

РостГМУ

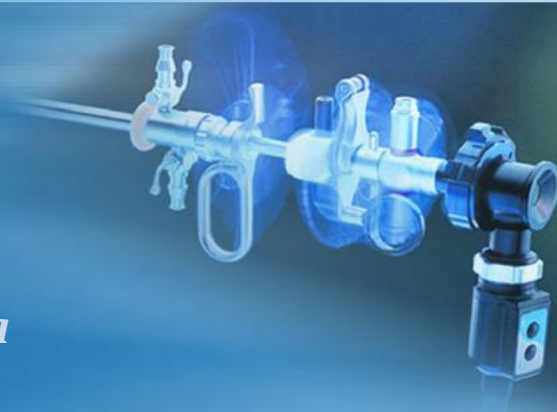
UROVEST.RU



ISSN 2308-6424

ВЕСТНИК | **СЕТЕВОЕ ИЗДАНИЕ** **УРОЛОГИИ**

- ✦ *общая урология*
- ✦ *онкоурология*
- ✦ *андрология*
- ✦ *женская урология*
- ✦ *детская урология*
- ✦ *эндоскопическая и лапароскопическая урология*
- ✦ *визуализация в урологии*
- ✦ *анестезиология в урологии*
- ✦ *трансплантология*
- ✦ *урологическое образование*



2013, №3



УЧРЕДИТЕЛЬ

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

2013, №3
UROVEST.RU

ВЕСТНИК УРОЛОГИИ | СЕТЕВОЕ ИЗДАНИЕ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф.
заслуженный деятель науки РФ
Коган М.И.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

д.м.н., проф. **Красулин В.В.**
к.м.н., доцент **Белоусов И.И.**
к.м.н., доцент **Гусев А.А.**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. **Батюшин М.М.** (Ростов-на-Дону)
к.м.н. **Васильев О.Н.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Волкова Н.И.** (Ростов-на-Дону)
к.м.н. **Глухов В.П.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Домбровский В.И.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., доцент **Дударев И.В.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Женило В.М.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н. **Ибишев Х.С.** (Ростов-на-Дону)
к.м.н. **Киреев А.Ю.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Мацониус А.Э.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Медведев В.Л.** (Краснодар)
д.м.н., проф. **Микашинович З.И.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н. **Митусов В.В.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., доцент **Набока Ю.Л.** (Ростов-на-Дону)
к.м.н., доцент **Пасечник Д.Г.** (Ростов-на-Дону)
к.м.н. **Перепечай В.А.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н. **Сизонов В.В.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Сизякин Д.В.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Татьянченко В.К.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Ушакова Н.Д.** (Ростов-на-Дону)
к.б.н. **Чернозубова Е.А.** (Ростов-на-Дону)
к.м.н. **Чибичян М.Б.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н. **Шангичев А.В.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Шевченко А.Н.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н. **Шестопалов А.В.** (Ростов-на-Дону)
д.м.н., проф. **Шлык С.В.** (Ростов-на-Дону)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

