирургического пособия и ранний восстановительный период. ■

Ключевые слова: болезнь Пейрони, искривление полового члена, эректильная дисфункция, фаллоэндопротезирование, корпоропластика.

Key words: Peyronie's disease, curvature of the penis, erectile dysfunction, phalloendoprosthesis, corporoplasty.

Резюме:

Болезнь Пейрони (фибропластическая или пластическая индукция полового члена) относится к числу редких заболеваний, по некоторым данным ее распространенность составляет 2-3% в мужской популяции. Болезнь Пейрони является основной органической причиной искривления и, как следствие, укорочения полового члена. На сегодняшний день предложено множество способов лечения болезни Пейрони, при этом нет однозначного мнения по поводу выбора оперативной тактики. В данном клиническом случае представлен один из уникальных по своему течению и варианту исхода Болезни Пейрони, с выбором хирургического лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Corrective corporoplasty with one-stage phalloendoprosthesis (clinical case)

Kyzlasov P.S., Bokov A.I., Sokolshchik M.M., Udalov Yu.D., Zabelin M.V., Pomeskin E.V., Troyakov V.M., Paklina O.V.

Peyronie's disease (also known as fibroplastic or plastic penile induction) is one of rare diseases, according to some sources its prevalence is 2-3% in the male population. Peyronie's disease is the main organic cause of curvature and, as a consequence, shortening of the penis. To date, many methods for treating Peyronie's disease have been suggested, and there is no clear-cut opinion on the choice of operational tactics. In this clinical case, one of the unique in its course and variant of the outcome of Peyronie's disease is presented, with the choice of surgical treatment.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин Н.Н., Гвасалия Б. Р., Данилов И.А., Жуков О.Б., Попков А.М., Щеплев П.А. и др. Болезнь Пейрони. Москва: ИД «АВВ пресс»; 2012. 216 с.

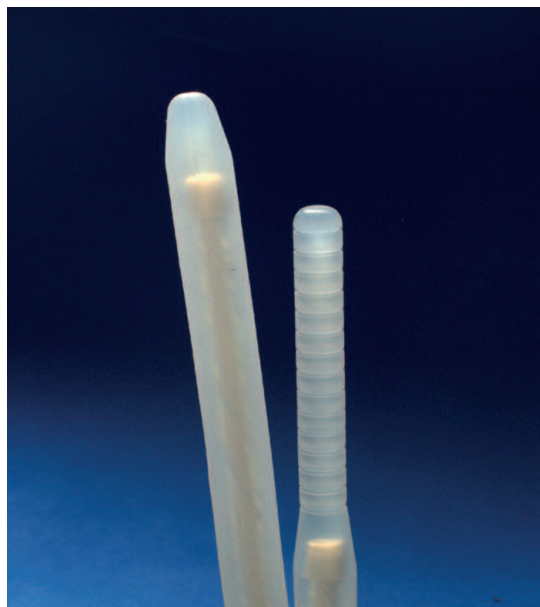
2. Al-Thakafi S, Al-Hathal N. Peyronie's disease: a literature review on epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis and work-up. Transl Androl Urol. 2016;5(3):280-9. doi:10.21037/tau.2016.04.05.

REFERENCES (1)

1. Garin N.N., Gvasalija B. R., Danilov I.A., Zhukov O.B., Popkov A.M., Shheplev P.A. i dr. Bolezn' Peyroni. [Peyronie's disease] Moscow: ID «ABV press»; 2012. 216 p. (In Russian).

TUBE

Malleable Penile Prosthesis
SEMI-RIGID



Пенильные протезы

■ Безопасность

Серебряная основа протеза расположена в тефлоновой трубке покрытой оболочкой из силиконового эластомера, - это оберегает окружающие ткани от повреждений.

■ Разные размеры

Можно подобрать имплант для каждого пациента в соответствии с его анатомическими особенностями.

■ Уникальная гибкость и твердость

Конструкция протеза обеспечивает не только твердость импланта, но и гибкость.

Протез можно разместить под углом до 130°, что позволяет вести активную сексуальную жизнь.

Тестикулярные протезы

■ Безопасность

Силиконовый эластомер, из которого изготовлен имплант - нетекучий материал, поэтому протез не протекает даже в случае прокалывания.

■ Разные размеры

Можно подобрать имплант для каждого пациента в соответствии с его анатомическими особенностями.

■ Эстетичность

Благодаря консистенции силиконового эластомера, после имплантации протез практически не отличим от естественного яичка, ни тактильно, ни визуально.

n&s



*На правах рекламы

Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией

Эффективность лечения больных нейрогенной и идиопатической детрузорной гиперактивностью, в зависимости от дозы ботулинического токсина типа А

А.С. Архиреев, В.В. Ромих, В.В. Пантелеев, Ф.Д. Ромих, О.И. Аполихин, А.В. Сивков

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

Сведения об авторах:

*Архиреев А.С. – аспирант НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail – arxiw@yandex.ru
Arkhireev A.S. – graduate student of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: arxiw@yandex.ru*

Ромих В.В. – зав. отделом уродинамики и нейроурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: vromikh@yandex.ru

Romikh V.V. – head of department of urodynamics and neurourology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: vromikh@yandex.ru

Пантелеев В.В. – младший научный сотрудник отдела уродинамики и нейроурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: panteleev_vlad@mail.ru

Panteleev V.V. – junior researcher of department of urodynamics and neurourology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: panteleev_vlad@mail.ru

Ромих Ф.Д. – аспирант НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Romikh F.D. – graduate student of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН, директор научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: sekr.urology@gmail.com

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

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

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

Применение ботулинического токсина А первого типа (БТА) – эффективный метод лечения пациентов как с нейрогенной (НДГ), так и с идиопатической (ИДГ) детрузорной гиперактивностью рефрактерной к медикаментозной терапии. По данным различных авторов эффективность ботулинотерапии превышает 70%, а частота неудовлетворительных результатов составляет менее 5% [1-6]. Эффективность лечения определяется уменьшением частоты императивных позывов, эпизодов недержания мочи, а у большинства больных с ИДГ удается полностью ликвидировать недержание мочи [2,3]. Качество жизни больных с НДГ, так и с ИДГ после ботулинотерапии достоверно улучшается [5,6].

С момента начала применения ботулинотерапии обсуждается вопрос об эффективной и безопасной дозе препарата. Первоначально для лечения гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) применяли БТА в дозе 300 ЕД, разведенной в 30 мл физиологического раствора. Препарат (по 10 ЕД в 1 мл физиологического раствора) вводили в 30 точек мышечной стенки мочевого пузыря, исключая зону треугольника Льюто [7,8]. Однако по мере накопления опыта появились данные о том, что положительный эффект может быть достигнут при меньшей дозе: 100 – 200 ЕД [9-11]. Мультицентровые исследования, проведенные в группе пациентов с гиперактивностью детрузора, которым вводили 100-300 ЕД БТА, показали, что клиническая эффективность метода достигает 80% независимо от дозы

препарата [9,11,12]. Более того, имеются данные о возможности достижения терапевтического эффекта даже при введении 50 ЕД БТА [4,13], хотя не все авторы разделяют эту точку зрения [14].

Важным показателем эффективности ботулинотерапии является длительность сохранения нормального мочеиспускания после ботулинотерапии, которая значительно варьирует от 6 месяцев до 1-1,5 лет [3,6,14]. После возвращения симптомов дизурии требуются повторные инъекции БТА. Однако остается открытым вопрос, связаны ли эти различия с дозой БТА и видом гиперактивности (НДГ или ИДГ).

Стремление к уменьшению дозы ботулотоксина связано с возрастанием частоты развития задержки мочи при использовании высоких доз препарата [12,15-18].

Поскольку больные с НДГ, как правило, имеют более выраженные расстройства мочеиспускания, чем пациенты с ИДГ, то у этих пациентов рекомендуется использование более высоких доз БТА, в связи с чем у них возрастает риск развития обструктивных осложнений [19-22]. Однако до какой степени возможно безопасное увеличение дозы БТА у больных НДГ остается дискуссионным.

Учитывая эти факты, мы сочли целесообразным провести анализ эффективности применения БТА у больных с НДГ и ИДГ, рефрактерными к холинолитической терапии, и оценить вероятность развития задержки мочеиспускания в раннем периоде после лечения, в зависимости от использованной дозы токсина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на основании анализа историй болезни 97 больных ГМП, у которых при урологическом обследовании не было выявлено инфравезикальной обструкции. Среди больных, включенных в исследование, было 37 (38,1%) мужчин и 60 (61,9%) женщин. Средний возраст больных составил $41,9 \pm 2,3$ лет (от 18 до 83 лет, (средний возраст женщин – $44,0 \pm 2,4$ года (18-83 г.), а мужчин – $38,4 \pm 2,2$ года (18-68 лет)).

Все больные ранее получали медикаментозную терапию холинолитиками, однако она оказалась неэффективна у 69 больных или сопровождалась выраженными побочными эффектами у 28 пациентов, что и явилось причиной отмены этих препаратов и проведения ботулинотерапии.

При отборе больных на данный вид лечения учитывали следующие факторы:

- отсутствие инфекции мочевых путей;
- отсутствие эпизодов острой

задержки мочи в анамнезе;

- способность пациента проводить самокатетеризацию мочевого пузыря, если в ближайшем послеоперационном периоде в этом возникнет необходимость.

Всем больным проведено стандартизированное общеклиническое урологическое обследование, включающее сбор анамнеза; физикальный осмотр; лабораторные анализы (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, по показаниям – бактериологическое исследование мочи); рентгенографию грудной клетки; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря (у мужчин – предстательной железы). При выявлении признаков мочевой инфекции проводили антибиотикотерапию в соответствии с результатами бактериологического исследования мочи до полной эрадикации возбудителя.

Для объективной оценки характера мочеиспускания, и исключения инфравезикальной обструкции выполняли урофлоуметрию. У всех больных максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) превышала 15 мл/сек: средние значения – $21,8 \pm 0,6$ мл/сек; у женщин – $25,8 \pm 0,4$ мл/сек; у мужчин – $18,2 \pm 0,3$ мл/сек. Параметры функционального состояния мочевого пузыря и эффективность ботулинотерапии оценивали с помощью комбинированного уродинамического исследования (КУДИ), проведенного до и после процедуры.

По данным комплексного обследования, НДГ выявлена у 53 (55%) больных, ИДГ – у 44 (45%). У 33 (34%) больных, императивные позывы приводили к эпизодам недержания мочи: 19 пациентов с НДГ и 14 – с ИДГ.

Инъекции БТА в мочевой пузырь осуществляли под общей анестезией. Через цистоскоп мочевой пузырь наполняли 200-300 мл физраствора для обеспечения хорошей визуализации внутренней поверхности мочевого пузыря. В настоя-

щем исследовании использовали ботулинический токсин А первого типа – Ботокс (Allergan). Препарат инъецировали в различные участки детрузора за исключением треугольника Лъето (во избежание развития пузырно-мочеточникового рефлюкса), в 20-30 точек в зависимости от суммарной дозы препарата, которая колебалась от 100 до 300 ЕД. Препарат вводили по 0,5-1,0 мл на глубину 2-4 мм, чтобы исключить перфорацию стенки мочевого пузыря.

Через 1-2 недели больные проходили контрольное обследование для оценки их состояния, выявления мочевой инфекции, дизурии, задержки мочеиспускания, а также для определения остаточной мочи при ультразвуковом исследовании. При необходимости, проводили корректирующую терапию. В дальнейшем, контроль состояния пациентов осуществляли с интервалом 3-6 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным обследования через 3 месяца у подавляющего числа пациентов практически нормализовалась частота мочеиспусканий: она уменьшилась с $14,5 \pm 0,2$ до $6,9 \pm 0,1$ в сутки ($p < 0,001$). При этом доля лиц с имевшими место эпизодами императивного недержания мочи также достоверно уменьшилась с 34% до 6% ($p < 0,001$). У 27 из 33 больных недержание мочи полностью исчезло. Все пациенты с сохранившимся недержанием мочи имели НДГ. У них до ботулинотерапии регистрировали более 30 случаев недержания мочи в неделю, тогда как после лечения их частота существенно уменьшилась, составив менее 20 случаев (в среднем, 9 ± 2 эпизода в неделю). При ИДГ ботулинотерапия способствовала полной ликвидации недержания мочи у всех больных.

Данные КУДИ, проведенного до и после БТА-терапии, также выявили достоверное ($p < 0,001$)

улучшение всех показателей функционального состояния мочевого пузыря у всех пациентов (табл. 1):

- максимальная цистометрическая емкость (МСС) возросла в 2 раза;

- объем мочевого пузыря при возникновении ощущения его наполнения (FS) увеличился, примерно, в 2,5 раза;

- объем мочевого пузыря, превышение которого вело к возрастанию внутрипузырного давления (NDF) и развитию первого непроизвольного сокращения детрузора, увеличился в 1,5 раза, а амплитуда этого сокращения достоверно уменьшалась практически в 2 раза.

Различий по степени улучшения таких параметров КУДИ, как МСС и NDF, между группами больных с нейрогенной и идиопатической гиперактивностью не выявили. Отмечен меньший прирост FS и объема мочевого пузыря при первом непроизвольном сокращении детрузора как и меньшее снижение его амплитуды у больных с НДГ. При этом у них значения этих показателей до лечения были достоверно хуже, чем при ИДГ.

Важный момент – это длительность эффекта БТА-терапии, поскольку со временем симптомы ГМП возвращаются. Длительность эффекта оценивали по интервалу времени между инъекцией БТА и возобновлением дизурии до уровня близкому к исходному, что заставляло больных вновь обращаться за лечением. У всех пациентов продолжительность действия БТА составила не

менее 6 месяцев; у 74% – 9 и более мес.; у 52% – более 1 года; у 17% – до 1,5 лет и у 9% – до 2,5 лет (рис. 1). То есть, у половины пациентов улучшение функции мочевого пузыря сохранялось более 1 года после ботулинотерапии. Достоверных различий по длительности терапевтического эффекта между исследуемыми группами не выявлено.

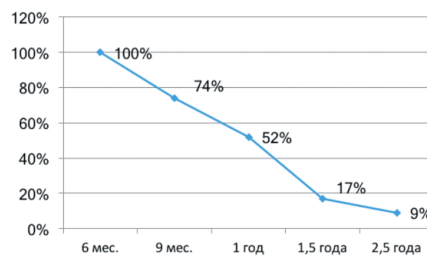


Рис. 1. Распределение больных по длительности эффекта ботулинотерапии (% от общего числа больных)

В соответствии с международными рекомендациями у больных с НДГ необходимо использовать более высокие дозы БТА – от 200 до 300 ЕД, тогда как при ИДГ назначают 100-200 ЕД [20-22]. В настоящем исследовании мы, в целом, придерживались этих рекомендаций, однако в зависимости от клинической ситуации варьировали вводимую дозу БТА. В среднем, при НДГ в мочевой пузырь вводили 256 ± 8 ЕД токсина (200 – 300 ЕД), а при ИДГ – 185 ± 7 ЕД (100 – 300 ЕД). Различия по вводимой дозе оказались статистически достоверными ($p < 0,05$).

У больных с НДГ не удалось установить корреляции между дозой БТА и длительностью улучшения функции мочевого пузыря

(коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,41$; достоверность коррелятивных связей $p = 0,097$). Независимо от дозы токсина длительность терапевтического эффекта колебалась от 6 до 14 месяцев, за исключением 1 больного, которому ввели 200 ЕД БТА с продолжительностью эффекта в 30 месяцев (рис. 2).

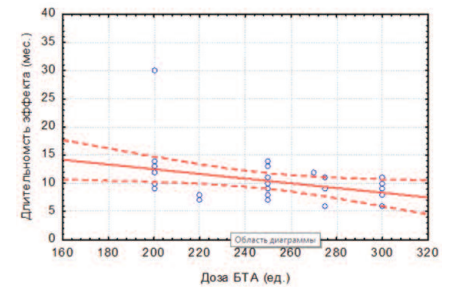


Рис. 2. Зависимость между дозой БТА (ед.) и длительностью терапевтического эффекта у больных с НДГ (мес.)

В то же время в группе больных с ИДГ выявили достоверную негативную корреляцию между этими параметрами (рис. 3). При дозе БТА более 200 ЕД продолжительность терапевтического эффекта не только не возрастала, но даже уменьшалась. Если более чем у половины пациентов, которым ввели до 200 ЕД токсина, эффект лечения сохранился 1 год и более, то в случае высоких доз БТА – длительность эффекта не превысила 10 месяцев (коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,60$ при достоверности коррелятивных связей $p = 0,038$). Возможно, что выявленная негативная корреляция между дозой ботулотоксина и продолжительностью эффекта связана с тем, что высокие дозы препарата вводили пациентам с наиболее выраженными уродинамическими расстройствами. Это требует дополнительного анализа.

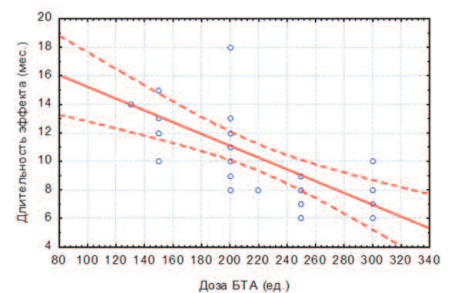


Рис. 3. Зависимость между дозой БТА (ед.) и длительностью терапевтического эффекта у больных с ИДГ (мес.)

Таблица 1. Изменения параметров КУДИ после ботулинотерапии у больных с детрузорной гиперактивностью

Показатель	Средние значения		Норма
	До лечения	После лечения	
Объем мочевого пузыря при первом ощущении наполнения (FS) (мл)	$38,5 \pm 1,8$	$96,3 \pm 3,3^{***}$	150-200
Объем мочевого пузыря при первом непроизвольном сокращении (мл)	113 ± 9	$203 \pm 10^{***}$	Нет
Амплитуда Pdet при первом непроизвольном сокращении (см. водн. ст.)	$38,8 \pm 2,7$	$18,5 \pm 1,3^{***}$	Нет
Максимальная цистометрическая емкость мочевого пузыря (МСС) (мл)	162 ± 8	$320 \pm 9^{***}$	400-600
NDF (мл)	136 ± 12	$224 \pm 9^{***}$	–

Достоверность различий: *** $p < 0,001$

Еще один важный вопрос связан с дозой БТА и вероятностью развития затруднения мочеиспускания. Проведенный анализ показал, что увеличение объема остаточной мочи более 200 мл, что считается признаком выраженного затруднения мочеиспускания [23], в первую неделю после БТА-терапии зарегистрировано у 16 пациентов (16%). До начала лечения у всех пациентов объем остаточной мочи не превышал 40 мл, поскольку в исследуемую группу отбирали только лиц без признаков инфравезикальной обструкции. У 12 больных после ботулинотерапии пришлось прибегнуть к периодической катетеризации мочевого пузыря (12%). Учитывая вероятность развития именно этого осложнения, пациентов до начала БТА-терапии обучили методике стерильной самокатетеризации мочевого пузыря. Во всех случаях необходимость в этой процедуре исчезла в течение 2 недель после введения токсина.

При сопоставлении частоты задержки мочи и вида детрузорной гиперактивности оказалось, что затруднение мочеиспускания развивалось значительно чаще у пациентов с НДГ, чем у больных с ИДГ: 23% и 9%, соответственно ($p < 0,05$). Достоверно различалась и частота необходимости самокатетеризации мочевого пузыря: 7% и 17%, соответственно ($p < 0,05$).

Учитывая, что больным с НДГ, как правило, вводили более высокую дозу ботулотоксина, чем больным с ИДГ, проанализировали влияние этого фактора на частоту развития задержки мочи. Мы не сравнивали эти показатели отдельно по группам НДГ и ИДГ, поскольку небольшое число больных с задержкой мочи делало этот анализ недостоверным, а оценили влияние дозы БТА на развитие задержки мочи в общей популяции.

Оказалось, что после введения препарата в дозе от 100 до 180 ЕД, ни у одного из 11 больных не появились признаки выраженной задержки

мочи с остаточным объемом более 200 мл. При введении 200 ЕД БТА это состояние развилось у 3 из 36 пациентов (8%), после введения 250 ЕД токсина – у 5 из 26 (19%), после 300 ЕД – у 5 из 18 (28%). То есть, выявлена выраженная тенденция к возрастанию риска развития задержки мочи при увеличении дозы ботулотоксина (рис. 4).

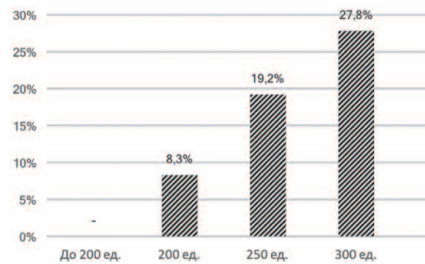


Рис. 4. Частота развития выраженной задержки мочеиспускания при различных дозах БТА

Важно отметить, что 4 из 5 больных, которым инъецировали 300 ЕД БТА, относились к группе НДГ. Тем не менее, более высокая частота развития задержки мочи при нейрогенной дисфункции может быть связана и с тем, что эти пациенты получили и более высокую дозу токсина.

Аналогичная динамика была выявлена при сопоставлении дозы БТА и необходимости в катетеризации мочевого пузыря. После введения менее 200 ЕД препарата таких случаев зарегистрировано не было, тогда как после инъекции 250 и 300 ЕД – катетеризация стала необходима у 15% и 28% соответственно (рис. 5).

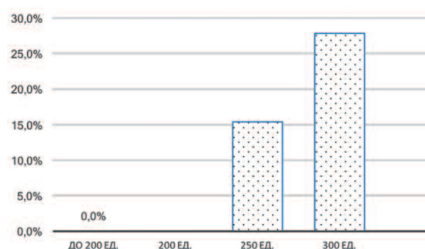


Рис. 5. Частота необходимости периодической катетеризации мочевого пузыря (% больных) при различных дозах БТА

Таким образом, превышение дозы в 200 ЕД БТА сопровождалось повышением необходимости в самокатетеризации мочевого пузыря в раннем периоде после ботулиноте-

рапии. Обращает на себя внимание тот факт, что при дозе токсина в 200 ЕД, ни у одного из 3 пациентов, у которых объем остаточной мочи превысил 200 мл, проведения самокатетеризации мочевого пузыря не потребовалось, тогда как при дозе 250 ЕД и выше, в ней нуждались все пациенты.

Возникшая после БТА-терапии задержка мочи не вызвала необходимости проведения дополнительных вмешательств: у всех больных самостоятельное мочеиспускание восстановилось в течение 2 недель после инъекции токсина.

С учетом того, что не удалось получить убедительных доказательств увеличения эффективности ботулинотерапии на фоне применения высоких доз БТА и, принимая во внимание нарастание риска задержки мочи, предпочтительной выглядит тактика использования возможно меньших доз токсина при оптимальном соотношении «эффективность/безопасность», с которой также согласен ряд авторов [9-11,13].

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что высокие дозы БТА не гарантируют более длительного улучшения функции гиперактивного мочевого пузыря. У всех больных, вошедших в исследование, как при нейрогенной, так и при идиопатической формах гиперактивности, 200 ЕД токсина оказались, в целом, так же эффективны, что и более высокие дозы. У пациентов с ИДГ действенными оказались и более низкие дозы (100-150 ЕД), тогда как при дозе 250-300 ЕД даже проявилась тенденция к снижению эффективности.

Наряду с равной эффективностью, более низкие дозы ботулотоксина уменьшают риск развития затруднения мочеиспускания, характерного осложнения этого вида терапии. Проблема возрастания случаев задержки мочи при увеличении дозы БТА является актуальной и обсуждается в литературе [9].

[11,17-19,23,24]. Наш опыт показал, что с увеличением дозы от 200 до 300 ЕД достоверно возрастает частота случаев значительного увеличения объема остаточной мочи и необходимости в периодической катетеризации мочевого пузыря. Нередко, даже превышение дозы 150 ЕД ведет к затруднению мочеиспускания с увеличением объема остаточной мочи больше 200 мл [12,16]. X. Deffieux и соавт. даже рекомендуют у больных с ГМП без недержания мочи использовать минимальную дозу – 50 ЕД, а

для ликвидации ургентного недержания мочи – 100 ЕД БТА, что по мнению авторов способствует профилактике задержки мочи [15]. В то же время, по данным других исследователей, доза 50 ЕД БТА является недостаточной, а результаты ее применения – не отличаются от группы плацебо [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе настоящего исследования данные позво-

ляют рекомендовать использование возможно низких доз БТА, без снижения эффективности терапии и с меньшей вероятностью развития побочных эффектов в виде задержки мочи: 100 ЕД при ИДГ и 200 ЕД – при НДГ. С учетом разнообразия клинических и уродинамических проявлений болезни, доза БТА должна зависеть от выраженности исходных показателей дисфункции мочевого пузыря и определяться в индивидуальном порядке. ■

Ключевые слова: *детрузорная гиперактивность, нейрогенная детрузорная гиперактивность, идиопатическая детрузорная гиперактивность, ботулинический токсин, Botox, уродинамика.*

Key words: *detrusor hyperactivity, neurogenic detrusor hyperactivity, idiopathic detrusor hyperactivity, botulinum toxin, Botox, urodynamics.*

Резюме:

Изучали влияние дозы ботулинического токсина А первого типа (БТА) на эффективность терапии у больных с нейрогенной (НДГ) и идиопатической (ИДГ) гиперактивностью детрузора и на частоту развития у них затруднения мочеиспускания в раннем периоде после ботулинотерапии. Выявили, что у всех больных БТА-терапия привела к достоверному улучшению состояния мочеиспускания, уменьшению частоты мочеиспусканий, эпизодов недержания мочи и улучшению всех параметров комплексного уродинамического исследования.

Терапевтический эффект сохранялся от 6 до 30 месяцев: до ≥ 9 мес. – в 74% случаев; ≥ 1 года – в 52%; $\geq 1,5$ лет – в 17% и 2,5 года – в 8,6%. У больных с НДГ длительность улучшения мочеиспускания колебалась от 6 до 14 месяцев независимо от дозы БТА (в диапазоне 200-300 ЕД). Более чем у 50% пациентов с ИДГ при дозе БТА 100-200 ЕД улучшение мочеиспускания сохранялось не менее года, тогда как при более высокой дозе длительность эффекта у всех больных не превышала 10 месяцев.

Частота развития затруднения мочеиспускания возрастала с увеличением дозы БТА. Если у больных, которым вводили менее 200 ЕД БТА, не выявили увеличения объема остаточной мочи ≥ 200 мл ни в одном случае, то при дозе 200 ЕД это отмечено у 8,3% больных, при 250 ЕД – у 19,2%, при 300 ЕД – у 27,8%. Необходимость в периодической катетеризации мочевого пузыря при дозе БТА до 200 ЕД не возникла ни у одного больного, при 250 и 300 ЕД – возникла в 15,4% и 22,2% случаев, соответственно. Это осложнение у всех больных разрешилось

Summary:

The efficacy of therapy in patients with neurogenic and idiopathic detrusor hyperactivity depending on the dose of botulinum toxin type A

A.S. Arkhireev, V.V. Romikh, V.V. Panteleyev, F.D. Romikh, O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov

The influence of botulinum toxin A type 1 (BTA) dose on the efficacy of therapy in patients with neurogenic and idiopathic detrusor overactivity was studied and the incidence of urinary difficulties in the early period after botulinum therapy was studied. It was found that BTA-therapy in all patients led to a significant improvement in the state of urination, a decrease the frequency of urination, episodes of urinary incontinence, and improve all parameters of a complex urodynamic study.

The therapeutic effect lasted from 6 to 30 months: up to ≥ 9 months. in 74% of cases; ≥ 1 year – in 52%; ≥ 1.5 years – in 17% and 2.5 years – in 8.6%. In patients with neurogenic detrusor overactivity, the duration of improvement in urination ranged from 6 to 14 months, regardless of the dose of BTA, in the range of 200-300 ED. In patients with idiopathic detrusor overactivity with a BTA dose of 100-200 ED, in more than 50%, the improvement in urination was maintained for at least one year, whereas at a higher dose, the duration of the effect did not exceed 10 months in all patients.

The incidence of urinary difficulty increased with an increase in the dose of BTA. If patients who received less than 200 units of BTA did not show an increase in the volume of residual urine ≥ 200 ml in either case, then at a dose of 200 units it was noted in 8.3% of patients, at 250 units in 19.2 %, at 300 ED – in 27,8% of cases. The periodic catheterization of the bladder at a dose of BTA up to 200 units did not occur in any of the patients, at 250, 300 units. – originated in

спонтанно в течение 2 недель и не привело к необходимости дополнительных лечебных мероприятий.

Учитывая отсутствие повышения эффективности лечения при использовании высоких доз БТА и более частое развитие затруднений мочеиспускания у этих больных, рекомендуем применять возможно низкие дозы БТА для достижения оптимального соотношения «эффективность/безопасность»: 100 ЕД – при ИДГ и 200 ЕД – при НДГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

15.4% and 22.2% of cases respectively. This complication in all patients was resolved spontaneously within 2 weeks and did not lead to the need for additional therapeutic measures.

Given the lack of an increase in the effectiveness of treatment with high doses of BTA and a more frequent development of urinary difficulty in these patients, we recommend using the lowest possible dose of BTA to achieve the optimal "efficiency / safety" ratio: 100 units – for idiopathic detrusor overactivity and 200 AD – for neurogenic detrusor overactivity.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е., Ефремов Н.С. Применение ботулинического токсина в урологии. *Фарматека* 2006;(10):125.
2. Cruz F, Nitti V. Chapter 5. Clinical data in neurogenic detrusor hyperactivity (NDO) and over-active bladder (OAB). *Neurol Urodyn* 2014;33 (Suppl. 3):26-31. doi: 10.1002/nau.22630.
3. Henriot B, Roumeguere T. Botulinum toxin injection for refractory non-neurogenic overactive bladder. Systematic review. *Rev Med Brux* 2015; 36(1): 29-37.
4. Chibeleian C, Nechifor-Boila IA. Botulinum neurotoxin A for overactive bladder treatment: advantages and pitfalls. *Can J Urol* 2015;22(2): 7681-7689.
5. Drake MJ, Nitti VW, Ginsberg DA, Brucker BM, Hepp Z, McCool R, et al. Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxinA and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: a systematic review and network metaanalysis. *BJU Int* 2017. doi: 10.1111/bju.13945.
6. Tyagi P, Kashyap M, Yoshimura N, Chancellor M, Chermansky CJ. Past, present and future of chemodenervation with botulinum toxin in the treatment of overactive bladder. *J Urol* 2017;197(4):982-990. doi: 10.1016/j.juro.2016.11.092.
7. Radziszewski P, Borkowski A. Botulinum toxin type A intravesical injections for intractable bladder overactivity. *Eur Urol* 2002; 1 (Suppl. 1):A526.
8. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004;45(4):510-515.
9. Chancellor MB, Patel V, Leng WW, Shenot PJ, Lam W, Globe DR, et al. Onabotulinumtoxin A improves quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Neurol Urodyn* 2013;31(9): 841-848. doi: WNL0b013e3182a2ca4d.
10. Eldred-Evans D, Dasgupta P. Use of botulinum toxin for voiding dysfunction. *Transl Androl Urol* 2017;6(2):234-251. doi: 10.21037/tau.2016.12.05.
11. Moyson J, Legrand F, Vanden Bossche M, Quackels T, Roumeguere T. Efficacy and safety of available therapies in the management of idiopathic overactive bladder: A systematic review of the literature. *Prog Urol* 2017;27(4):203-228. doi: 10.1016/j.purol.2016.12.011.
12. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol* 2010;184:2416-22.
13. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, Abrams P. Symptom bother and health care seeking behavior among individuals with overactive bladder. *Eur Urol* 2008; 53: 1029-1037.
14. Denys P, Le Normand L, Ghout I, Costa P, Chartier-Kastler E, Grise P, et al. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled doseranging study. *Eur Urol* 2012;61:520-9. doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.028.
15. Deffieux X, Fattouh B, Denys P, Chartier-Kastler E, Amarengo G, Haab F, Costa P, et al. Intradetrusor injection of botulinum toxin for female refractory idiopathic overactive bladder syndrome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014; 43(8): 572-580. doi: 10.1016/j.jgyn.2014.06.011.
16. Christiansen FE, Pedersen TB, Juel J, Kirkeby HJ. Single-centre experience with intradetrusor injection of onabotulinumtoxinA: a retrospective study of the years 2003-2012 in a Danish population. *Scand J Urol* 2017 Jul 12:1-5. doi: 10.1080/21681805.2017.1329228.
17. Osborn DJ, Kaufman MR, Mock S, Guan MJ, Dmochowski RR, Reynolds WS. Urinary retention rates after intravesical onabotulinumtoxin A injection for idiopathic overactive bladder in clinical practice and predictors of this outcome. *Neurol Urodyn* 2015; 34:675-8. doi: 10.1002/nau.22642.
18. Cox L, Cameron AP. Onabotulinumtoxin A for the treatment of overactive bladder. *Res Rep Urol* 2014;6:79-89. doi: 10.2147/RRU.S43125.
19. Martins da Silva C, Chancellor MB, Smith CP, Cruz F. Use of botulinum toxin for genitourinary conditions: what is the evidence? *Toxicon* 2015;107 (PtA):141-147. Doi: 10.1016/j.toxicon.2015.07.333.
20. Jiménez-Cidre MA, Arlandis-Guzmán S; en representación del Grupo Español para el uso de Toxina Botulínica en Urología (ALLURA). Onabotulinumtoxin A in overactive bladder: Evidence-based consensus recommendations. *Actas Urol Esp*. 2015. pii: S0210-4806(15)00152-7. doi: 10.1016/j.acuro.2015.04.001.
21. Bauer RM, Seif C, Bschiepfer T, Reitz A, Schultz-Lampel D. Use of botulinum toxin type A in non-neurogenic overactive bladder. Recommendations of the Working Group Urological Functional Diagnostics and Urology in Women. *Urologe A* 2015;54(3):368-72. doi: 10.1007/s00120-014-3658-2.
22. Nambiar A, Lucas M. Chapter 4: Guidelines for the diagnosis and treatment of overactive bladder (OAB) and neurogenic detrusor overactivity (NDO). *Neurol Urodyn* 2014;33(Suppl) 3:21-5. doi: 10.1002/nau.22631.
23. Collins L, Sathiananthamoorthy S, Fader M, Malone-Lee J. Intermittent catheterisation after botulinum toxin injections: the time to reassess our practice. *Int Urogynecol J* 2017 Jan 23. doi: 10.1007/s00192-017-3271-1.
24. Kim SH, Habashy D, Pathan S, Tse V, Collins R, Chan L. Eight year experience with botulinum toxin type-A injections for the treatment of non-neurogenic overactive bladder: are repeated injections worthwhile? *Int Neurol Urol J*. 2016;20(1):40-6. doi: 10.5213/inj.1630450.225.

REFERENCES (1)

1. Mazo E.B., Krivoborodov G.G., Shkol'nikov M.E., Efremov N.S. Primeneniye botulinicheskogo toksina v urologii. [Use of botulinum toxin in urology]. *Farmateka* 2006;(10):125. (In Russian)

Сравнение параметров мочеиспускания при различном положении тела

Е.В. Кульчавеня^{1,2}, А.И. Неймарк^{2,3}, П.С. Плугин², С.С. Максимова³, С.Ю. Шевченко^{1,2}, Г.Ю. Ярин⁴, А.В. Алексеева⁵, В.Н. Федоренко⁵

¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России,

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,

³ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России,

⁴ФГБУ «Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии» Минздрава России,

⁵Инновационный медико-технологический центр, АНО «Клиника НИИТО»

Сведения об авторах:

Кульчавеня Е. В. – д.м.н., профессор, гл. науч. сотр. ФГБУ «НИИТ» Минздрава России, профессор кафедры туберкулеза ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский институт» Минздрава России; e-mail: urotub@yandex.ru

Kulchavenya E.V. – Dr.Sc., professor, principal researcher of Novosibirsk Research TB Institute, professor of Novosibirsk Medical University; e-mail: urotub@yandex.ru

Неймарк А. И. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии и нефрологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский институт» Минздрава России; e-mail: urologagmi@mail.ru

Neymark A.I. – Dr.Sc., professor, Head of Urological Department of Altay Medical University; e-mail: urologagmi@mail.ru

Максимова С.С. – аспирант кафедры урологии и нефрологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский институт» Минздрава России, e-mail: urologagmi@mail.ru

Maximova S. S. – postgraduate student of Urological Department of Altay Medical University; e-mail: urologagmi@mail.ru

Плугин П.С. – аспирант кафедры урологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский институт» Минздрава России, тел... e-mail: e-mail: urotub@yandex.ru

Plugin Pavel Sergeevich – postgraduate student of Novosibirsk Medical University; e-mail: urotub@yandex.ru

Шевченко С.Ю. – врач-уролог ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России, аспирант ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: urotub@yandex.ru

Shevchenko S. Yu. – urologist of Novosibirsk Research TB Institute, postgraduate student of Novosibirsk Medical University; e-mail: urotub@yandex.ru

Ярин Г.Ю. – к.м.н., руководитель функциональной группы нейроурологии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России. Заведующий хирургическим отделением, руководитель функционального центра урологии и гинекологии, Инновационный медико-технологический центр, АНО «Клиника НИИТО»; e-mail: yaringennadiy@icloud.com, metrogil@ya.ru

Yarin G.Yu. – PhD, head of functional group of Novosibirsk Institute for traumatology and orthopedy; e-mail: yaringennadiy@icloud.com, metrogil@ya.ru

Алексеева А.В. – врач уролог, Инновационный медико-технологический центр, АНО «Клиника НИИТО»; e-mail: alexejewa2011@gmail.com

Alexeeva A.V. – urologist of Novosibirsk Institute for traumatology and orthopedy; e-mail: alexejewa2011@gmail.com

Федоренко В.Н. – к.м.н., врач уролог, Инновационный медико-технологический центр, АНО «Клиника НИИТО»; e-mail: sibbasic@gmail.com

Fedorenko V.N. – PhD, urologist of Novosibirsk Institute for traumatology and orthopedy; e-mail: sibbasic@gmail.com

Равномерный устойчивый поток мочи с ламинарным течением, полное опорожнение мочевого пузыря являются профилактикой многих урологических заболеваний [1,2]. Так, турбулентный поток мочи способствует ее рефлюксу в выводные протоки предстательной железы, что вызывает хронический простатит и простатолитиаз; постоянное наличие остаточной мочи провоцирует развитие патогенной микрофлоры и формирование конкрементов [3,4]. Оценить параметры мочеиспускания (максимальную и среднюю скорость потока мочи, время мочеиспускания, объем выделенной мочи) можно при помощи урофлоуметрии (УФМ) – простейшей неинвазивной процедуры. Урофлоуметрические исследования широко применяются в

урологии для диагностике самых различных заболеваний [4-8].