д.м.н., проф. **Алексеев Б.А.** (Москва)
д.м.н., проф. **Аль-Шукри С.Х.** (Санкт-Петербург)
член-корр. РАМН, д.м.н., проф. **Аляев Ю.Г.** (Москва)
д.м.н., проф. **Адамян Р.Т.** (Москва)
д.м.н., проф. **Базаев В.В.** (Москва)
к.м.н., проф. **Блюмберг Б.И.** (Саратов)
д.м.н., проф. **Божedomов В.А.** (Москва)
д.м.н., проф. **Борисов В.В.** (Москва)
д.м.н., проф. **Братчиков О.И.** (Курск)
д.м.н., проф. **Винаров А.З.** (Москва)
д.м.н., проф. **Гудков А.В.** (Томск)
д.м.н., проф. **Даренков С.П.** (Москва)
д.м.н., проф. **Дзеранов Н.К.** (Москва)
д.м.н., проф. **Дутов В.В.** (Москва)
д.м.н., проф. **Журавлев В.Н.** (Екатеринбург)
д.м.н., проф. **Зоркин С.Н.** (Москва)
д.м.н., проф. **Казанская И.В.** (Москва)
член-корр. РАМН, д.м.н., проф. **Каприн А.Д.** (Москва)
д.м.н., проф. **Комяков Б.К.** (Санкт-Петербург)
д.м.н., проф. **Кривобородов Г.Г.** (Москва)
д.м.н., проф. **Крупин В.Н.** (Нижний Новгород)
д.м.н., проф. **Кудрявцев Ю.В.** (Москва)
д.м.н., проф. **Кузьменко В.В.** (Воронеж)
д.м.н., проф. **Кульчавеня Е.В.** (Новосибирск)
д.м.н., проф. **Курбатов Д.Г.** (Москва)
член-корр. РАМН, д.м.н., проф. **Лоран О.Б.** (Москва)
д.м.н., проф. **Мартов А.Г.** (Москва)
д.м.н., проф. **Матвеев В.Б.** (Москва)
д.м.н., проф. **Неймарк А.И.** (Барнаул)
д.м.н., проф. **Окулов А.Б.** (Москва)
д.м.н., проф. **Павлов А.Ю.** (Москва)
д.м.н., проф. **Павлов В.Н.** (Уфа)
д.м.н., проф. **Перлин Д.В.** (Волгоград)
д.м.н., проф. **Петров С.Б.** (Санкт-Петербург)
д.м.н., проф. **Попков В.М.** (Саратов)
д.м.н., проф. **Пушкарь Д.Ю.** (Москва)
д.м.н., проф. **Русаков И.Г.** (Москва)
д.м.н., проф. **Ситдыкова М.Э.** (Казань)
д.м.н., проф. **Тарусин Д.И.** (Москва)
д.м.н., проф. **Яненко Э.К.** (Москва)

Адрес редакции: 344022, Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский 29, РостГМУ, кафедра урологии

Адрес в сети интернет:
urovest.ru

Статьи направлять по электронному адресу:
urovest@mail.ru

Свидетельство о регистрации:
Эл №ФС77-53256 от 22.03.2013
Выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Технический директор:
Киреев А.Ю.

ISSN 2308-6424

Воспроизведение любой части настоящего издания в любой форме без разрешения редакции запрещено

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Перепечай В.А., Коган М.И., Васильев О.Н.

Инверсия ортотопического кишечного мочевого резервуара для создания ненапряжного уретрорезервуароанастомоза после радикальной цистэктомии

3

Чибичян М.Б., Черногубова Е.А., Коган М.И.

Новые биохимические маркеры рецидива рака предстательной железы после его лечения

12

Набока Ю.Л., Хасигов А.В., Хажоков М.А., Белоусов И.И., Гудима И.А., Ильяш А.В., Коган М.И.

Микробиота мочи до и после дистанционной литотрипсии камней почек

20

Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Зулин Я.В.

Структура поликлинического приема уролога

25

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Батюшин М.М., Садовничая Н.А., Руденко Л.И., Повилайтите П.Э.

*Клинический случай нефропатии обусловленной приемом Репешка обыкновенного (*Agrimonia Eupatoria*)*

30

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Евсеев С.В., Гусев А.А.

Значение оценки почечной функции при почечно-клеточном раке

39

ЛЕКЦИЯ

Борисов В.В.

Применение оригинальных альфа-1-адреноблокаторов и их генериков в клинической урологической практике

54

ОТЧЕТ О КОНФЕРЕНЦИИ

Фелькер И.Г., Кульчавеня Е.В.

Отчет о Международной конференции «Урогенитальные инфекции и туберкулез»

69

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК: 616.62-006.04-089.844

**ИНВЕРСИЯ ОРТОТОПИЧЕСКОГО КИШЕЧНОГО МОЧЕВОГО РЕЗЕРВУАРА
ДЛЯ СОЗДАНИЯ НЕНАТЯЖНОГО УРЕТРОРЕЗЕРВУАРОАНАСТОМОЗА
ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ***Перепечай В.А.², Коган М.И.¹, Васильев О.Н.¹*¹Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г.Ростов-на-Дону²Клиническая больница №1, ФГУ «Южный окружной медицинский центр ФМБА России», г.Ростов-на-Дону