Традиционно мужчина мочится стоя, а женщина – сидя на корточках или на унитазе. Нам не удалось найти в литературе обоснования таких позиций. В последнее время в Европе и Азии в общественных туалетах все чаще появляются таблички, рекомендующие мужчинам опорожнять мочевой пузырь сидя (рис. 1,2). Возмож-



Bitte im Sitzen pinkeln! Take a seat please!

Рис. 1. Плакат в мужском туалете в Германии (интернет-ресурс)

но такое предписание продиктовано гигиеническими соображениями, чтобы предотвратить почти неизбежное разбрызгивание мочи, другие считают, что мочеиспускание сидя является более физиологичным.



Рис. 2. Плакат на стене общественного туалета в Сеуле, Корея (собственное фото)

Целью исследования явилось сравнение основных параметров УФМ при различных позах при мочеиспускании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое многоцентровое рандомизированное когортное исследование. В исследование были включены 72 пациента мужского пола и 9 женщин. У всех пациентов определяли максимальную скорость потока мочи – Q_{max} , среднюю скорость потока мочи – Q_{ave} , а также время мочеиспускания t .

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2007 и Statistica for Windows 6.0. Определяли среднюю арифметическую (\bar{x}), отклонение от средней арифметической, среднеквадратическое отклонение (σ) и среднюю ошибку относительной величины (m). Для решения вопроса о случайности расхождений наблюдаемых средних (относительных) величин производили расчет средней ошибки разности двух средних. Полученные результаты представляли как среднее \pm ошибка средней ($M \pm m$). Посредством сравнения средних значений двух выборочных совокупностей (M_1 и M_2) вычисляли t -критерий Стьюдента и определяли уровень значимости p . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 72 обследованных мужчин четверо имели привычку мочиться сидя на унитазе всегда, за исключением общественных туалетов. Остальные 68 мочились сидя только при сочетании отправления естественных надобностей. Все 9 женщин мочились сидя на унитазе всегда, за исключением общественных туалетов.

Максимальная скорость потока мочи у мужчин при мочеиспускании стоя составила в среднем $18,1 \pm 6,2$ мл/сек (от 6 до 53 мл/сек); средняя скорость – $10,2 \pm 2,7$ мл/сек (разброс от 2,7 до 29,6 мл/сек). При

мочеиспускании сидя в среднем у мужчин не найдено достоверно значимых отличий показателей УФМ ($p > 0,05$), при тенденции к более низким показателям максимальной скорости потока мочи, и более высоким показателям Q_{ave} : Q_{max} в среднем при мочеиспускании сидя составила $17,3 \pm 3,5$ мл/сек (5,4 – 48,0 мл/сек), а средняя скорость потока мочи – $10,6 \pm 2,9$ мл/сек (2,7 – 30,5 мл/сек). Время мочеиспускания стоя колебалось от 11 до 120 сек (в среднем – 30,5), сидя – от 10 до 109 сек (в среднем – 28,7). То есть по средним показателям существенной разницы при изменении положения тела не было, с тенденцией, однако, к более быстрому опорожнению мочевого пузыря сидя (рис. 3).

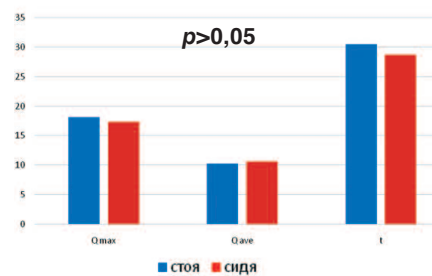


Рис. 3. Основные параметры УФМ у мужчин при изменении положения тела

Поскольку данные УФМ в когорте оказались весьма разнородными сочли необходимым выделить группы испытуемых, у которых скорость потока менялась в ту или иную сторону в зависимости от позы. Считали значимым увеличение скорости потока мочи на 1 и более мл/сек. При мочеиспускании сидя Q_{max} у 25 (34,7%) мужчин оказалась выше, чем при мочеиспускании стоя. У 9 (12,5%) мужчин максимальная скорость потока мочи не менялась при изменении положения тела. У половины испытуемых (38 человек – 52,8%) Q_{max} была более высокой при мочеиспускании стоя.

Средняя скорость потока мочи у 29 (40,3%) мужчин в положении сидя оказалась выше, чем при мочеиспускании стоя; уменьшилась – у 31 (43,0%) и осталась неизменной – у 12 (16,7%). Динамика основ-

ных параметров УФМ у мужчин представлена на рисунке 4.

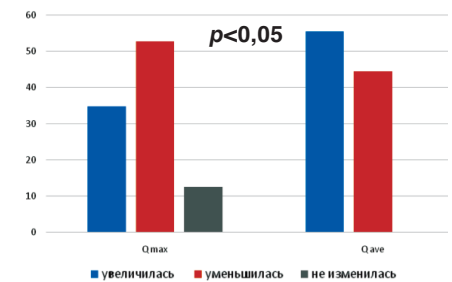


Рис. 4. Динамика основных параметров УФМ у мужчин при изменении положения тела

Для женщин мочеиспускание стоя не характерно. В положении стоя максимальная скорость потока мочи у женщин составила $30,2 \pm 4,2$ мл/сек (10,0 – 53 мл/сек), средняя – $13,2 \pm 1,8$ мл/сек (колебания от 6 до 21 мл/сек). При мочеиспускании сидя Q_{max} в среднем оказалась $27,2 \pm 3,1$ мл/сек (13,0 – 48,0 мл/сек), Q_{ave} в среднем составила $15,7 \pm 1,2$ мл/сек (от 9 до 27 мл/сек). Мочеиспускание стоя продолжалось в среднем 25,1 сек (9 – 41 сек), а сидя – 22,8 сек (9 – 53 сек). Различия показателей УФМ между группами статически не достоверно ($p > 0,05$) (рис. 5). Динамика скорости потока мочи у женщин при различном положении тела показана на рисунке 6.

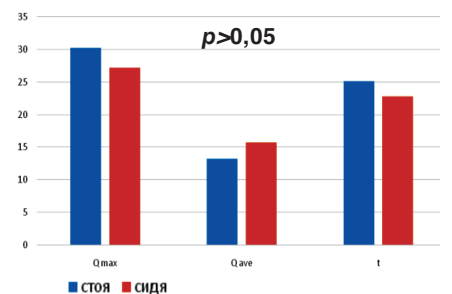


Рис. 5. Основные параметры УФМ у женщин при изменении положения тела

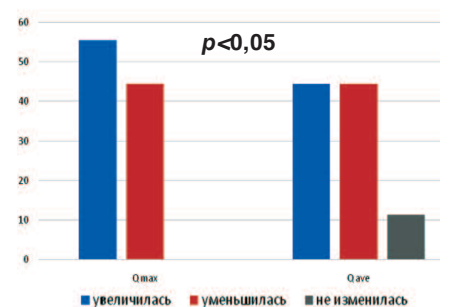


Рис. 6. Основные параметры УФМ у женщин при изменении положения тела

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование М. Каунар и соавт., проведенное на 50 здоровых добровольцах в возрасте $29,08 \pm 3,8$ лет, показало, что максимальные урофлоуметрические показатели могут быть получены только при сильном позыве; при небольшом наполнении мочевого пузыря скорость потока мочи оказалась достоверно ниже. УФМ проводили при первом позыве, втором и третьем, при нестерпимом желании помочиться. Соответственно Q_{max} в среднем была $17,4 \pm 4,8$ мл/сек, $24,1 \pm 6,0$ мл/сек, и $29,6 \pm 6,5$ мл/сек. Средняя Q_{ave} составила $9,9 \pm 2,1$ мл/сек, $12,9 \pm 2,9$ мл/сек, и $15,9 \pm 4,0$ мл/сек при первом, втором и третьем позывах; различия статистически достоверны [9].

Показано, что у пациентов, включавших аудиозапись звука журчащей воды, достоверно повышалась скорость потока мочи [10]. А. Unsal и соавт. сравнивали показатели УФМ у 44 пациентов с нарушением мочеиспускания, обусловленным доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и 44 здоровых добровольцев, при мочеиспускании сидя и стоя. У больных ДГПЖ Q_{max} в среднем при мочеиспускании стоя равнялась $10,2 \pm 0,49$ мл/сек, при мочеиспускании сидя – $9,5 \pm 0,55$ мл/сек. Q_{ave} соответственно была $4,7 \pm 0,25$ мл/сек и $4,7 \pm 0,31$ мл/сек. У здоровых мужчин в среднем Q_{max} при мочеиспускании стоя была $24,8 \pm 0,78$ мл/сек; сидя – $25,3 \pm 0,78$ мл/сек; средняя Q_{ave} $13,2 \pm 0,36$ мл/сек и $13,5 \pm 0,33$ мл/сек соответственно. Авторы не нашли статистически значимых различий в показателях УФМ [11]. В другом исследовании средняя Q_{max} у мужчин была стоя $15,3 \pm 6,7$ мл/сек, а сидя – $15,0 \pm 7,0$ мл/сек. Q_{ave} в среднем стоя составила $8,6 \pm 4,0$ мл/сек, и сидя – $8,25 \pm 3,8$ мл/сек [12]. Анализируя современную литературу, Y. de Jong соавт. пришли к выводу, что по совокупным данным репрезентативных исследований у мужчин с симптомами нижних мочевых путей

в положении сидя Q_{max} возрастает (без статистической достоверности), а у здоровых мужчин остается неизменным как в положении стоя, так и при мочеиспускании сидя [13].

Другие исследователи, напротив, доказали, что у молодых мужчин (средний возраст 26,6 лет) показатели УФМ при мочеиспускании сидя значительно хуже: Q_{max} $19,8 \pm 7,4$ мл/сек против $23,8 \pm 7,7$ мл/сек стоя; Q_{ave} – $11,2 \pm 4,5$ мл/сек против $13,9 \pm 4,5$ мл/сек стоя [14].

С.А. Там соавт. оценивали урофлоуметрические показатели: максимальную среднюю скорость потока мочи, объем выделенной мочи и дополнительный показатель, рассчитываемый как разница между максимальной и средней скоростью потока мочи ($Q_{max} - Q_{ave}$). Авторы полагают, что Q_{max} выше у молодых здоровых мужчин, но при развивающемся рецидиве стриктуры уретры показатель $Q_{max} - Q_{ave}$ более чувствителен в плане прогноза рецидива [15].

M.S. El-Bahnasawy соавт. не нашли различий в максимальной и средней скорости потока мочи во всей когорте пациентов (200 мужчин), но объем остаточной мочи был достоверно больше при мочеиспускании в положении стоя. У молодых мужчин Q_{max} была достоверно выше при мочеиспускании сидя ($16,6 \pm 8,94$ мл/сек; стоя – $15,2 \pm 7,5$ мл/сек). У лиц старше 50 лет значимых различий в показателях УФМ не обнаружили, но объем остаточной мочи у них были существенно меньше при мочеиспускании сидя. [16].

M. Reihmann соавт. установили, что даже у здоровых мужчин практически не бывает идентичных показателей УФМ в течение суток, недели и месяца, причем различия достигали статистически значимого уровня. Еще больше различались показатели УФМ у лежачих больных: скорость потока мочи в положении лежа была вдвое ниже, чем при мочеиспускании стоя [17].

Поскольку в Иране принято опорожнять мочевой пузырь накло-

нившись (приседая), S.M. Aghamir и соавт. было проведено сравнение УФМ показателей у здоровых и больных с ДГПЖ в трех позициях: сидя, стоя и наклонившись. Авторы не нашли статистически значимых различий у здоровых мужчин, однако при ДГПЖ объем резидуальной мочи при мочеиспускании стоя был вдвое меньше, чем при других позициях. Скорость мочеиспускания также была несколько выше при мочеиспускании стоя ($p=0,011$) [18].

N. Uluosak и соавт. исследовали 10 мальчиков и 19 девочек с гиперактивным мочевым пузырем. Мальчики мочились стоя, сидя и на корточках, девочки – сидя и на корточках. У девочек Q_{max} сидя была выше, чем на корточках, и в любом положении выше, чем у мальчиков [19].

N.P. Gupta и соавт. сравнили у параметров мочеиспускания у женщин в положении сидя на унитазе и сидя на корточках. Q_{max} сидя в среднем равнялась $18,4 \pm 3,2$ мл/сек, на корточках – $24,8 \pm 4,9$ мл/сек, Q_{ave} соответственно $9,2 \pm 1,9$ мл/сек и $12,3 \pm 3,3$ мл/сек. Опорожнение мочевого пузыря было лучше при мочеиспускании на корточках: остаточной мочи сохранилось всего $21,6 \pm 12,7$ мл, в то время как при мочеиспускании сидя на унитазе – $51,8 \pm 22,2$ мл [20].

E. S. Choi и соавт. сравнивали УФМ показатели в положении стоя, сидя и при мочеиспускании наклонившись у 30 здоровых женщин в возрасте от 22 до 37 лет (в среднем 28 ± 4). Измерения повторялись для большей точности до пяти раз. Наименьшая скорость потока мочи отмечена в положении стоя, однако это не влияло на объем остаточной мочи [21].

В исследовании K.N. Yang и соавт. 45 студентов мочились в трех позициях: сидя, на корточках и полуприсев (присев над унитазом). Не найдено статистически значимых различий за исключением времени начала мочеиспускания, которое оказалось в положении «полупри-

сев». Правильная колоколообразная кривая потока мочи была получена в половине случаев мочеиспускания сидя, но только в 22,2% – на короточках, и в 17,8% – в положении «полу-присев». Большинство женщин 88,9% избегают мочиться сидя в общественных туалетах [22].

Таким образом, литературные данные о преимуществе того или иного положения тела при мочеиспускании противоречивы и диаметрально противоположны. Процесс мочеиспускания зависит от многих причин, поэтому показатели УФМ нестабильны; необходимы повторные измерения в позе, привычной пациенту, и при сильном позыве.

Наши результаты свидетельствуют, что в среднем в общей ко-

горте параметры мочеиспускания при изменении положения тела достоверно не менялись ни у мужчин, ни и у женщин. Однако в каждой группе были пациенты, продемонстрировавшие достоверные различия в скорости потока мочи при изменении положения тела. Возможно, если бы зарубежные авторы проанализировали свои показатели по тому же принципу, что в нашем исследовании, они получили бы схожие данные.

ВЫВОДЫ

В среднем, в когорте параметры мочеиспускания при изменении положения тела достоверно не менялись ни у мужчин, ни и у женщин. Однако нами получены досто-

верные различия в числе пациентов с улучшением параметров УФМ в обеих группах.

Качество мочеиспускания зависит от множества причин, поэтому показатели УФМ нестабильны; необходимы повторные измерения в позе, привычной пациенту, и при сильном позыве. Данные литературы о преимуществе того или иного положения тела при мочеиспускании противоречивы. Учитывая, что максимальная и средняя скорость потока мочи у каждого третьего мужчины выше в положении сидя, следует проводить УФМ в разных позах для формирования обоснованных рекомендаций по опорожнению мочевого пузыря для конкретного пациента. ■

Ключевые слова: урофлоуметрия, мочеиспускание, положение тела.

Key words: uroflowmetry, urination, body positions.

Резюме:

Введение. Урофлоуметрические исследования широко применяются в урологии в диагностике самых различных заболеваний.

Материал и методы. Проведено открытое многоцентровое рандомизированное когортное исследование. В исследование были включены 72 пациента мужского пола и 9 женщин. У всех пациентов определяли максимальную скорость потока мочи – Q_{max} , среднюю скорость потока мочи – Q_{ave} , а также время мочеиспускания – t .

Результаты. Q_{max} стоя у мужчин составила в среднем $18,1 \pm 6,2$ мл/сек (от 6 до 53 мл/сек); Q_{ave} – $10,2 \pm 2,7$ мл/сек (2,7 до 29,6 мл/сек). Время мочеиспускания стоя колебалось от 11 до 120 сек (в среднем – 30,5). Q_{max} сидя составила $17,3 \pm 3,5$ мл/сек (5,4 – 48,0 мл/сек), а Q_{ave} – $10,6 \pm 2,9$ мл/сек (2,7 – 30,5 мл/сек). Время мочеиспускания сидя колебалось от 10 до 109 сек (в среднем – 28,7). Q_{max} сидя увеличилась на ≥ 1 мл/сек у 34,7% мужчин, Q_{ave} – у 40,3%.

Q_{max} стоя у женщин составила $30,2 \pm 4,2$ мл/сек (10,0 – 53 мл/сек), Q_{ave} – $13,2 \pm 1,8$ мл/сек (6–21 мл/сек). Q_{max} сидя в среднем оказалась $27,2 \pm 3,1$ мл/сек (13,0 – 48,0 мл/сек), Q_{ave} сидя в среднем составила $15,7 \pm 1,2$ мл/сек (9–27 мл/сек). Мочеиспускание стоя продолжалось в среднем 25,1 сек (9 – 41 сек), а сидя – 22,8 сек (9 – 53 сек). Q_{max} сидя увеличилась на ≥ 1 мл/сек у 55,6% женщин, Q_{ave} – у 44,4%.

Обсуждение. Литературные данные о преимуществе того или иного положения тела при мочеиспускании противоречивы и диаметрально противоположны. Процесс мочеиспускания зависит от многих причин, поэтому показатели УФМ нестабильны; необходимы повторные измерения в позе, привычной пациенту, и при сильном позыве. Наши результаты свидетельствуют, что в среднем в общей когорте параметры мочеиспускания при изменении положения тела достоверно не менялись ни у мужчин, ни и у женщин. Однако в каждой группе были пациенты, продемонстрировавшие достоверные различия в скорости потока мочи при изменении положения тела.

Summary:

A comparison of urination parameters in different body positions

E.V. Kulchavena, A.I. Neimark, P.S. Plugin, S.S. Maksimova, S.Yu. Shevchenko, G.Yu. Yarin, A.V. Alekseeva, V.N. Fedorenko

Introduction. Uroflowmetry is being widely used in diagnostics of a very broad range of diseases.

Materials and methods. We have conducted a multi-centered randomized cohort study, which included 72 male and 9 female patients. In all patients, we measured the maximum speed of urine flow Q_{max} , the average speed Q_{ave} , and also the duration of urination (t).