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, тел. (863)2014448

Эл.почта: perepechay_va@mail.ru, dept_kogan@mail.ru, vasilyev_on@mail.ru

С 1995 по 2012 гг. цистэктомия выполнена 326 пациентам. Ортотопическая интестиноцистопластика по Studer выполнена 69 (18,7%) пациентам, из них короткая брыжейка тонкой кишки была у 48 (69,6%), которые объединены в 2 группы. I группа – 15 (31,3%) пациентов с ортотопической интестиноцистопластикой по Studer, II группа – 33 (68,7%) больных, которым произведена модификация методики Studer – инвертирующая ортотопическая илеоцистопластика. Случаев несостоятельности резервуара или резервуаро-уретрального анастомоза не отмечено. Средняя емкость неоциста после удаления уретрального катетера – 110 мл, через 3 мес. – 350 мл, 12 мес. – 490,0 мл. Максимальное давление в резервуаре не превышает 40 см вод. ст. (в среднем 30 см вод. ст.). Дневное удержание – 94,7%, ночное удержание при одной принудительной ночной микции – 79,0%. Предложенный способ инвертирующей ортотопической илеоцистопластики может быть рекомендован для применения у пациентов, для которых создание ортотопического тонкокишечного мочевого резервуара невозможно или чревато несостоятельностью анастомоза резервуара с уретрой из-за короткой брыжейки подвздошной кишки при использовании известных методик ортотопической илеоцистопластики.

Ключевые слова: радикальная цистэктомия, инвертирующая ортотопическая илеоцистопластика**INVERSION OF ORTHOTOPIC INTESTINAL URINARY RESERVOIR TO PREVENT
TENSION IN URETHRA-RESERVOIR ANASTOMOSIS AFTER RADICAL CYSTECTOMY***Perepechay V.A.², Kogan M.I.¹, Vasilyev O.N.¹*¹Department of Urology and Human Reproductive Health with a Course of Pediatric Urology-Andrology Rostov State Medical University, Rostov-on-Don²Clinical Hospital №1, South District Medical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Rostov-on-Don

From 1995 to 2012 radical cystectomy were performed to 326 patients. Orthotopic intestinocistoplastika performed by Studer 69 (18.7%) patients, including short mesostenium was in 48 (69.6%), which are combined into two groups. Group I - 15 (31.3%) patients with orthotopic intestinocistoplasty by Studer, II group - 33 (68.7%) patients who made modification techniques Studer - inverts orthotopic ileocistoplastics. Cases of leak of the tank or anastomosis were not observed. Medium capacity of neobladder after removal of urethral catheter – 110 ml., in 3 months – 350 ml, in 12 months – 490.0 ml. Maximum pressure in the tank does not exceed 40 cm water column (average 30 cm H₂O). Day retention – 94,7%, night confinement at a forced night miction – 79.0%. The proposed method of inverting orthotopic ileal neobladder can be recommended when overlapping of orthotopic urinary reservoir is impossible or associated with leaks of the anastomosis due to the insufficient length of the mesentery using known techniques of orthotopic ileal bladder reconstruction.

Key words: radical cystectomy, orthotopic ileal bladder reconstruction

ВВЕДЕНИЕ

Радикальная цистэктомия (РЦЭ) является стандартным методом лечения инвазивного и немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря высокого риска рецидива и прогрессии. РЦЭ в настоящее время не рассматривается как инвалидизирующая операция, сопряженная с высоким риском летальности, тяжелыми послеоперационными осложнениями и последующим неблагоприятным прогнозом в отношении продолжительности жизни больных. Этого удалось достигнуть благодаря усовершенствованию техники РЦЭ и разработке новых, более надежных методов послеоперационного отведения мочи. К настоящему времени разработаны разнообразные виды деривации мочи после РЦЭ, однако ортотопическая неоцистопластика лучше всего моделирует врожденный мочевой пузырь, обеспечивая адекватную емкость созданного резервуара, функцию его опорожнения и лучшее качество жизни пациентов. Ортотопическое замещение мочевого пузыря является стандартной формой после РЦЭ при отсутствии противопоказаний. Многочисленные исследования показывают безопасность и отдаленную надежность данного вида деривации мочи, а также преимущества перед инконтинентными методиками. Создание ортотопического резервуара с достаточной емкостью, низким внутрипросветным давлением и адекватной защитой верхних мочевых