Results. In men, the mean value of Q_{max} was 18.1 ± 6.2 ml/s (from 6 to 53 ml/s) in standing position. Q_{ave} was 10.2 ± 2.7 ml/s (ranging from 2.7 to 29.6 ml/s). The duration of urination varied from 11 to 120 seconds (mean 30.5 s). For those in sitting position, Q_{max} was 17.3 ± 3.5 ml/s (5.4 – 48.0 ml/s), and a Q_{ave} – 10.6 ± 2.9 ml/s (2.7 – 30.5 ml/s). The duration of urination varied from 10 to 109 seconds (mean 28.7 s). In sitting position, Q_{max} increased by 1 ml/s in 34.7% of men, and Q_{ave} – by 40.3%.

In women, the Q_{max} value was 30.2 ± 4.2 ml/s (10.0 – 53 ml/s), Q_{ave} – 13.2 ± 1.8 ml/s (ranging from 6 to 21 ml/s) in standing position. For those in sitting position, the mean value of Q_{max} was 27.2 ± 3.1 ml/s (13.0 – 48.0 ml/s), Q_{ave} was 15.7 ± 1.2 ml/s (9 – 27 ml/s). The mean duration of urination was 25.1 s (9–41 s) in standing position, and 22.8 s (9–53 s) in sitting position. Q_{max} increased by 1 ml/s in 55.6% of men, and Q_{ave} – by 44.4%.

Discussion. The literature data on the advantages of a certain body position during urination is controversial and is of opposite polarity. The process of urination depends on many factors, which accounts for the instability of the data from uroflowmetry tests; repeated measurements in the same position, which is comfortably for a patient, are required, and also in a condition of a strong urinary urge. Our results imply that, on average, the parameters of urination

Выводы. Несмотря на то, что средние показатели изменения скорости потока мочи и времени мочеиспускания при изменении положения тела существенно не менялись в когорте в целом, у 34,7% мужчин Q_{max} , и у 40,3% мужчин – Q_{ave} были достоверно выше при опорожнении мочевого пузыря сидя.

Учитывая, что максимальная и средняя скорость потока мочи у каждого третьего мужчины выше в положении сидя, следует проводить УФМ в разных позах для формирования обоснованных рекомендаций по опорожнению мочевого пузыря для конкретного пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

did not significantly change in men and women after the changes in their positions. However, in every group there were patients, who have demonstrated significant changes in the speed of urine flow after the changes in body position.

Conclusions. Despite the fact that the mean values of the speed of urine flow and the duration of urination did not substantially change in the cohort in total, Q_{max} values were significantly higher during urination in sitting position in 34.7% of men, and Q_{ave} – in 40.3% of men.

Considering that the maximum and the mean speed of the urine flow is higher in every third male in sitting position, it is advisable to conduct uroflowmetry tests in different positions in order to formulate reasonable recommendations for bladder evacuation for a particular patient.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни мочевого пузыря [под ред. Е.В. Кульчавеня, В.А. Краснова]. Новосибирск: Наука; 2012. 187 с.
2. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И., Кондратьева Ю.С. Заболевания мочевого пузыря. Германия: Palmarium Academicum Publishing; 2013.140 с.
3. Холтобин Д.П., Кульчавеня Е. В. Консервативное и оперативное лечение больных туберкулезом мочевого пузыря. *Урология*. 2013;(5):112-115.
4. Кульчавеня Е. В. Инфекции и секс: туберкулез и другие инфекции урогенитального тракта как причина сексуальных дисфункций. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 168 с.
5. Неймарк А.И., Клыжина Е.А., Неймарк Б.А. Влияние различных видов консервативного лечения на уродинамику и микроциркуляцию у женщин с гиперактивным мочевым пузырем. *Урология* 2006;(6): 65-69.
6. Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е.В. Туберкулез мочевого пузыря: диагностика и лечение. *Урология* 2006;(3): 61-65.
7. Енгальчев Ф.Ш., Галкина Н.Г. Уродинамические методы исследования в оценке результатов органосохраняющего лечения рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2012;3:51-55.
8. Шатылко Т.В. Использование урофлоуметрии в диагностике и оценке эффективности лечения урологических заболеваний. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2012;2(2):137.
9. Kaynar M, Kucur M, Kiliç O, Akand M, Gul M, Goktas S. The effect of bladder sensation on uroflowmetry parameters in healthy young men. *Neurourol Urodyn* 2016;35(5):622-4. doi: 10.1002/nau.22762.
10. Kwon WA, Kim SH, Kim S, Joung JY, Chung J, Lee KH, et al. Changes in urination according to the sound of running water using a mobile phone application. *PLoS One* 2015;10(5):e0126798. doi: 10.1371/journal.pone.0126798. eCollection 2015.
11. Unsal A, Cimentepe E. Effect of voiding position on uroflowmetric parameters and post-void residual urine volume in patients with benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38(3):240-2.
12. Yazici CM, Turker P, Dogan C. Effect of voiding position on uroflowmetric parameters in healthy and obstructed male patients. *Urol J* 2014;10(4):1106-13.
13. de Jong Y, Pinckaers JH, ten Brinck RM, Lycklama à Nijeholt AA, Dekkers OM. Urinating standing versus sitting: position is of influence in men with prostate enlargement. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(7):e101320. doi: 10.1371/journal.pone.0101320. eCollection 2014.
14. Choudhury S, Agarwal MM, Mandal AK, Mavuduru R, Mete UK, Kumar S, et al. Which voiding position is associated with lowest flow rates in healthy adult men? role of natural voiding position. *Neurourol Urodyn* 2010;29(3):413-7. doi: 10.1002/nau.20759.
15. Tam CA, Voelzke BB, Elliott SP, Myers JB, McClung CD, Vanni AJ, et al. Trauma and Urologic Reconstruction Network of Surgeons (TURNS). Critical Analysis of the Use of Uroflowmetry for Urethral Stricture Disease Surveillance. *Urology* 2016;91:197-202. doi: 10.1016/j.urology.2015.12.070.
16. El-Bahnasawy MS, Fadl FA. Uroflowmetric differences between standing and sitting positions for men used to void in the sitting position. *Urology* 2008;71(3):465-8. doi: 10.1016/j.urology.2007.11.011.
17. Riehmman M, Bayer WH, Drinka PJ, Schultz S, Krause P, Rhodes PR, et al. Position-related changes in voiding dynamics in men. *Urology* 1998;52(4):625-30.
18. Aghamir SM, Mohseni M, Arasteh S. The effect of voiding position on uroflowmetry findings of healthy men and patients with benign prostatic hyperplasia. *Urol J*. 2005;2(4):216-21.
19. Uluocak N, Oktar T, Acar O, Incesu O, Ziyilan O, Erkorkmaz U. Positional changes in voiding dynamics of children with non-neurogenic bladder dysfunction. *Urology* 2008;72(3):530-4. doi: 10.1016/j.urology.2008.02.067.
20. Gupta NP, Kumar A, Kumar R. Does position affect uroflowmetry parameters in women? *Urol Int* 2008;80(1):37-40. doi: 10.1159/000111727.
21. Chou EC, Chang CH, Chen CC, Wu HC, Wu PL, Chen KL. Women urinate in the standing position do not increase post-void residual urine volumes. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(7):1299-300. doi: 10.1002/nau.20868.
22. Yang KN, Chen SC, Chen SY, Chang CH, Wu HC, Chou EC. Female voiding postures and their effects on micturition. *Int Urogynecol J* 2010;21(11):1371-6. doi: 10.1007/s00192-010-1204-3. Epub 2010 Jul 1.

REFERENCES (1-8)

1. Bolezni mochevogo puzyrya. [Bladder diseases] [Editors E.V. Kulchavenya, V.A. Krasnova]. Novosibirsk: Nauka; 2012. 187 p. (in Russian).
2. Kulchavenya E.V., Neymark A.I., Kondrateva Yu.S. Zabolevaniya mochevogo puzyrya. [Diseases of bladder].Germaniya: Palmarium Academicum Publishing; 2013. 140 p. (in Russian).
3. Holtobin D.P., Kulchavenya E. V. Konservativnoe i operativnoe lechenie bolnykh tuberkulezom mochevogo puzyrya. [Conservative and surgical treatment for patients with bladder tuberculosis]. *Urologiya* 2013;5:112-115. (in Russian).
4. Kulchavenya E. V. Infektsii i sex: tuberkulez i drugie infektsii urogenitalnogo trakta kak prichina seksualnykh disfunktsiy. [Infections and sex: tuberculosis and other urogenital infections as a reason for sexual dysfunctions].M.: GEOTAR-Media;2015. 168 p. (in Russian).
5. Neymark A.I., Klyzhina E.A., Neymark B.A. Vliyanie razlichnykh vidov konservativnogo lecheniya na uroodinamiku i mikrotsirkulyatsiyu u zhenschin s giperaktivnym mochevym puzyrem. [Influence of various types of conservative therapy on urodynamic and microcirculation in women with overactive bladder]. *Urologiya* 2006;6: 65-69. (in Russian).
6. Kulchavenya E. V., Brizhatyuk E.V. Tuberkulez mochevogo puzyrya: diagnostika i lechenie. [Bladder tuberculosis]. *Urologiya* 2006;3: 61-65. (in Russian).
7. Engalychev F.Sh., Galkina N.G. Urodynamic methods of investigation in estimation of results of organsparing surgery for bladder cancer. *Onkourologiya* 2012;3:51-55. (in Russian).
8. Shatyilko T.V. Ispolzovanie urofloumetrii v diagnostike i otsenke effektivnosti lecheniya urologicheskikh zabolevaniy. [Using of uroflowmetry in diagnostic and estimation of the efficiency therapy urological diseases]. Byulleten meditsinskih internet-konferentsiy 2012;2(2):137. (in Russian).



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

Результаты оперативного лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса высоких степеней у детей

Н.В. Марков¹, И.М. Каганцов², И.А. Турабов¹, Д.Е. Саблин⁴, В.И. Дубров³, А.А. Логваль¹

¹ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России

² ФГБОУ ВО «Сыктывкарский ГУ им. Питирима Сорокина»

³ 2-я городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

⁴ ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П. Г. Выжлецова»

Сведения об авторах:

Марков Н.В. – к.м.н., доцент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: nikolarx@gmail.com

Markov N.V. – PhD, associate Professor of department of pediatric surgery Northern state medical University of Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: nikolarx@gmail.com

Каганцов И.М., д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Сыктывкарский ГУ им. Питирима Сорокина», заведующий отделением урологии ГУ «Республиканская детская клиническая больница»; e-mail: ilkagan@rambler.ru

Kaganstov I.M. – Dr.Sc., Professor of department of surgical diseases Syktyvkar State University named P.G. Pitirim Sorokin, chief of urology department of Republican Children's Clinical Hospital; e-mail: ilkagan@rambler.ru

Турабов И.А. – д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: turavivan@ya.ru

Turabov I.A. – Dr.Sc., Professor of department of pediatric surgery Northern state medical University of Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: turavivan@ya.ru

Саблин Д.Е. – врач детский уролог-андролог отделения хирургии ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П. Г. Выжлецова»; e-mail: sablinde@ya.ru

Sablin D.E. – physician, pediatric urologist of department of pediatric surgery Arkhangelsk regional children's clinical hospital P.G. Vyzhletsov; e-mail: sablinde@ya.ru

Дубров В.И. – заведующий отделением детской урологии УЗ «2-я городская детская клиническая больница»; e-mail: dubroff2000@mail.ru

Dubrov V.I. – PhD, chief of urology department of Children's city hospital №2; e-mail: dubroff2000@mail.ru

Логваль А.А. – врач детский хирург отделения хирургии ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П. Г. Выжлецова»; e-mail: alex.logval@ya.ru

Logval A.A. – physician, pediatric surgeon of department of pediatric surgery Arkhangelsk regional children's clinical hospital P.G. Vyzhletsov; e-mail: alex.logval@ya.ru

Выбор оптимального метода устранения пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) у детей по-прежнему остается актуальной проблемой в связи с распространенностью ПМР у детей с инфекцией мочевыводящих путей и риском повреждения паренхимы почек [1]. Приоритетным за последние десятилетия стал метод эндоскопического лечения ПМР, впервые предложенный в 1981 году Е. Matouschek [2,3]. По данным разных авторов эффективность эндоскопического метода лечения ПМР в клинической практике с использованием различных уроимплантов варьирует от 52,4% до 86,7% [4-7].

В литературе до настоящего времени обсуждаются вопросы оценки эффективности использования различных уроимплантов для достижения результативности в устранении ПМР и результаты лечения в зависимости от степени тяжести последнего [5,6,8]. J.S. Elder и соавт. в 2006 году представили

мета-анализ результатов эндоскопического лечения ПМР в 8101 мочеточниках у 5527 пациентов после однократной инъекции уроимпланта: положительный результат наблюдался в 78,5% при I и II степени ПМР, 73% – при III степени, 63% – при IV и 51% – при V степени ПМР [9].

Однако наряду с эндоскопическими методами при лечении ПМР высоких степеней не потеряли своей актуальности открытые оперативные вмешательства, в том числе при рецидивах ПМР после ранее выполненной эндоскопической пластики устья мочеточника [10,11].

Цель работы – провести сравнительный анализ результатов оперативного лечения первичного ПМР высоких (IV-V) степеней у детей, находившихся на лечении в 2004-2016 гг. в Архангельской областной детской клинической больнице (АОДКБ) и перенесших операцию неоимплантации мочеточника по методу Cohen или эндоскопическое вмешательство.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании представлены данные ретроспективного анализа результатов оперативных вмешательств 69 детей с ПМР IV-V степени. Мальчиков было – 28 (40,6%) человек, девочек – 41 (59,4%).

Всего оперировано 95 мочеточников. Изменения паренхимы почек по результатам экскреторной урографии, расцененные как рефлюкс-нефропатия, при проведении первоначального оперативного вмешательства были диагностированы в 31 почке. Из исследования были исключены пациенты с полным удвоением верхних мочевых путей, клапаном задней уретры, а также вторичным ПМР при нейрогенном мочевом пузыре.

Анализ результатов оперативного лечения проводился в зависимости от способа устранения ПМР – открытая операция или эндоскопическое вмешательство (введение уроимпланта в область устья мочеточника). Это обусловило разделение

пациентов на две группы. Первую группу составили 35 детей (ПМР диагностировался в 46 мочеточников), которым была выполнена неоимплантация мочеточника по методу Cohen [12].

Вторая группа больных включала 34 пациента (ПМР диагностировался в 49 мочеточников), у которых для устранения рефлюкса первоначально выполнялось эндоскопическое вмешательство с использованием современных уроимплантов URODEX и VANTRIS. При эндоскопической пластике устья мочеточника использовался один технический прием: традиционная STING методика [3].

Возраст оперированных детей варьировал от 6 мес. до 16 лет. Средний возраст детей, оперированных по методу Cohen, составил $47,2 \pm 33,3$ мес., при проведении эндоскопической пластики устья – $49,1 \pm 25,5$ мес.

В период 2004-2008 гг. проводились только открытые оперативные вмешательства – неоимплантации мочеточника по методу Cohen; в 2009 – 2016 гг. выполнялись как эндоскопическая пластика устья мочеточника, так и операции неоимплантации мочеточника по методу Cohen.

Для проведения статистического анализа использовались показатели относительных рисков. Расчеты проведены в программном

обеспечении EpiInfo 7 версии. Уровень статистической достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отдаленные результаты прослежены у всех детей, включенных в исследование. Оценка степени ПМР проводилась на основании микционной цистоуретрографии, согласно классификации Международной группы по изучению ПМР [13]. Результат оценивался спустя 6 месяцев после однократного введения препарата при эндоскопической пластике устья мочеточника или после открытой операции. Объем послеоперационного обследования включал проведение микционной цистоуретрографии, ультразвукового исследования (УЗИ) почек и мочевого пузыря, экскреторной урографии. Также оценивался итоговый результат устранения пузырно-мочеточникового рефлюкса, в том числе после неоднократных введенных уроимплантов. Срок наблюдения за пациентами после первой операции составлял от 6 мес. до 5 лет.

В ходе исследования проводилась сравнительная оценка эффективности лечения ПМР высокой степени при эндоскопическом методе устранения рефлюкса и при неоимплантации мочеточника по методу Cohen.

В таблице 1 представлены результаты оперативного лечения ПМР в 46 мочеточников при выполнении неоимплантации мочеточника по методу Cohen.

Положительный результат после оперативного лечения по методу Cohen был получен в 91,3% (ПМР не визуализировался на контрольных цистограммах в 42 мочеточниках). Рецидив рефлюкса диагностирован в 4 мочеточниках, при этом в 3 случаях ПМР уменьшился до I-III степени и только в 1 случае рефлюкс сохранялся прежней IV степени. Ни в одном из оперированных мочеточников по методу Cohen не возникло нарушения оттока мочи с формированием уретерогидронефроза.

С целью устранения сохранявшегося после проведения оперативного лечения ПМР, в 2 случаях выполнена эндоскопическая коррекция искусственных устьев мочеточников. В одном случае получен положительный результат (устранен ПМР IV ст.), в другом случае (после эндоскопического лечения с целью коррекции ПМР II ст.) у пациента развился уретерогидронефроз (УГН), что потребовало повторного оперативного вмешательства по методу Cohen (достигнут положительный результат – нарушения уродинамики и ПМР нет). У одного ребенка ПМР II ст. исчез самостоятельно. Пациент с ПМР I ст. до настоящего времени продолжает динамически наблюдаться по месту жительства. За время наблюдения обострений пиелонефрита не отмечено.

Таким образом, для устранения рецидивов рефлюкса в 4 мочеточника у 4 детей после операции по методу Cohen повторное оперативное вмешательство потребовалось двум пациентам, из которых один ребенок оперирован дважды.

В таблице 2 представлены результаты эндоскопического лечения ПМР в 49 мочеточников. Необходимо отметить, что анализ результатов лечения в зависимости от вида

Таблица 1. Результаты оперативного лечения ПМР по методу Cohen

Неоимплантация мочеточника по Cohen (1 группа)	Степень ПМР	Кол-во мочеточников	Результат		
			Рецидив	УГН	Всего положительный результат
	IV	36	4	–	32 (88,9%)
	V	10	–	–	10 (100%)
	Всего	46	4	–	42 (91,3%)

* УГН – уретерогидронефроз

Таблица 2. Результаты эндоскопического лечения ПМР

Эндоскопическое лечение ПМР (2 группа)	Кратность введение импланта	Степень ПМР	Кол-во мочеточников	Результат		
				Рецидив	УГН	Всего положительный результат
Первое	IV	45	24	3	18 (40,0%)	
		4	4	–	0 (0,0%)	
	V	14	8	3	3 (36,4%)	
		3	1	1	1 (33,3%)	
Всего		49	23	7	19 (38,8%)	

* УГН – уретерогидронефроз

уроимпланта авторами не проводился.

После однократного введения уроимпланта при ПМР IV степени положительный результат (отсутствие ПМР на контрольных цистограммах, по данным УЗИ и экскреторной урографии – признаков уретерогидронефроза не выявлено) получен в 40,0% (18 мочеточников) случаев. Напротив, ПМР V ст. рецидивировал во всех 4 мочеточниках. В 3 случаях результатом однократного введения уроимпланта стало формирование уретерогидронефроза. Повторное введение уроимпланта проведено в 17 мочеточников. При этом еще в 4 случаях возникла обструкция с развитием уретерогидронефроза. Отрицательный результат (рецидив ПМР или уретерогидронефроз) отмечался в 9 мочеточниках из 14 после повторного введения уроимпланта. Всем пациентам с рецидивом ПМР в дальнейшем проведена операция по методу Cohen с положительным результатом.

Из 7 мочеточников с обструкцией уретерovesикального соустья после эндоскопической коррекции в 6 случаях проведена операция по методу Cohen с положительным результатом. В одном случае функция вторично сморщенной почки оказалась утраченной и пациенту произведена нефрэктомия.

Таким образом, отрицательный результат в целом получен в 30 мочеточниках из 49, т.е. в 61,2%.

Сравнительный анализ эффективности лечения ПМР по группам представлен в таблице 3.

Нами получено достоверно меньшее число осложнений после проведения операции по методу Cohen в сравнении с эндоскопическим лечением ПМР высокой степени у детей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эндоскопическое лечение ПМР с помощью введения уроимплантов в настоящее время рассматривается как метод первой линии для устранения рефлюкса [14,15]. К безусловным преимуществам эндоскопического лечения относятся малоинвазивный характер вмешательства, возможность его проведения в условиях дневного стационара, отсутствие болевого синдрома в послеоперационном периоде и дискомфорта, обусловленного необходимостью временного отведения мочи после открытых операций. По данным S. Lee и соавт. 64,7% родителей по результатам анкетирования предпочли эндоскопическое лечение, учитывая преимущества последнего [16]. Недостатки эндоскопического лечения, с точки зрения родителей, принимавших участие в анкетировании, заключались, в первую очередь, в необходимости проведения повторных цистографий и вероятности повторного проведения эндоскопической коррекции под анестезией при рецидивах ПМР. На это указывали и 35,3% родителей, которые предпочитали открытое оперативное вмешательство эндоскопическому [16]. Следует также отметить, что в работах, анализирующих эффективность эндоскопического лечения ПМР, результаты успешного лечения при рефлюксах высоких степеней не превышали 51-63% [4,5,9,14]. Напротив, эффективность открытых оперативных вмешательств по методу Cohen составляет по данным подавляющего большинства исследователей 95,9 – 99,0% [5,14,15]. В клинических рекомендациях Европейской ассоциации детских урологов указано, что открытое хирургическое вмешательство при ПМР

высоких степеней предпочтительнее, чем эндоскопическая коррекция рефлюкса [14].

Ранее были опубликованы результаты эндоскопического лечения ПМР в нашей клинике в период с 1994 по 2002 гг. с использованием тефлона (всего 89 мочеточников) [5,17]. При оценке отдаленных результатов отмечалось, что эндоскопическая пластика устьев мочеточников в целом привела к устранению ПМР в 68,2%. При этом, ее эффективность снижалась по мере увеличения степени ПМР. При ПМР высоких степеней положительный результат отмечался только в 38,5% случаях. Уретерогидронефроз диагностировался у одного пациента.

Настоящее исследование продемонстрировало, что эффективность эндоскопического лечения ПМР с использованием таких уроимплантов как URODEX и VANTRIS при рефлюксах высоких степеней составляет 38,8% с учетом повторных введений. При этом нарушение оттока мочи отмечено в 7 мочеточниках из 49 (14,3%).

Эффективность открытого оперативного вмешательства по методу Cohen составила 91%, рецидив ПМР был устранен введением уроимплантов. Нарушений оттока мочи после операции по методу Cohen в исследуемой группе больных не отмечалось.

ВЫВОДЫ

1. Эндоскопическое лечение первичного ПМР IV и V степеней следует признать малоэффективным вне зависимости от используемых уроимплантов. Положительный результат в этой группе оперированных больных не превышает 38,8% (с учетом повторных эндоскопических вмешательств).

2. Наиболее эффективным методом для лечения первичного ПМР IV-V степени остается открытое оперативное вмешательство – неопластика мочеточника по методу Cohen. ■

Таблица 3. Сравнение результатов лечения ПМР по группам

Группа (количество мочеточников)	Рецидив ПМР	УГН	Всего
1 (n=46)	4 (8,7%)	0 (0,0%)	4 (8,7%)
2 (n=49)	23 (46,9%)	7 (14,3%)	30 (61,2%)
<i>P</i>	<i>p</i> <0,01	<i>p</i> <0,05	<i>p</i> <0,01

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс; неимплантация мочеточника по методу Cohen; эндоскопическое лечение; эффективность лечения.

Key words: vesicoureteral reflux, neimplantation according to Cohen's procedure; endoscopic correction; efficiency of treatment.

Резюме:

Актуальность определения оптимального метода устранения пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) у детей обусловлена распространенностью ПМР у детей с инфекцией мочевыводящих путей и риском повреждения паренхимы почек при наличии рефлюкса, особенно, при ПМР высокой (IV-V) степени. В течение последних десятилетий приоритетным методом хирургического лечения ПМР стало эндоскопическое вмешательство с использованием различных уроимплантов. Среди открытых оперативных вмешательств наиболее распространенной остается операция неимплантации мочеточника по методу Cohen.

В статье представлен опыт оперативного лечения 69 детей, у которых был диагностирован первичный ПМР высокой (IV-V) степени в 95 мочеточников. Все дети оперировались в Архангельской областной детской клинической больнице (АОДКБ) в период 2004-2016 гг. Для устранения ПМР использовались как эндоскопические вмешательства, так и операции неимплантации мочеточника по методу Cohen. Средний возраст пациентов составил 49,6 ± 29,4 мес.

В первую группу пациентов было включено 35 детей (46 мочеточников), перенесших операцию по методу Cohen. Вторая группа больных составила 34 пациента (49 мочеточников), которым первоначально выполнялась эндоскопическая пластика устьев мочеточников с использованием уроимплантов URODEX и VANTRIS. Положительный результат после неимплантации мочеточника по методу Cohen был получен в 91,3%. Напротив, при выполнении эндоскопической пластики устьев мочеточников положительный результат не превышал 38,8% (с учетом повторных эндоскопических вмешательств). Получено достоверно меньшее число осложнений после проведения операции по методу Cohen в сравнении с эндоскопическим лечением ПМР высокой степени у детей ($p < 0,01$).

Наиболее эффективным методом для устранения первичного ПМР IV-V степени остается неимплантация мочеточника по методу Cohen. Операция эндоскопической пластики устьев мочеточников при лечении ПМР высоких степеней малоэффективна вне зависимости от используемых уроимплантов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

The results of operative treatment of high grade vesicoureteral reflux in children

N.V. Markov, I.M. Kagantsov, I.A. Turabov, D.E. Sablin, V.I. Dubrov, A.A. Logval

The relevance of determining the optimal method for the elimination of vesicoureteral reflux (VUR) in children is due to the prevalence of VUR in children with urinary tract infection and the risk of damaging the renal parenchyma in the presence of reflux, especially with high-grade (IV-V). In recent decades, endoscopic intervention with the use of various uroimplants became the method of surgical treatment of VUR. Among the open surgical interventions the most common is the neimplantation ureter by Cohen's procedure.

The work is based on experience of surgical treatment of 69 children (95 ureters) with grade IV-V primary vesicoureteral reflux (VUR) in Arkhangelsk Regional Children Clinical Hospital in 2004-2016 both by endoscopic surgery and by open surgical correction according to Cohen's procedure. Average age of patients was 49.6 months. First group of patients consisted of 35 children (46 ureters) who underwent Cohen's procedure. Second group of patients consisted of 34 patients (49 ureters) who underwent endoscopic injection with such bulking agents as URODEX and VANTRIS. Success rate of Cohen's ureter neimplantation was 91,3%. On the opposite, success rate of endoscopic correction did not exceed 38,8% (with taking repeated endoscopic correction into consideration).

The rate of complications after Cohen's procedure was significantly lower than after endoscopic treatment in children with high-grade VUR ($p < 0,01$).

Therefore we may conclude that the Cohen's procedure is still the most effective mode of treatment of Grade IV-V VUR. Endoscopic correction is ineffective regardless of bulking agents used.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Sargent MA What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol.* 2000;(30): 87-93. DOI: 10.1007/s002470000263
- Matouschek E. Treatment of vesicoureteral reflux by transurethral teflon injection. *Urologe A.* 1981;20 (3):263-264.
- O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br. Med. J.* 1984;28 (1):7.
- Lakgren G. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: Current status. *Indian J Urol.* 2009; 25(1): 34-39. DOI: 10.4103/0970-1591.45534
- Каганцов И.М. Клинико-инструментальная семиотика и течение первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей, результаты хирургической коррекции: автореф. дис. ... канд.мед.наук. Архангельск. 2004. 12 - 15 с.
- Сизонов В.В., Макаров А.Г., Добросельский М.В., Макаров Г.А., Ключа И.В., Шалденко О.А., и др. Тридцать лет применения объемобразующих препаратов в лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса (литературный обзор). *Вестник урологии* 2013; (1): 61-68.
- Peters CA, Skoog SJ, Arant BS Jr, Elder JS. Summary of the AUA guideline in management of primary vesicoureteral reflux in children. *J.Urol.* 2010; (184):1134-44. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.065. Epub 2010 Jul 21.
- Барсегян Е.Р., Зоркин С.Н. Сравнительная оценка результативности применения различных полимеров при эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Детская хирургия* 2014; (5): 4-8.
- Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol* 2006; (175): 716-22.
- Heidenreich A, Ozgur E, Becker T. Surgical management of vesicoureteral reflux in pediatric patients. *World J Urol* 2004; 22 (2): 96-106. DOI: 10.1007/s00345-004-0408-x
- Chung JM, Park CS, Lee SD. Postoperative ureteral obstruction after endoscopic treatment for vesicoureteral reflux. *Investig Clin Urol* 2015; (56): 533-539.
- Cohen SJ. Ureterozystoneostomie: eineneue anti-reflux Technik. *Artuelle Urol* 1975; (6):1-6.
- International reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: prospective International reflux study in children. *J Urol* 1981; 185 (3):277-283.
- Tekgul S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R JM, Radmayr C et al. EAU Guidelines of vesicoureteral reflux in children. *Euro Urol* 2012;62(3): 534-542. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.059.
- Baek M, Kim KD. Current surgical management of vesicoureteral reflux. *Korean J Urol* 2013; (54): 732-737. doi: 10.4111/kju.2013.54.11.732.
- Lee SD, Jeong JC, Chung JM. Secondary surgery for vesicoureteral reflux after failed endoscopic injection: comparison to primary surgery. *Investig Clin Urol* 2016; (57): 58-62.
- Марков Н.В., Каганцов И.М. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. // Региональная научно-практическая конференция молодых ученых к 250-летию юбилею М.В.Ломоносова. Сб.тез.докл. науч.-практ.конф., Архангельск, 2001. С.73-74.

REFERENCES (5, 6, 8, 16)

- Kagantsov I.M. Kliniko-instrumental'naya semiotika i techenie pervichnogo puzyrno-mochetochnikovogo refluksa u detei, rezul'taty khirurgicheskoi korrektsii [Clinical and instrumental semiotics and the flow of primary vesicoureteral reflux in children, the results of surgical correction]. *Cand.Med.Sci* [thesis]. Arkhangelsk; 2004.12 - 15p. (In Russian).
- Sizonov V.V., Makarov A.G., Dobroselsky M.V., Makarov G.A., Klyuka I.V., Shaldenko O.A., et al. Tridtsat' let primeneniya ob'emoobrazuyushchikh preparatov v lechenii puzyrno-mochetochnikovogo refluksa (literaturny obzor). [Thirty years of use augmenting substances in treatment vesicoureteral reflux (literature review)]. *Vestnik Urologiji* 2013; (1): 61-68. (In Russian).
- Барсегян Е.Р., Зоркин С.Н. Сравнительная оценка результативности применения различных полимеров при эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей [Comparative assessment of the results of application of various polymers for endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children]. *Detskaja khir* 2014; (5): 4-8. (In Russian).
- Markov N.V., Kagantsov I.M. Endoskopicheskaya korrektsiya puzyrno-mochetochnikovogo refluksa u detei [Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children]. *Materialy regional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchennykh* (22-23 noyabrya 2001), g. Arkhangel'sk. Arkhangel'sk: izdanie Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 2001. S.73-74. (in Russian)

Спорные вопросы хирургической тактики при завороте яичка в детском возрасте (обзор литературы)

И.С. Шорманов¹, Д.Н. Щедров²

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»

Сведения об авторах:

Шорманов И.С. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: i_s_shormanov@rambler.ru

Shormanov I.S. – Dr.Sc., professor, chief of the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University; e-mail: i_s_shormanov@rambler.ru

Щедров Д.Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»; e-mail: shedrov.dmitry@yandex.ru

Shedrov D.N. – PhD, chief of urological department of Yaroslavl Regional Pediatric Clinical Hospital; e-mail: shedrov.dmitry@yandex.ru

Долгое время тактика лечения при завороте яичка не носила характера ургентной, т.к. само понятие «синдром острой мошонки» не обязывало врачей к принятию экстренных мер и подразумевало консервативное лечение «неспецифического острого орхита» [1,2]. Экстренному вмешательству подвергались единичные пациенты. Пересмотр данных положений произошел в отечественной урологии в конце 1970-х – начале 1980-х гг. [3-5], за рубежом несколько ранее – в 50-60-х гг. XX века [6,7].

Показанием к экстренному хирургическому вмешательству является любая ситуация, когда заворот яичка не может быть исключен клинически и (или) имеются регистрируемые при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и/или ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) органов мошонки характерные изменения [8]. В случае предполагаемого заворота единственного яичка тактика хирурга должна быть максимально активной даже при отрицательных результатах дополнительных методов исследования, т.к. не доказано, что имеет большую точность – инструментальные методы или клиническая оценка [8]. По мнению В-Б Шилл и соавт.,

большую роль в успехе диагностики, как клинической, так и ультразвуковой играет в значительной мере опыт специалиста [9].

Само оперативное вмешательство с хирургической точки зрения не представляет значительной сложности и является одним из наиболее простых в техническом отношении в оперативной урологии. Однако тактическая ситуация, складывающаяся как перед операцией, так и после купирования ургентности состояния, ставит перед урологом ряд сложных вопросов, среди которых наиболее актуальными на сегодняшний день являются снижение предоперационной ишемии органа что особенно актуально при невозможности выполнения операции немедленно, а также фиксация яичка и протезирование гонады.

Эти вопросы в хирургии заворота яичка являются наиболее дискуссионными и неоднозначными по данным литературы.

Несмотря на ургентность состояния, для проведения оперативного вмешательства требуется время для предоперационной подготовки. В условиях, когда этот период невозможно сократить до минимума по организационным, клиническим или иным причинам, приобретает значение поиск способов снижения негативного влияния вре-

менного фактора на репродуктивную функцию гонады [10].

Для этого рядом авторов предложена гипотермия яичка с помощью наложения грелки со льдом [10,11,12]. А.Г. Lewis использует данный метод в приемном отделении до выполнения хирургического вмешательства [11]. В эксперименте на животных показано, что гипотермия повышает выживаемость гонады при сроке торсии 6 часов с 8-25% до 85-90% [12]. При клиническом исследовании М. Kallerhoff и соавт. было доказано, что снижение температуры яичка до 15°C увеличивает срок наступления некробиотических изменений в гонаде от двух до шести часов [10]. Тем не менее данный способ не получил широкого распространения в практической медицине.

Приоритетным методом снижения тестикулярной ишемии до выполнения оперативного вмешательства является закрытая мануальная деторсия [9]. Тем не менее, мнения о целесообразности, показаниях к выполнению и эффективности закрытой мануальной деторсии чрезвычайно полярны. Методика ее выполнения подробно описана в литературе [9,13,2]. По мнению В-Б Шилл и соавт., данная манипуляция является простой и эффективной [9]. Данные об эффек-

тивности закрытой мануальной деторсии противоречивы, встречаются как положительные [14,15], так и отрицательные отзывы [16]. Однако все исследователи сходятся во мнении, что эффективность метода обратно пропорциональна сроку торсии [9].

R.H. Jefferson и соавт. указывают, что эффективность процедуры мануальной деторсии составляет до 80%, но отмечают большое число резидуальной торсии – 28% [15]. A.M. de Vuylder и соавт. отмечают повышение частоты сохранения гонады до 90% при использовании методики в комплексе хирургических мероприятий по восстановлению кровообращения яичка (блокада семенного канатика, согревание гонады) [14]. T. Snodgrass отмечает эффективность метода в 32% наблюдений без резидуальных торсий [16]. Напротив, A.B. Бухмин и соавт. указывают на чрезвычайно низкую эффективность этой методики (0,9%) [17].

Разнообразны данные о результатах закрытой мануальной деторсии в практической работе. И.Ш. Эргашев вообще отказался от попыток ее проведения, считая, что направление торсии непредсказуемо в 26% случаев и подобная манипуляция может лишь усугубить ишемию яичка [18]. В то же время С.Ю. Комарова и соавт. выполнила и ее 30,4% больных, преимущественно в сроки до суток от начала заболевания, получив эффективный результат. [19].

В связи с возможностью резидуальной торсии в качестве обязательного компонента для контроля деторсии предложено выполнение операции [20]. В последние годы данное положение не является абсолютно категоричным, предлагается использовать УЗИ для контроля проведения деторсии и при визуализации тестикулярного кровотока воздерживаться от экстренного оперативного вмешательства [21,22].

Определение показаний к фиксации яичка при его завороте, а также фиксации контралатераль-

ного органа, и методики выполнения фиксации – один из самых дискуссионных вопросов в хирургии заворота, по которому до настоящего времени сохраняется полярированность мнений.

Единого мнения в определении показаний к фиксации яичка [23]. Обоснованием фиксации яичка служит чаще всего наличие двухстороннего синхронного и асинхронного заворота и выявление анатомических дефектов связочного аппарата мошонки [23]. Однако следует учитывать и тот факт, что частота двухстороннего заворота яичка относительно невелика (6-7%) [17]. Не во всех случаях симметричны и анатомические пороки – на аутопсиях аномалию расположения яичка по типу «языка колокола» обнаруживают в 12% случаев, причем у 66% она двухсторонняя [24]. Данные о мезорхимальном перекруте так же не однозначны – частота его встречаемости по данным разных авторов составляет 25-100% [25,26].

Опубликованы исследования, полностью отрицающие необходимость фиксации яичка [1]. Есть мнение о необходимости фиксации яичка только в том случае, если оно единственное [27].

Более широкое распространение показаний к фиксации в практике связано с публикацией результатов исследования, показывающих отсутствие отрицательного эффекта от операции [28].

K.M. Broberick и соавт. при анализе данных 121 респондента европейских клиник отмечали, что фиксацию контралатерального яичка проводят 93-96% детских урологов [29]. L. Nagrer и соавт. представили данные о проведении фиксации контралатерального яичка в 16 из 28 отделений детской урологии Франции после экстравагинального перекрута и во всех случаях – после интравагинального [8]. С. Bolln и соавт., проведя анкетирование сотрудников клиник детской хирургии Великобритании и Ирландии, получили положительные мнения о

фиксации яичка, как на заинтересованной, так и на контралатеральной стороне в 95% случаев [30].