путей позволяет достичь максимальной медицинской и социальной реабилитации больных, подвергнутых РЦЭ. Основным условием полноценной социальной и психологической реабилитации пациентов сегодня следует считать восстановление самостоятельного мочеиспускания. Учитывая данный факт, при возможности выполнения ортотопического замещения мочевого пузыря, его следует предпочесть другим способам деривации мочи. Для ортотопической реконструкции мочевого пузыря используются сегменты подвздошной кишки, восходящей, поперечной, нисходящей, сигмовидной толстых кишок, сочетание этих сегментов, реже – стенка желудка, кожно-мышечные лоскуты. В середине 90-х годов ортотопическое замещение мочевого пузыря в большинстве медицинских центров мира стало стандартным методом реконструкции, а у 90% больных используется с этой целью ортотопический мочевой пузырь из подвздошной кишки (Moutie J.F. 1997 г., Studer R.E. et al. 1998 г., Hautmann R.E. et al 1999, 2001 гг.).

Описывается несколько методик ортотопической кишечной цистопластики в различных модификациях, однако широко применяемыми являются методики Camey II, Hemi Kock, Hautmann и Studer. Данные методики имеют минимальные различия по функциональным результатам, при наличии как преимуществ, так и своих недостатков (таблица 1). По континентности и адекватно-

сти опорожнения имеет место закономерная дневная и ночная вариабельность. Удержание мочи улучшается на протяжении 3 лет после ортотопической

кой деривации мочи, результатом чего является дневное удержание у 90% пациентов, ночное – у 70-85 % соответственно [8].

Таблица 1. Результаты различных методик ортотопической энтероцистопластики

	Camey I [1]	Camey I [2, 3]	Hautmann [4]	Hemi-Kock [4, 5, 6, 7]	Studer [4]
Дневное удержание	20-80%	96%	83,7%	85-87%	92%
Ночное удержание	0-80%	78%	66%	75-94%	80%
Рефлюкс в верхние мочевые пути	15%	15%	3,3%	17%	–
Максимальное давление в резервуаре	43 см H ₂ O	32 см H ₂ O	30 см H ₂ O	<40 см H ₂ O	20-30 см H ₂ O
Ранние п/операционные осложнения	–	12%	15%	17,8%	11%
Поздние п/операционные осложнения	–	24%	23%	15,7%	18%
Средняя емкость неоциста	–	–	433 мл	709 мл	450-500 мл

В настоящее время необходимо выбирать метод деривации мочи с наименьшим количеством ранних и отдаленных осложнений и обеспечением наилучшего качества жизни больного после операции [9]. Большинство исследований за последние десять лет показывает на предпочтение при выборе метода ортотопической илеоцистопластики – операции по Studer. Однако результаты этой и других методик тонкокишечной ортотопической реконструкции значительно хуже при интраоперационно выявленной короткой брыжейке тонкой кишки, которая обуславливает натяжение тканей по линии уретро-резервуароанастомоза, что препятству-

ет безопасному выполнению ортотопической операции и вынуждает хирурга прибегать к альтернативным вариантам кишечной деривации мочи. Таким образом, к одному из недостатков тонкой кишки относят ограниченные возможности применительно к ортотопической цистопластике из-за того, что у ряда пациентов оказываются короткими сосуды брыжейки для беспрепятственного низведения сегмента подвздошной кишки в малый таз и наложения анастомоза между кишечным мочевым пузырем и уретрой без натяжения [10]. В связи с этим известно, что одним из характерных осложнений среди прочих является несостоятельность резервуаро-

уретрального анастомоза при всех известных и наиболее применяемых методиках ортотопической илеоцистопластики. Даже минимальное натяжение в зоне анастомоза между кишечным резервуаром и уретрой остается серьезной проблемой и является основной причиной несостоятельности анастомоза с формированием мочевого затека, перитонита, сепсиса, кишечной непроходимости, мочевого свища с необходимостью повторных операций.

Это заставляет хирурга в случае имеющегося натяжения в анастомозе менять интраоперационно план реконструкции, отказываться от ортотопической операции, прибегать к другим, более сложным ее вариантам (гетеротопической, кондуитной, отведению в непрерывный кишечник и др.), которые с позиции качества жизни оказываются заведомо хуже в сравнении с ортотопической деривацией, либо выполнять дополнительные резекции кишечника и т.п. Это неоправданно затягивает время операции, увеличивает ее стоимость и объем хирургической травмы, число послеоперационных койко-дней, риск осложнений и летальности.