Необходимость двухсторонней фиксации включена в основные принципы оперативного лечения заворота яичка, сформулированные в фундаментальном исследовании I. Pearse в 2002 году. Также автором было указано на отсутствие необходимости профилактической фиксации яичка, если оперативное вмешательство проводится не по поводу его заворота [31].

На протяжении последних лет наметился консенсус авторов о необходимости двухсторонней фиксации во всех случаях одномоментно с первичной операцией или отсрочено [8,23,30,32-38]. Тем не менее это мнение остается неоднозначным и продолжает обсуждаться.

При завороте яичка у новорожденных вопрос фиксации встает еще более остро, т.к. в этом возрасте достоверно выше частота двухстороннего заворота [33]. Подтверждается это положение и тем, что при ревизии часто обнаруживаются признаки ишемии контралатерального яичка при отсутствии явного заворота яичка [23,39-41]. С учетом приведенных данных, N. Biplah и соавт. считают, что фиксация контралатерального яичка является таким же неотложным хирургическим мероприятием, как и устранение заворота [33].

Косвенным обоснованием необходимости фиксации гонады при торсии служит и описание случаев заворота яичка у членов одной семьи [42]. Так же целесообразно выполнение фиксации у пациентов старших возрастных групп [43].

Методики выполнения орхопексии разнообразны, но сводятся к четырем основным способам.

1 способ: наложение фиксирующих швов из нерассасывающегося шовного материала. Чаще всего используется фиксация нитью 4/0 из нерассасывающегося шовного материала с фиксацией яичка тремя швами [44]. ■

II способ: выворот влагалищной оболочки яичка с использованием техники «dartos pouch» с фиксацией швами или без таковых. Наиболее широко применяемая в практике методика была предложена T.S. Morse. Суть методики заключается в следующем: края влагалищной оболочки пришиваются к белочной оболочке шестью швами 4/0 нерассасывающимся шовным материалом, создавая окно в оболочках размерами 1,5*2,0 см, что является достаточным для адгезии капсулы яичка и фиксации его в оболочках [45]. Методика T.S. Morse так же позволяет избежать фиксации швами с потенциальным повреждением белочной оболочки и нарушением гемато-тестикулярного барьера по сравнению с методикой Jaboulay [46].

Свое применение находила методика фиксации яичка по Жабуле-Винкельману, обеспечивающая фиксацию за счет адгезии яичка к вывернутой влагалищной оболочке. A.M. de Vylder считал ее операцией выбора [47], однако в других исследованиях данная методика признана нецелесообразной [31].

Альтернативным вышеназванным методам является операция Shoemaker, широко применяемая в хирургии крипторхизма. Об использовании этой операции с целью профилактики заворота яичка сообщают J.F. Redman и соавт. [48]. Вместе с тем, согласно мнениям ряда авторов, ее использование целесообразно только при завороте яичка в паховом канале, когда одновременно с деторсией выполняется низведение яичка в мошонку [31,46].

III способ: использование специальных прижигающих либо коагулирующих устройств. Ж. Чименге предложил методику фиксации с использованием лазерного скальпеля «Ланцет», согласно которой проводится поверхностное десерозирование белочной оболочки без повреждения паренхимы в местах наложения швов [49].

IV способ: химическое склеро-

зирование, для проведения которого наиболее часто используются тальк и тетрациклин. При этом L.E. Robrigues и соавт. отмечали меньшую эффективность данной методики, чем при использовании механической фиксации яичка шовным материалом [50].

Необходимо подчеркнуть, что существует вероятность рецидива торсии при использовании любой из предлагаемых методик. T.S. Morse проанализировал 22 случая рецидива торсии после фиксации яичка и установил, что нерассасывающийся шовный материал использовался в трех наблюдениях, рассасывающийся – в 19 [51]. Также им описаны случаи рецидива торсии после применения методики «dartos pouch», но, согласно представленным данным, они отмечаются значительно реже [52]. C. Bollin и соавт. отмечали рецидив торсии с очень большой частотой – 16 случаев на 95 фиксаций, но не указали методику проведения фиксации [30]. Некоторые исследователи отмечают надежную фиксацию только при использовании метода «dartos pouch» с фиксацией нерассасывающимися швами [50,53]. S. Blaut и соавт. сообщают о возможности рецидива торсии независимо от метода фиксации [34].

Любой из способов фиксации яичка имеет преимущества и недостатки, что обсуждается в литературе [31]. Чаще всего они связаны с использованием шовного материала и напрямую коррелируют с надежностью фиксации [33,51]. По мнению T.S. Morse использование рассасывающегося материала приводит к формированию лигатурных гранулем и как следствие к воспалению и фиброзу в полости мошонки, в то время как методика «dartos pouch» обеспечивает достаточную адгезию для фиксации яичка [51]. Существует иное мнение, согласно которому методика «dartos pouch» вызывает избыточный адгезивный процесс в полости мошонки [24]. Отдельные публикации указывают на случаи некроза яичка после фикса-

ции, что, вероятно, связано с техническими погрешностями при выполнении операции [8].

Также нет единого мнения по вопросу сроков проведения фиксации яичка. Если в отношении фиксации «страдающей» гонады преобладает мнение о необходимости ее фиксации одномоментно с деторсией или в ближайшее время после нее, то вопрос о сроках фиксации контралатерального яичка активно обсуждается [30,31,34]. Так, Г.Н. Румянцев и соавт. предлагают проводить фиксацию яичка с контралатеральной стороны через 1-2 недели после острого эпизода [44]. Ряд авторов выполняет операцию отсрочено через 2-3 месяца [29].

Эндопротезирование яичка – новое направление как в хирургии заворота яичка, так и в детской и подростковой реконструктивной андрологии вообще. Необходимость протезирования яичка не вызывает сомнений, потому что установка импланта рассматривается как важная процедура для восстановления эстетически приемлемого вида мошонки и предотвращения у ребенка психологических последствий наличия «пустой» мошонки [9]. Роль этой операции как конечный этап реабилитации пациента велика [19].

Приоритет исследований в данном направлении принадлежит взрослым урологам. Первые публикации о протезировании яичка, относящиеся к взрослому контингенту, были изданы в 30-е годы XX века [54,55]. Протезирование выполнялось по различным поводам, при этом заворот яичка среди них не был ведущим. Уже в 1980-е года был накоплен значительный зарубежный опыт выполнения подобных операций. Лидерство в данном направлении принадлежит S.M.D. Marshal [45]. Автор собрал данные о 2533 случаях протезирования яичка, из них 527 случаев – по поводу заворота яичка у детей и подростков. По его данным заворот яичка был поводом для протезирования в 17% случаев; был представлен гипопла-

зия яичка и анорхизм – в 35%, опухоли яичка – в 23%, орхэктомия при раке предстательной железы – в 16% эпидидимит и орхит – в (8%), травмой – в 1%. J. Adshad и соавт. представили несколько меньший объем исследования – 424 пациента [56]. В отечественной литературе наибольший опыт протезирования яичка в детской и подростковой практике принадлежит А.Б. Окулову (224 пациента в возрасте до 18 лет) [13]. Следует отметить, что количество публикаций по протезированию яичек не велико как в отечественной, так и в зарубежной литературе.

К настоящему времени эндопротезирование яичка прочно заняло свое место в реконструктивной генитальной хирургии, целесообразность его выполнения по психологическим и косметическим показаниям доказана и уже не подвергается дискуссии. Между тем данная проблема оставляет много неразрешенных вопросов, таких как оптимальный возраст для протезирования, подбор размеров импланта, виды имплантов, методики протезирования, осложнения при протезировании, удовлетворенность результатом. Все эти вопросы нуждаются в дальнейших исследованиях.

До сих пор обсуждается вопрос сроков проведения протезирования. А. Brandon считает возможным выполнение операции протезирования яичка одномоментно с его удалением, но только при отсутствии воспалительных изменений оболочек органа [57]. Другие авторы предлагают выполнять протезирование отсрочено, через 3-6 месяцев, когда воспалительный процесс в оболочках яичка купируется и формируется рубец на мошонке, что является важным при использовании пахового доступа [13].

Существует мнение о целесообразности протезирования в два этапа, когда устанавливается имплант минимально возможного размера вскоре после удаления собст-

венного яичка, а в последующем выполняется протезирование имплантом, соответствующим собственному второму яичку [58]. Методика, с одной стороны, позволяет поставить второй имплант в «подготовленную» мошонку достаточного объема без натяжения покровов и нарушения их трофики, а с другой имеет отрицательные стороны – травматичность, необходимость повторного вмешательства и выделения меньшего импланта из спаек в полости с риском повреждений оболочек [19]. Ряд авторов предпочитают имплантировать протез, соответствующий собственному яичку по размерам в подростковом возрасте, определяя при этом размер импланта по данным УЗИ [59].

В тоже время P.J. Turek считает, что необходимо критично относиться к размерам яичка по данным УЗИ и имплантировать протез несколько больший, т.к. собственное яичко находится в оболочках, которые увеличивают его объем, а имплантирование протеза яичка осуществляется практически под кожу мошонки [58].

Большинство авторов указывает на целесообразность имплантации протеза яичка в возрасте 13-17 лет [19,59,60], А.Б. Окулов., выполняя операции в возрастном диапазоне от 7 до 18 лет, также считает оптимальным возраст 13-17 лет [13]. Ю.Ю. Мадыкин и соавт. имплантируют протез яичка пациентам, начиная с 17 лет, это, вероятно, связано с тем, что автор оперирует преимущественно взрослых пациентов [59]. С.Ю. Комарова и соавт. выполняют протезирование яичка с любого возраста, однако в последующем имплант заменяется на соответствующий взрослой возрастной норме. Авторами также указывается на необходимость учитывать при выборе размера импланта помимо размеров собственного яичка общие пропорции половых органов, прежде всего размеры полового члена [19].

В настоящее время имеется два основных вида имплантов:

1. Жидкие импланты, размещаемые в мошонке пункционно. Распространенный в практике состав был предложен А.Б. Окуловым и представляет собой диметакрилат тридэаэтиленгликоль в сочетании с водой в соотношениях 13-24%:64-86,8% [13]. Г.А. Макаровым и соавт. предложено использовать в качестве импланта-наполнителя стерильный полиакриламидный гидрогель (ПААГ) 6-й степени плотности [60]. Находил применение силиконовый каучук, предложенный Н.А. Платэ [61]. P.J. Turek и соавт. применялся метод протезирования с использованием резервуара, заполненного солевым раствором [58].

Ранее предлагались методики с использованием парафина (Вольпян И.Г., 1947 г), поролоновой губки (Сайфутдинов Р.А., 1968), пластмассы АКР-10 (Мухтаров А.М, Мурванидзе Д.Д., 1988 г) – все они на сегодняшний день имеют только историческое значение [60].

2. Силиконовые импланты, имеющие определенную форму. Наиболее широкое применение в клинической практике находят импланты следующих производителей – ЗАО «МедСил» (Россия, Мытищи), ЗАО «МИТ» (Россия, Железнодорожный), ООО «ПКО Каучук» (Россия, Ростовна-Дону), Mertor/Coloplast (США), Eurosilicone 26cc (США). В настоящее время подавляющее большинство операций протезирования выполняется именно силиконовыми имплантами [19,59,62].

Из существующих методик установки силиконовых имплантов принципиально выделяются две – имплантация паховым [56,62] и мошоночным доступами [59]. В первом случае осуществляется доступ по паховой складке, формирование тоннеля в мошонку, если там сохраняется атрофированное яичко – орхофуникулектомия с высокой перевязкой семенного канатика и имплантация протеза в подготовленную полость [62]. Во втором случае доступ осуществляется в полость мошонки непосредственно через ее покровы [59].

Техническое исполнение методики описано подробно в литературе, и та и другая имеют как положительные, так и отрицательные стороны (табл. 1).

Скудность публикаций о протезировании яичка оставляет недостаточно раскрытым и вопрос осложнений протезирования, вместе с тем он напрямую связан с методиками имплантации. Так, риск отторжения импланта и инфекции области оперативного вмешательства достоверно выше при использовании мошоночного доступа, т.к. в этом случае присутствует неполная герметичность швов и контакт

протеза с внешней средой [59]. Отдельными авторами представлены случаи деструкции силиконового импланта [63].

В таблице 2 представлены осложнения протезирования яичка по данным различных авторов.

Важным аспектом протезирования яичка является реалистичность ожидаемого пациентом результата и удовлетворенность результатом операции. По данным зарубежных авторов она наступает далеко не во всех случаях [56,45]. Согласно данным анкетирования процент больных, удовлетворенных результатами операции, составляет

65-70% случаев, в 20% случаев отмечается относительная удовлетворенность [62]. Неудовлетворение результатами связано с осложнениями и, в большей степени, с завышенными ожиданиями от протезирования. От реимплантации протеза после его отторжения отказывается около половины пациентов, предпочитая иметь косметический дефект мошонки, нежели подвергнутся повторной операции, опасаясь ее неудачи [59].

Таким образом, проблемы хирургической тактики при завороте яичка остаются актуальными и неоднозначными до настоящего времени. Не существует единого протокола ведения пациентов после купирования ургентного состояния до финального этапа реабилитации. Имеющихся в литературе данных недостаточно для оценки и сравнения эффективности существующих методов. Требуется проведение дальнейших исследований в данном направлении лечения и реабилитации пациентов детского возраста с заворотом яичка. ■

Таблица 1. Сравнение методик протезирования яичка [45]

Критерий	Паховый доступ	Мошоночный доступ
Удаление семенного канатика до внутреннего пахового кольца	Возможно и технически легко осуществимо	Невозможно
Сложности гемостаза в полости мошонки	Возможны	Практически отсутствуют
Травматичность	Большая	Меньшая
Герметичность полости мошонки	Герметична	Герметичности нет
Риск инфицирования импланта	Минимальный	Возможен
Эффект выталкивания	Возможен	Практически отсутствует
Нарушения трофики покровов мошонки	Возможны	Мало вероятны
Косметичность	Остается рубец в паховой области	Рубец на мошонке практически не виден

Таблица 2. Осложнения протезирования яичка

Автор	Доступ	Отторжение, %	Инфицирование, %	Гематома, %	Нагноение, %	Сморщивание импланта, %	Болевой синдром, %	Всего, %
S.M.D. Marshal 1986	паховый	2,2%	1%	1,3%	0,5%	–	1,2%	6,2%
	мошоночный	3,5%	1%	1%	0,5%	–	1%	7,0%
L. Incrocci, 1999	паховый	–	–	–	3,3%	–	3,3%	28,2%
A.P. Doherty, 2000	паховый	–	–	–	–	3,1%	–	6,6%
Ю.Ю. Мадькин, 2012	мошоночный	5,8%	11,4%	–	5,8%	3,2%	2%	3,1%

Ключевые слова: заворот яичка, фиксация яичка, деторсия яичка, эндопротезирование яичка, тестикулярная ишемия, дети.

Key words: testicular torsion, testicular fixation, testicle detachment, testicle endoprosthesis, testicular ischemia, children.

Резюме:

Проблема заворота яичка, несмотря на достаточно высокую обсуждаемость в специализированной отечественной и зарубежной литературе, оставляет немало вопросов, по которым консенсус не достигнут до настоящего времени, мнения авторов представляются в широком диапазоне решений, порой полярных.

В данном обзоре рассмотрены неразрешенные вопросы, оставляющие на сегодняшний день место для дискуссии – возможность снижения степени тестикулярной ишемии до операции, необходимость фиксации яичка после заворота и эндопротезирование яичка. Представлены различные взгляды на необходимость фикса-

Summary:

Controversial issues of surgical tactics in case of a testicular torsion in childhood (literature review)

I.S. Shormanov, D.N. Shedrov

The problem of testicular torsion, despite rather high debatability in specialized domestic and foreign literature, leaves many questions on which consensus has not been reached to date, the authors' opinions appear in a wide range of decisions, sometimes polar.

In this review, unresolved issues are considered, leaving for today a place for discussion – the possibility of reducing the level of testicular is-

ции, наиболее употребимые в практике методики ее выполнения, преимущества и недостатки обсуждаемых методов, условия их наиболее рационального применения. Освящена частота рецидивов после различных методик фиксации гонады.

Показаны разнообразные мнения о проведении фиксации контралатерального яичка, аргументы в пользу того или иного тактического подхода, основанные на клиническом анализе и анатомических предположениях.

Обозначено состояние вопроса протезирования в литературе, рекомендуемый оптимальный возраст. Обсуждены виды имплантов, применяемые в настоящее время в практике. Проанализированы различные описанные методики протезирования, их положительные и отрицательные стороны, наиболее часто встречающиеся осложнения, их вероятные причины и пути профилактики.

Сделаны выводы, что на сегодняшний день нет единого протокола ведения пациентов с заворотом яичка после разрешения острой ишемии. Имеющиеся в литературе данные по выше обозначенным вопросам противоречивы. Требуется проведение дальнейших исследований в данном аспекте лечения заворота яичка, анализ материала и выработка оптимальных рекомендаций и стандартов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

chemia before surgery, the need for fixation of the testicle after the turn and endoprosthesis of the testicle. Different views on the need for fixation, the methods of its implementation that are most useful in practice, the advantages and disadvantages of the methods discussed, the conditions for their most rational application are presented. The frequency of relapses after different.

Various opinions are expressed about the fixation of the contralateral testicle, arguments in favor of a particular tactical approach, based on clinical analysis and anatomical assumptions. methods of fixation of the gonad has been sanctified.

The state of the issue of prosthetics in the literature is indicated, the recommended optimal age. The types of implants currently used in practice are discussed. Various described methods of prosthetics, their positive and negative sides, the most common complications, their probable causes and ways of prevention have been analyzed.

It is concluded that to date there is no single protocol for managing patients with testicular spine after resolving acute ischemia. Data available in the literature on the above issues are contradictory. Further research is needed in this aspect of treatment of testicular vesicle, material analysis and development of optimal recommendations and standards.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Баиров А.Г., Александров С.В., Кашин А.С., Зайцева Н.А., Поляков П.Н. Опыт лечения пациентов с острыми заболеваниями органов мошонки. Сборник материалов IV Всероссийской конференции с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология» 2016, 14-15 февраля, Москва. Москва: 2016. 377 с.
- Юдин Я.Б., Саховский А.Ф. Острые заболевания яичек у детей. Новокузнецк: 1979. 16 с.
- Соловьев А.Е. Диагностика и лечение острых заболеваний яичка в детском возрасте: дис. ... д-ра.мед.наук. Москва:1983. 39 с.
- Соловьев А.Е. Лечение острых заболеваний яичка в детском возрасте. *Клиническая хирургия* 1988;(6):30-34.
- Соловьев А.Е. Патогенез атрофии яичка при перекруте семенного канатика в детском возрасте. *Вестник хирургии им. Грекова*. 1982;128(6):99-102.
- Favorito LA, Cavalcante AG, Costa WS. Anatomic aspects of epididymis and tunica vaginalis in patients with testicular torsion. *Int Braz J Urol* 2004; (30):420-424. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-55382004000500014>.
- Prando D. Torsion of spermatic cord: the man gray - scale and Doppler sonographic signs. *Abdom Imaging* 2009; 34 (5): 648 - 661. doi: [10.1007/s00261-008-9449-8](http://dx.doi.org/10.1007/s00261-008-9449-8).
- Harper L, Gatibelsa ME, Michel JL, Bouty A, Sauvat F. The return of the solitary testis. *J Pediatr Urol* 2011; 7 (5): 534-537. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2010.08.003>.
- Шилл В-Б., Комхайр Ф., Харгрив Е. Клиническая андрология. [Пер. с англ.]. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011.800 с.
- Kallerhoff M, Gross AJ, Botefur IC. The influence of temperature on changes in pH, lactate and morphology during testicular ischemia. *BJU* 1996;(78): 440 - 445. doi: [10.1046/j.1464-410X.1996.00138.x](http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410X.1996.00138.x).
- Lewis AG, Bukowski TP, Jarvis PD, Wacksman J, Sheldon CA. Evaluation of acute scrotum in the emergency department. *J Pediatr Surg* 1995;(30):277-282. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3468\(95\)90574-X](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3468(95)90574-X).
- Miller DC, Peron SE, Keck RW, Kropp KA. Effect of hypothermia on testicular ischemia. *J Urol* 1990;(143): 1046 - 1048.
- Окулов А.Б. Хирургическая тактика при заболеваниях органов репродуктивной системы у детей: автореф. дис. ... д-ра.мед.наук. Москва; 2001.77 с.
- de Vylder AM, Breeuwsma AJ, van Driel M.F. Torsion of the spermatic cord after orchioepexy. *J Pediatr Urol* 2006; 2(5): 497-499. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2005.09.011>.
- Jefferson RH, Perez LM, Joseph DB. Critical analysis of the clinical presentation of acute scrotum; a 9-year experience at a single institution. *J Urol* 1998; (158): 1198-1200.
- Snodgrass T, Warren. Pediatric Urology. Evidence for Optimal Patient Management. New York: Springer; 2013.286 p.
- Бухмин А.В., Никитин И.В. Острая мошонка у детей. Материалы трудов VIII Международного конгресса урологов. Харьков. 2000. С. 305-314
- Эргашев И.Ш., Хакомов Т.П. Диагностика и тактика лечения при синдроме отечной мошонки у детей. *Детская хирургия* 2010;(3):23-26. doi: [0.12955/emhpj.v8i1.528](http://dx.doi.org/10.12955/emhpj.v8i1.528).
- Комарова С.Ю., Гайдышева Е.В., Тимошинов М.Ю., Екимов М.Н., Смирнова С.Е. Протезирование яичка у детей. Сборник материалов VI школы по детской урологии – андрологии. 2017 6-7 апреля Москва. Москва: изд; 2017. С. 23-24.
- Пулатов А.Т., Карасева О.В., Медведев И.В. О консервативном расправлении перекрута яичка у детей. *Детская хирургия* 2004; (2):6-10.
- Garel L, Dudois J, Azzie G. Preoperative manual detorsion of the spermatic cord with Doppler ultrasound monitoring in patients with intravaginal acute testicular torsion. *Pediatric Radiol* 2000;30 (1):41 - 44. doi: [10.1007/s002470050012](http://dx.doi.org/10.1007/s002470050012).
- Kiesling Jr VJ, Schroeder DE, Pauljev P, Hull J. Spermatic cord block and manual reduction: primary treatment for spermatic cord torsion. *J Urol* 1984;(132):921 - 923.
- Kaye JD, Shapiro EY, Levitt SB. Parenchymal echo texture predicts testicular salvage after torsion: potential impact on the need for emergent exploration. *J Urol* 2008;(180):1733-1736. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.104>.
- Caesar RE, Kaplan GW. The incidence of the cremasteric reflex in normal boys. *J Urol* 1994; (152): 779 - 780. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(94\)80020-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(94)80020-0).
- Anderson J, Williamson R. Testicular torsion in Bristol: a 25 - year review. *Br J Surg* 1988;(75): 988-992. doi: [10.1002/bjs.1800751015](http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800751015).
- Ransler CW, Allen TD. Torsion of the spermatic cord. *Urol Clin North Am* 1982;(9): 245-250.
- Mishriki SF, Winkle DC, Frank JD. Fixation of a single testis: some facts and figures. *Br J Urol* 1992; 69 (3): 311-313. doi: [10.1111/j.1464-410X.1992.tb15535.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.1992.tb15535.x).
- Hadziselimovic F, Snyder H, Duckett J. Testicular histology in children with unilateral testicular torsion. *J Urol* 1986; (136): 208 - 210.
- Broberick KM, Martin BG, Herndon CD, Joseph DB, Kitchens DM. The current state of surgical practice for neonatal torsion: a survey of pediatric urologists. *J Pediatr Urol* 2013; (10): 339-342. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.12.010>.
- Bolln C, Driver CP, Youngson G. Operative management of testicular torsion: Current practice within the UK and Ireland. *J Pediatr Urol* 2006; 2 (3): 190 - 193. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2005.07.006>.
- Pearce I. Suspected testicular torsion: a survey of clinical practice in North West England. *J Royal Soc. Med* 2002; (95): 247 - 249.
- Ahmed H, Al-Salem. Intrauterine testicular torsion: a surgical emergency. *J Pediatr Surg* 2007; 42 (11): 1887 - 1891.

33. Biplah N, Feilim LM. Neonatal testicular torsion: a systematic literature review. *Pediatr Surg Int* 2011; (27): 1037 – 1040. doi: 10.1007/s00383-011-2945-x.
34. Blaut S, Steinbach F, Tittel B, Durig E. Torsion of the Spermatic Cord after Prophylactic Orchidopexy. *Aktele Urol* 2008; (39): 147-149. DOI: 10.1055/s-2007-980146
35. Brandt MT, Sheldon CA, Wacksman J, Matthews P. Prenatal testicular torsion: principles of management. *J Urol* 1992;(147):670-672. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3468\(92\)90827-T](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3468(92)90827-T)
36. Kashif M, Riazulhag M, Hussain N. Perinatal testicular torsion: some facts and figures. *Med Forum* 2009;20 (1): 28 – 31. DOI: <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.803>
37. Olguner M, Akgur FM, Aktug T, Derebek E. Bilateral asynchronous perinatal testicular torsion: a case report. *J Pediatr Surg* 2000;(35): 1348 – 1349. DOI:<http://dx.doi.org/10.1053/jpsu.2000.9330>
38. Pinto KJ, Noe HN, Jerkins GR. Management of neonatal testicular torsion. *J Urol* 1997; (158): 1196 – 1197.
39. John CM, Kooper G, Mathew DE, Ahmed S, Kenny SE. Neonatal testicular torsion - a lost cause? *Acta Paediatr* 2008;97(4):502-504. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00701.x
40. Stone KT, Kass EJ, Cacciarelli AA, Gibson DP. Management of suspected antenatal torsion: what is the best strategy? *J Urol* 1995; (153): 782 – 784. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)67720-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)67720-6)
41. Yerkes EB, Robertson FM, Gitlin J. Management of perinatal torsion: today, tomorrow or never? *Urol* 2005;174: 1579-1582. DOI:<http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000179542.05953.11>
42. Okeke LI, Ikuero OS. Familial torsion of the testis. *Int Urol Nephrol* 2006;38:641-642. DOI: 10.1007/s11255-006-0049-7
43. Brandon A, Adam J Ball, Desai A. Delayed presentation of acute scrotum: a rare age for torsion. *Intern Emerg Med* 2010;(5):553-554. DOI: 10.1007/s11739-010-0378-5
44. Румянцева Г.Н., Карташев В.Н., Аврасин А.Л., Чименге Ж. Лечебная тактика при завороте яичка у детей. 3-й конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». 2004 20-23 октября, Москва. М.: 2004. 556 с.
45. Marshal SMD. Potential problems with testicular prostheses. *Urology* 1986;28(5):388-390.
46. Lent V, Stephani A. Eversion of the tunica vaginalis for prophylaxis of testicular torsion recurrences. *J Urol* 1993;(150):1417-1421. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)67276-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)67276-8)
47. de Vylder AM, Breeuwisma AJ, van Driel MF. Torsion of the spermatic cord after orchidopexy. *J Pediatr Urol* 2006; 2(5): 497-499. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2005.09.011>
48. Redman JF, Barthold JS. A technique for atraumatic scrotal pouch orchidopexy in the management of testicular torsion. *J Urol* 1995; 154 (5): 1511 – 1512. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)66918-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)66918-0)
49. Чименге Ж. Применение современных технологий в диагностике и лечении острых заболеваний органов мошонки: дис. ... д-ра мед.наук. Тверь:2003.17 с.
50. Robergues LE, Kaplan GW. An experimental study of methods to produce intrascrotal testicular fixation. *J Urol* 1988; (139): 565 – 567. DOI: 10.1007/BF00326694
51. Morse TS, Hollabaugh RS. The «window» orchidopexy for prevention of testicular torsion. *J Pediatr Surg.* 1977; (12): 237. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468\(77\)80014-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(77)80014-6)
52. Thurston A, Whitaker R. Torsion of testis after previous testicular surgery. *Br J Surg* 1983;(70): 217-230. DOI: 10.1002/bjs.1800700410
53. Bellindger MF, Abromowitz H, Brantley S, Marschall G. Orchidopexy: an experimental study of the effect of surgical technique on testicular histology. *J Urol* 1989; (142): 553-555.
54. Girsdanskij J, Nerwman HF. Use of a vitallium testicular implant. *Surg* 1939; (1):21 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(41\)90676-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(41)90676-1)
55. Venable C, Stuck W. Testicular implants. *Ann Surg* 1937;(105):917.
56. Adshead J, Khoubehi B, Wood J, Rustin G. Testicular implants and patient satisfaction: a questionnaire-based study of men after orchidectomy for testicular cancer. *BJU Int* 2001;(88):559 – 562 DOI:10.1046/j.1464-4096.2001.02392.x
57. Knight PJ, Vassy LE. The diagnosis and treatment of the acute scrotum in children and adolescents. *Ann Surg* 1984; (200): 664-673.
58. Turek PJ. Master and The Testicular Prosthesis Group. Safety and effectiveness of a new saline filled testicular prosthesis. *J Urol* 2004;(172):1427- 1430. DOI:<http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000139718.09510.a4>
59. Мадькин Ю.Ю., Золотухин О.В., Фирсов О.В. О некоторых особенностях протезирования яичек. Материалы 8 конгресса «Мужское здоровье». 2012 26-28 апреля, Ереван. Ереван: изд: 2012. С. 73-74.
60. Макаров Г.А., Чепурной Г.И. Способ протезирования яичек при монорхизме и анорхизме [Интернет]. <http://www.findpatent.ru/patent/223/2231300.html> (Дата посещения 05.10.17)
61. Платэ Н.А. Синтетические полимеры медицинского назначения. Ташкент: Фан; 1984. С. 30-31.
62. Lawrentschuk N, Webb R David. Inserting testicular prostheses: a new surgical technique for difficult cases. *BJU Int* 2005;(95):1111-1114. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05476.x
63. Doherty AP, Mannion BM, Moss JJ, Ockrim JL, Christmas TJ. Spread of silicone to inguinal lymph nodes from a leaking testicular prosthesis: a cause for chronic fatigue? *BJU Int* 2000; (86): 1090. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00961.x

REFERENCES (1-5, 9, 13, 16, 18-20, 44, 49, 59-61)

1. Bairov A.G., Aleksandrov S.V., Kashin A.S., Zaytseva N.A., Polyakov P.N. Opyt lecheniya pacientov s ostrymi zabolevaniyami organov moshonki. [Experience in the treatment of patients with acute diseases of the scrotal organs.] Sbornik materialov IV Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnyim uchastiem «Neotlozhnaya detskaya hirurgiya i travmatologiya» 2016, 14-15 Feb, Moscow, Moscow:2016. 377 p. (In Russian)
2. Yudin Ya.B., Sahovskiy A.F. Ostryie zabolevaniya yaichkek u detey. [Acute diseases of testicles in children.]. Novokuznetsk:1979.16 p. (In Russian)
3. Solovev A.E. Diagnostika i lechenie ostryykh zabolevaniy yaichka v detskom vozraste. [Diagnosis and treatment of acute testicular disease in childhood.] Dr. Med.Sci [dissertation]. Moscow; 1983. 39p. (In Russian)
4. Solovev A.E. Lechenie ostryykh zabolevaniy yaichka v detskom vozraste. [Treatment of acute testicular disease in childhood.] *Klinicheskaya hirurgiya.* 1988;(6):30-34. (In Russian)
5. Solovev A.E. Patogenez atrofii yaichka pri perekrate semennogo kanatika v detskom vozraste. [Pathogenesis of testicular atrophy when twisting the spermatic cord in childhood.] *Vestnik hirurgii im. Grekova.* 1982;128(6):99- 102. (In Russian)
9. Shill V-B., Komhayr, F., Hargriva E. Clinical andrology. [Transl. from Eng]. Moscow: GEO-TAR-Media; 2011. 800 p. (In Russian)
13. Okulov A.B. Hirurgicheskaya taktika pri zabolevaniyah organov reproduktivnoy sistemy u detey. [Surgical tactics in diseases of the reproductive system in children.] Dr. Med.Sci [dissertation]. Moscow; 2001. 77 p. (In Russian)
16. Buhmin A.V., Nikitin I.V. Ostraya moshonka u detey. [Acute scrotum in children.] Materialy trudov VIII Mezhdunarodnogo Kongressa urologov. 2000; Harkov. P 305-314. (In Russian)
18. Ergashev I.Sh., Hakomov T.P. Diagnostika i taktika lecheniya pri sindrome otechnoy moshonki u detey. [Diagnosis and treatment tactics for edematous scrotum syndrome in children.] *Detskaya hirurgiya.* 2010;(3):23-26. (In Russian) DOI: 10.12955/emhjp.v8i1.528
19. Komarova S.Yu., Gaydyshcheva E.V., Timoshin M.Yu., Ekimov M.N., Smirnova S.E. Protezirovaniye yaichka u detey. [Prosthetic testis in children.] Sbornik materialov VI shkoly po detskoj urologii – andrologii. 2017 6-7 Apr. Moscow. Moscow: 2017 P. 23-24. (In Russian)
20. Pulatov A.T., Karaseva O.V., Medvedev I.V. O konservativnom raspravlenii perekruta yaichka u detey. [On the conservative expansion of the testicle torsion in children.] *Detskaya hirurgiya.* 2004; (2):6-10. (In Russian)
44. Rummyantseva G.N., Kartashev V.N., Avrasin A.L., Chimenge Zh. Lechebnaya taktika pri zavorote yaichka u detey. [Therapeutic tactics in case of a testicle in children.] 3-y kongress «Sovremennyye tehnologii v pediatrii i detskoj hirurgii». 2004 Oct 20-23, Moscow. Moscow:2004.556 p. (In Russian)
49. Chimenge Zh. Primeneniye sovremennykh tehnologiy v diagnostike i lechenii ostryykh zabolevaniy organov moshonki. [The use of modern technologies in the diagnosis and treatment of acute diseases of scrotum organs.] Dr. Med.Sci [dissertation]. Tver; 2003. 17 p. (In Russian)
59. Madyikin Yu.Yu., Zolotuhin O.V., Firsov O.V. O nekotorykh osobennostyakh protezirovaniya yaichkek. [About some features of prosthetic testicles.] Materialy 8 kongressa «Muzhskoe zdorove». 2012 26-28 Apr; Erevan. Erevan: P. 73-74. (In Russian)
60. Makarov G.A., Chepurnoy G.I. Sposob protezirovaniya yaichkek pri monorhizme i anorhizme. [Method of prosthetics of testicles under monarchism and anarchism.] [Online]. [cited 2017 Oct 05] <http://www.findpatent.ru/patent/223/2231300.html> (In Russian)
61. Plate N.A. Sinteticheskie polimery meditsinskogo naznacheniya. [Synthetic polymers for medical purposes]. Tashkent: Fan; 1984. P.30-31. (In Russian)

Межрегиональная общественная организация

www.forumurology.ru



Интернет форум урологов



Возможные ошибки диагностики и лечения пациентов детского возраста с мочекаменной болезнью

М.Ю. Просянников, Ю.Э. Рудин, А.В. Лыков, Д.С. Меринов, О.В. Константинова, Н.В. Анохин, А.Б. Вардак

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

Сведения об авторах:

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

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

*Рудин Ю.Э. – д.м.н., зав. отделом детской урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Rudin Yu.E. – Dr. Sc. Head of the Department of pediatric urology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation*

Лыков А.В. – к.м.н., заведующий отделением дистанционной литотрипсии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Likov A.V. – PhD, Head of the Department of SWLT of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation

*Меринов Д.С. – к.м.н., заведующий отделом эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Merinov D.S. – PhD, Head of the Department of endourology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation*

Константинова О.В. – д.м.н., главный научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Konstantinova O.V. – Dr. Sc., Chief Researcher at the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation

Анохин Н.В. – младший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Anokhin N.V. – Researcher of the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation

*Вардак А.Б. – младший научный сотрудник отдела детской урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Vardak A.B. – Researcher of the Department of pediatric urology of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation*

З а последнее время в мире регистрируют неуклонный рост заболеваемости мочекаменной болезнью (МКБ) [1]. В Российской Федерации за период с 2002 по 2014 гг. отмечен прирост числа пациентов с МКБ всех возрастных групп на 34,5% [2]. В детской популяции также отмечается рост распространенности МКБ. Более того, ежегодное увеличение случаев уролитиаза на 6-10% отмечается в США в течение последних 20-ти лет. На сегодняшний день количество впервые зарегистрированных пациентов с МКБ детского возраста в США варьирует от 36 до 57 на 100 000 детского населения [1]. В России на 2015 год частота впервые зарегистрированных случаев МКБ в детском возрасте составила 19,55 на 100 000 детского населения. При этом

отмечается тенденция к стагнации распространенности впервые выявленных случаев уролитиаза у детей, так в 2011 году частота составила 20,4 на 100 000, а в 2015 году 19,55 на 100 000 детского населения [2].

Оказание медицинской помощи пациентам с МКБ в детском возрасте ввиду высокой социальной значимости данной категории пациентов требует особого внимания. В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России применяются все современные методы лечения МКБ у детей, в том числе дистанционная литотрипсия (ДЛТ), перкутанная нефролитотрипсия, ретроградная интратанальная хирургия. Кроме того, необходимо отметить, что после выполненных оперативных вмеша-

тельств пациентам на основе оценки стереотипа питания, исследования крови и мочи на предмет литогенных нарушений, анализа состава камня разрабатываются индивидуальные рекомендации направленные на предупреждение рецидива камнеобразования. В год в институте проходят лечение более 150 пациентов детского возраста с диагнозом мочекаменная болезнь, из них примерно 80 пациентам выполняется ДЛТ, 50 – перкутанная хирургия, 20 – комбинированные методы лечения.

На примере нижеописанного клинического случая мы хотим разобрать типичные ошибки, допускаемые в лечении МКБ у детей, и акцентировать внимание практикующих специалистов на выборе алгоритма диагностики и тактики лечения уролитиаза в детском возрасте.

В детское уроandroлогическое отделение НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина поступил пациент Х. в возрасте 2 лет 9 месяцев из одного из регионов Российской Федерации с диагнозом «Мочекаменная болезнь. Камень левого мочеточника. Нефростомический дренаж слева». Из анамнеза известно, что у пациента в декабре 2016 года в возрасте 2,2 года по поводу повышения температуры и наличия болевого синдрома было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) обследование и выявлен коралловидный камень левой почки максимальным размером до 3,3 см. При выполнении компьютерной томографии (КТ) диагноз был подтвержден (рис. 1).

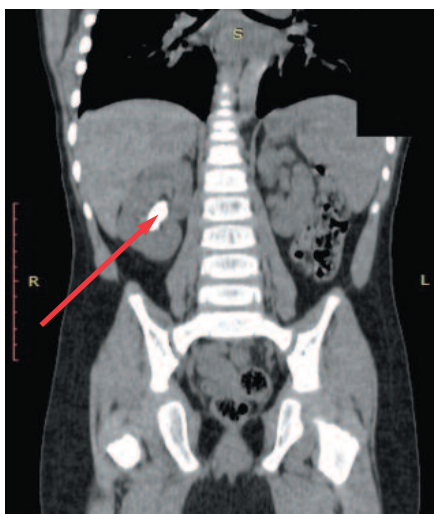


Рис. 1. Компьютерная томография пациента Х. (стрелкой указан коралловидный камень левой почки)

В январе 2017 года пациенту в областном центре выполнили 2 сеанса ДЛТ, отмечена частичная фрагментация конкремента.

В феврале 2017 года пациенту перед плановой госпитализацией для проведения очередного сеанса ДЛТ вновь была выполнена КТ почек, при которой повторно диагностирован крупный камень левой почки, камень левого мочеточника.

Ввиду развившейся атаки пиелонефрита слева на фоне обструкции верхних мочевых путей слева, выполнено дренирование почки путем установки мочеточникового катетера слева. Однако на 2-е сутки

на фоне продолжающейся атаки пиелонефрита и неадекватной функции мочеточникового катетера пациенту была установлена пункционная нефростома.

В марте 2017 года пациенту повторно выполнялась КТ почек. Ребенок был госпитализирован для выполнения повторного сеанса ДЛТ. Было проведено 2 сеанса ДЛТ камня размером до 10 мм в левой почке и камня размерами до 12 мм в с/3 левого мочеточника на фоне наличия нефростомического дренажа слева. Отмечалась фрагментация и частичное отхождение конкрементов.

В мае 2017 года ребенок был госпитализирован в стационар, повторно выполнена КТ. Сеанс ДЛТ был отменен из-за наличия сопутствующего заболевания (ОРВИ).

В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина пациент поступил в июле 2017 года. Таким образом, до госпитализации в институт в течение 6 месяцев пациенту было выполнено 4 компьютерные томографии, 4 сеанса ДЛТ. При этом нефростомический дренаж не менялся более 5-ти месяцев.

В ходе лечения данного пациента был совершен ряд лечебно-диагностических ошибок, требующий последовательного разбора и обсуждения:

1) *Выполнение дистанционного дробления камня почки размером 33 мм в максимальном измерении.*

Европейская ассоциация урологов (EUA) рекомендует пациентам детского возраста с камнями размером более 2 см в качестве терапии первой линии выполнять перкутанное оперативное вмешательство [3]. Рекомендация характеризуется 2 уровнем достоверности (рекомендация получена на основании контролируемого нерандомизированного/квазиэкспериментального исследования другого типа) и степенью рекомендации «В» (клиническое исследование хорошего качества без рандомизации).

Американское общество урологов, в свою очередь, в равной мере рекомендует и ДЛТ и перкутанную хирургию в лечении камней почек более 2 см (средняя степень рекомендации на основании доказательств «низкого качества») [4].

Российское общество урологов в клинических рекомендациях при крупных или частичных коралловидных камнях советуют первым этапом выполнять перкутанные оперативные вмешательства [5].

При этом стоит подчеркнуть, что ДЛТ у детей более результативна, чем у взрослых, что выражается в укороченных сроках отхождения фрагментов конкремента и более эффективном дроблении. Возможными объяснениями вышеописанных эффектов может являться:

- короткий мочеточник;
- упругий и эластичный мочеточник [6];
- более короткое расстояние до почки. Так ударная волна при прохождении 6 см через тело пациента ослабевает на 10-20% [7];
- лучшая проводимость импульса позволяет использовать меньшую мощность и обеспечить более мелкую фрагментацию конкремента [8].

Однако существуют факторы, предполагающие низкую эффективность ДЛТ. Наиболее вескими прогностическими факторами успеха ДЛТ у детей является размер и плотность конкремента [9]. Так в работах Н.А. Penn и соавт. и А.А. Badawy и соавт. [11] было отмечено, что частота полного освобождения от конкрементов в группе пациентов с камнем <1 см была значительно выше, чем в группе пациентов с размером камня >1см [10,11]. О.Н. Gofrit и соавт. показал, что у детей с размером камня >2 см в среднем требуется на 1 сеанс ДЛТ больше, чем у детей с размером камня от 1 до 2 см [12].

При этом необходимо отметить, что в период активного внедрения ДЛТ в клиническую практику лечения детей с крупными и

коралловидными камнями был опубликован ряд работ, показавших эффективность данного метода. Так, по данным НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина, а также международного опыта было доказано, что даже при неоднократных сеансах дробления камней более 2 см у детей в течение 1-6 месяцев эффективность ДЛТ составляет 33%, 77,8% и 88,9% на 30-й, 90-й и 180-й день, соответственно [13]. В данном случае неблагоприятным фактором является рентгеннегативный характер конкрементов.

Более того, при ДЛТ коралловидных камней у детей необходимо придерживаться определенной хирургической тактики: первым этапом проводится дистанционная литотрипсия чашечных отростков камня. После отхождения фрагментов ребенку выполняется литотрипсия камня лоханки [13]. Подобный подход возможен только при рентген-позитивных камнях почек.

Таким образом, учитывая все вышесказанное, в случае лечения крупных камней (2 см и более) у пациентов детского возраста рекомендуется выполнять перкутанные оперативные вмешательства.

2) *Несоблюдение режима замены нефростомического дренажа.* Выше описанный пациент наблюдался с нефростомическим дренажем непрерывно в течение 5 месяцев, замена дренажа не проводилась. Тем не менее, по рекомендациям Европейской ассоциации урологов от 2017 года необходимо выполнять замену дренажей каждые 12 недель [14]. Нефростомический дренаж является источником инфекции, бактерии способны образовывать катетер-ассоциированные биопленки на поверхности дренажей [14]. Таким образом, контроль за состоянием катетеров, своевременная их замена является важной составляющей профилактики развития атаки пиелонефрита.

3) *Неоднократное выполнение МСКТ.* Несмотря на высокую диагно-

стическую точность МСКТ в большинстве случаев детские урологи отказываются от выполнения данного метода исследования из-за потенциальной радиационной опасности. В данном случае ребенок получил среднюю лучевую нагрузку 83,8 мГр/см² и суммарную 335 мГр/см². В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов от 2017 года выполнение МСКТ у детей возможно только при невозможности уточнить диагноз с помощью других инструментальных методов исследования (обзорная и экскреторная урография, рентгеноскопия, УЗИ) [3].

4) *Отсутствие биохимического обследования для определения метаболических нарушений у ребенка с уролитиазом.* МКБ – нередко имеет рецидивирующее течение, что особенно актуально в детском возрасте. Перед проведением оперативного лечения необходимо приложить все усилия для поиска причин камнеобразования (выполнить биохимический анализ крови и суточной мочи, оценить уровень витамина D, паратгормона крови, состояние паращитовидных желез и т.д.) [3]. Также после оперативного вмешательства необходимо определить химический состав конкремента. Все вышперечисленные методы исследования способны помочь специалисту выявить причины камнеобразования и назначить грамотную противорецидивную терапию МКБ.

В дальнейшем в НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина пациенту проведено лабораторное и инструментальное обследование: УЗИ почек, мочевого пузыря, антеградная пиелоуретрография. Диагноз был подтвержден и запланировано выполнение диапвтической уретероскопии.

С целью снижения риска возникновения инфекционных осложнений в послеоперационном периоде пациенту была выполнена замена нефростомического дренажа перед операцией.

При уретероскопии диагностирован камень нижней трети ле-

вого мочеточника, проведена контактная лазерная литотрипсия, при осмотре проксимального отдела левого мочеточника и лоханки левой почки были выявлены 2 конкремента размером 5 мм каждый, выполнена поэтапная литотрипсия. Оперативное лечение завершилось установкой внутреннего стента.

Ранний послеоперационный период протекал гладко, пациент получал антибактериальную, симптоматическую, инфузионную терапию. Нефростомический дренаж был удален на 1-е сутки, уретральный катетер на 2-е сутки после литотрипсии.

В послеоперационном периоде пациенту выполнялась обзорная урография, УЗИ почек, мочевого пузыря, определялся химический состав камня. Пациенту было рекомендовано удалить внутренний стент через 6-8 недель после оперативного лечения. После удаления дренажа запланировано выполнение биохимического анализа крови и суточной мочи с целью определения наличия метаболических литогенных нарушений и назначение метафилактики уролитиаза.

Таким образом, лечение детей с диагнозом мочекаменная болезнь требует от специалиста комплексного подхода. Определение причин камнеобразования и назначение противорецидивной терапии не менее важно, чем хирургическое удаление конкремента. Не стоит забывать, что устраняя камень из мочевых ребенка, мы боремся лишь с вторичными проявлениями основного заболевания.

Во же время подходы к диагностике и лечению уролитиаза у детей отличаются от общепринятых стандартов, применяемых у взрослых. Многие методы исследования (например, КТ) противопоказаны в детском возрасте и могут вызывать необратимые изменения у ребенка. Выбор хирургической тактики лечения крайне важен и во многом определяет эффективность и безопасность запланированного лечения. ■

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, ошибки диагностики и лечения, повторная дистанционная литотрипсия у детей, перкутанная нефролитолапаксия у детей, компьютерная томография у детей.

Key words: urolithiasis, errors in diagnosis and treatment, remote repeated lithotripsy in children, percutaneous nephrolitholapaxia in children, computed tomography in children.

Резюме:

Оказание медицинской помощи пациентам с мочекаменной болезнью (МКБ) в детском возрасте ввиду высокой социальной значимости данной категории пациентов требует особого внимания. На примере клинического случая описаны типичные ошибки, допускаемые в лечении МКБ у детей, и акцентировано внимание практикующих специалистов на выборе алгоритма диагностики и тактики лечения уролитиаза в детском возрасте.

В статье подробно описан анамнез заболевания ребенка, прошедшего лечение в больнице одного из регионов РФ: приведены результаты основных инструментальных методов исследования, отражена тактика хирургического лечения. Проведен подробный анализ выбранной региональными урологами тактики обследования и лечения, изложены аргументы за и против подобной тактики, приведены ссылки на литературу.

В противоположность тактике региональных коллег описан алгоритм обследования и лечения, выбранный специалистами НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Possible errors in the diagnosis and treatment of pediatric patients with urolithiasis

M.Yu. Prosyannikov, Yu.E. Rudin, A.V. Lykov, D.S. Merinov, O.V. Konstantinova, N.V. Anokhin, A.B. Vardak

Medical care for patients with urolithiasis in childhood requires special attention. We would like to make out typical mistakes, that admitted in the treatment of urolithiasis in children, and to focus the attention of specialists on the choice of the algorithm for diagnostics and treatment of urolithiasis in childhood, using the example of the following clinical case. Anamnesis of the child's disease described in detail in the article: the results of the basic instrumental research methods are given, the tactics of surgical treatment are reflected. A detailed analysis of the survey tactics and treatment selected by regional urologists is conducted, the arguments for and against this tactic are set forth, references to the literature are given.

The algorithm of the survey and treatment chosen by specialists of the Searching Institute of Urology is described in the article in contrast to the action of regional colleagues.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Charles D Scales, Jr, Alexandria C Smith, Janet M Hanley, Christopher S Saigal. Prevalence of Kidney Stones in the United States. *Eur Urol* 2012; 62(1): 160–165.
- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002–2014 гг. по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(3): 4–12.
- Tekgül S, Dogan HS, Kocvara R, Nijman JM, Radmayr C, Stein R, et al. J. Paediatric Urology: EAU guidelines. URL: https://uroweb.org/wp-content/uploads/23-Paediatric-Urology_LR_full.pdf.
- Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad H, Nelson CP, et al. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. *J Urol* 2016;196(4):1153–60. doi: 10.1016/j.juro.2016.05.090
- Урология. Российские клинические рекомендации [Электронный ресурс] [под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431269.html>
- Jayanthi VR, Arnold PM, Koff SA. Strategies for managing upper tract calculi in young children. *J Urol* 1999;162(3 Pt 2):1234–7.
- Sprinak JP, Resnick MJ. Extracorporeal shock wave lithotripsy. In: Urolithiasis a Medical and Surgical Reference. [Ed by M. I. Resnick and C. Y. C. Pak]. Philadelphia: W. B. Saunders Co., P. 321–363, 1990
- Longo JA, Netto Junior NR: Extracorporeal shock-wave lithotripsy in children. *Urology* 1995;46: 550
- El-Assmy A, El-Nahas AR, Abou-El-Ghar ME, Awad BA, Sheir KZ. Kidney stone size and hounsfield units predict successful shockwave lithotripsy in children. *Urology* 2013;81:880–4.
- Penn HA, DeMarco RT, Sherman AK, Gatti JM, Murphy JP. Extracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi. *J Urol* 2009;182:1824–1827
- Badawy AA, Saleem MD, Abolyosr A, Aldahshoury M, Elbadry MS, Abdalla MA et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment for urinary tract stones in children: outcome of 500 cases. *Int Urol Nephrol* 2012;44:661–666
- Gofrit ON, Pode D, Meretyk S, Katz G, Shapiro A, Golijanin D et al. Is the pediatric ureter as efficient as the adult ureter in transporting fragments following extracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi larger than 10 mm.? *J Urol* 2001;166:1862–1864
- Дзеранов Н.К. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. М., 1994. 34 с.
- Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Bruyère F, Geerlings SE, Wagenlehner F, et al. *Urological Infections: EAU guidelines*. URL: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>

REFERENCES (2, 5, 13)

- Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zabolvaemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii za period 2002–2014 gg. po dannym ofitsialnoy statistiki. The analysis of uronephrologic morbidity and mortality in Russian Federation during the period of 2002–2014 according to the official statistics. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016;(3): 4–12. (In Russian)
- Urologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii [Elektronnyy resurs] [Editors Yu.G. Alyaeva, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkaryu]. M.: GEOTAR-Media, 2015. URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431269.html> (In Russian)
- Dzeranov N.K. Distantsionnaya udarno-volnovaya litotripsiya v lechenii mochekamennoy bolezni: Avtoref. dis. ... doktora med. nauk. M., 1994. 34 p. (In Russian)

Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология»

Журнал публикует статьи по вопросам экспериментальной и клинической урологии, смежным и пограничным медицинским дисциплинам (андрология, онкоурология, урогинекология, детская урология, туберкулез мочеполовых органов и др.).

В журнале публикуются оригинальные и дискуссионные статьи, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, методические рекомендации, новые медицинские технологии, другие методические материалы.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанная стандартным шрифтом Times Roman 12 через 1,5 интервала на одной стороне бумаги А4 с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Рукопись статьи должна иметь:

1. Титульный лист;
2. Резюме на русском языке (объемом 1700 знаков, включая пробелы);
3. Ключевые слова;
4. Введение;
5. Материалы и методы;
6. Результаты;
7. Обсуждение;
8. Заключение/Выводы;
9. Таблицы;
10. Подписи к рисункам;
11. Иллюстрации;
12. Библиография (не более 20 наименований для оригинальной статьи и 50 – для литобзора).

Страницы должны быть пронумерованы.

Все материалы представляются также на электронном носителе в редакторе Microsoft Word (не ниже 93-97 версии) на адрес 105425, Москва, 3 Парковая ул. 51, орг-метод. отдел или направляться по электронному адресу: ecuro@yandex.ru.

К рукописи должно прилагаться официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись руководителя учреждения, заверенная печатью учреждения. На последней странице – подписи всех авторов. Все представленные статьи рецензируются и обсуждаются на редакционной коллегии.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи;
2. Фамилии, инициалы, место работы всех авторов;
3. Полное наименование учреждения, в котором выполнялась работа;
4. Фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес, номера телефона и e-mail автора, ответственного за контакты с редакцией;

Резюме печатается на отдельной странице, должно содержать 1700 знаков. Там же должны помещаться «ключевые слова».

Текст. Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, объем клинических наблюдений – 3-4 страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц.

СТРУКТУРА ОРИГИНАЛЬНЫХ СТАТЕЙ

ВВЕДЕНИЕ

В нем формулируется цель и задачи исследования, кратко сообщается о состоянии вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводятся характеристики материалов и методов исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Рисунки и фотографии рекомендуется представлять в цветном изображении. Фотографии представлять в формате .jpg с разрешением 600 dpi. Материал должен быть подвергнут статистической обработке. Подписи к иллюстрациям печатаются на той же странице через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из названия и объяснений. В подписях к микрофотографиям необходимо указать степень увеличения. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

ТАБЛИЦЫ

Каждая таблица печатается на отдельной странице через 1,5 интервала и должна иметь название и порядковый номер, соответствующий упоминанию в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Надо выделять новые и важные аспекты исследования и по возможности сопоставлять их с данными других авторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Должно отражать основное содержание и выводы работы.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК

Библиографические ссылки в статье обозначаются номерами в порядке цитирования в квадратных скобках. Список литературы составляется в соответствии с ГОСТом Р 7.0.5-2008 и печатается на отдельном листе через 1,5 интервала. Предпочтительны ссылки на литературу не более 5-7-летней давности.

Порядок составления списка следующий:

- Для книг – фамилия и инициалы автора (авторов), полное название, место и год издания, издательство, общее количество страниц;
- Для глав в книгах и статей в сборниках – фамилию и инициалы автора (авторов), полное название статьи, «В кн.: или «In:», полное название книги, фамилию и инициалы редактора (редакторов), место и год издания, издательство, номера первой и последней страниц;
- Для журнальных статей – фамилию и инициалы всех авторов, полное название статьи, название журнала, том издания, номер, номера первой и последней страниц;
- Для диссертаций – фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год и место издания.

Редколлегия оставляет за собой право редактировать материалы, представлять комментарии к публикуемым материалам, отказывать в публикации.

Если статья не принимается к печати, то рукопись не возвращается и автору отсылается аргументированный отказ.

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

Экспресс-анализ мочи

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



Вес: 180 г

300 анализов на одном заряде батареи

Ресурс: 5000 исследований

Гарантия 12 месяцев

Беспроводной протокол передачи данных

Простота эксплуатации

Результат за 1 минуту

Бесплатное мобильное приложение

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

11 исследуемых параметров



➤ ИССЛЕДУЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ

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





**«Будущее принадлежит медицине предохранительной.
Эта наука, идя рука об руку с лечебной, принесет
несомненную пользу человечеству».**

(Н. И. Пирогов 1810-1881 гг.)



Москва 2017
WWW.ECUGO.RU

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»
включен в обновленный Перечень ВАК от 2015 года.