Хирургами предпринимаются всевозможные способы ликвидации натяжения тканей в зоне уретро-резервуаро-анастомоза, либо, если это не удастся, ортотопическая цистопластика не выполняется, что значительно ухудшает непосредственные и отдаленные результаты, а также значимо снижает ка-

чество жизни больных. В связи с этим становится очевидной необходимость создания простого, не требующего дополнительных затрат, не увеличивающего времени операции и объема хирургической травмы метода, позволяющего безопасно выполнить ортотопическую тонкокишечную реконструкцию мочевого пузыря в условиях недостаточной длины брыжейки тонкой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализируются результаты лечения 326 пациентов, подвергнутых радикальной цистэктомии при раке мочевого пузыря в период с 1995 по 2012 гг. Среди всех видов реконструктивной субституции мочевого пузыря чаще выполняли ортотопическую интестиноцистопластику в различных вариантах – 152 (41,3%) пациентов. При наличии противопоказаний к ортотопической реконструкции (в том числе при выявлении короткой тонко- либо толстокишечной брыжейки, препятствующей ортотопической цистопластике) у 38 (10,3%) пациентов выполнили гетеротопическую континентную пластику, а у 27 (7,3%) и 53 (14,4%) – внутреннюю деривацию мочи в кишечник и наружную неконтинентную деривацию в различных вариантах соответственно. Ортотопическая интестиноцистопластика по Studer выполнена 69 (18,7%) больным, из них короткая брыжейка тонкой кишки была у 48 (69,6%). Данные пациенты были ретроспективно

разделены на две группы для проведения сравнительного анализа. Критерием групповой дифференциации явилась интраоперационная оценка допустимости натяжения тканей в формируемом уретрорезервуароанастомозе, которую проводили в соответствии с общепринятыми рекомендациями: при помощи пинцета и незначительной тракции, заранее определенную зависимую точку резервуара (место предполагаемого наложение анастомоза со стороны резервуара) низводили к культе уретры. В некоторых случаях дополнительно мобилизовали выделенный сегмент кишки путем рассечения серозы над сосудистыми аркадами брыжейки [11]. В случае адекватного сопоставления краев культы уретры и стенки резервуара выполняли их анастомозирование (I группа, 15 (31,3%) пациентов). При невозможности сопоставления краев культы уретры и стенки резервуара без значимого натяжения, применяли модификацию методики Studer – оригинальную инвертирующую ортотопическую илеоцистопластику (II группа, 33 (68,7%) пациентов).

Предложенный метод операции [12], примененный нами во II группе, направлен на предотвращение натяжения тканей в зоне резервуаро-уретрального анастомоза путем продольного, а не поперечного сшивания резервуара и его инвертирующего позиционирования в малом тазу для максимального приближения стенки резервуара к культе

уретры и выполнения уретро-резервуарного анастомоза без натяжения.

Технические отличия сводятся к тому, что резецируется не 60-65 см подвздошной кишки, а 55 см. А проксимальный тубулярный конец сохраняется на протяжении 15 см, а не 20 см. Далее детубуляризованную часть кишечного трансплантата складывают симметрично U-образно (вершина U направлена каудально, длина колен – 20 см), прилежащие края сшивают однорядным обвивным непрерывным швом через все слои со стороны слизистой (Полисорб 3/0). Таким образом, формируют заднюю стенку резервуара. Затем резервуар складывают не в поперечном, как при операции Studer, а в продольном направлении (рис. 1) путем совмещения противоположных длинных сторон.

При этом образуется трубчатый резервуар U-образной формы, который ушивают наглухо однорядным обвивным непрерывным серозно-мышечно-подслизистым швом со стороны серозной оболочки кишки (рис. 2). Продольное сшивание U-образного резервуара обеспечивает более близкое прилегание нижней точки резервуара к культе уретры (на 3-4 см) в сравнении с поперечным складыванием при методике Studer.

Однако в большинстве случаев при короткой брыжейке это не обеспечивает отсутствия натяжения в анастомозе с уретрой. Для еще большего ни-

зведения нижней стенки резервуара в малый таз выполняют инвертирующее позиционирование сформированного резервуара в малом тазу. Для этого

осуществляют «выворачивание» сформированного U-образного резервуара между листками брыжейки кверху, начиная от вершины «U» (рис. 3).

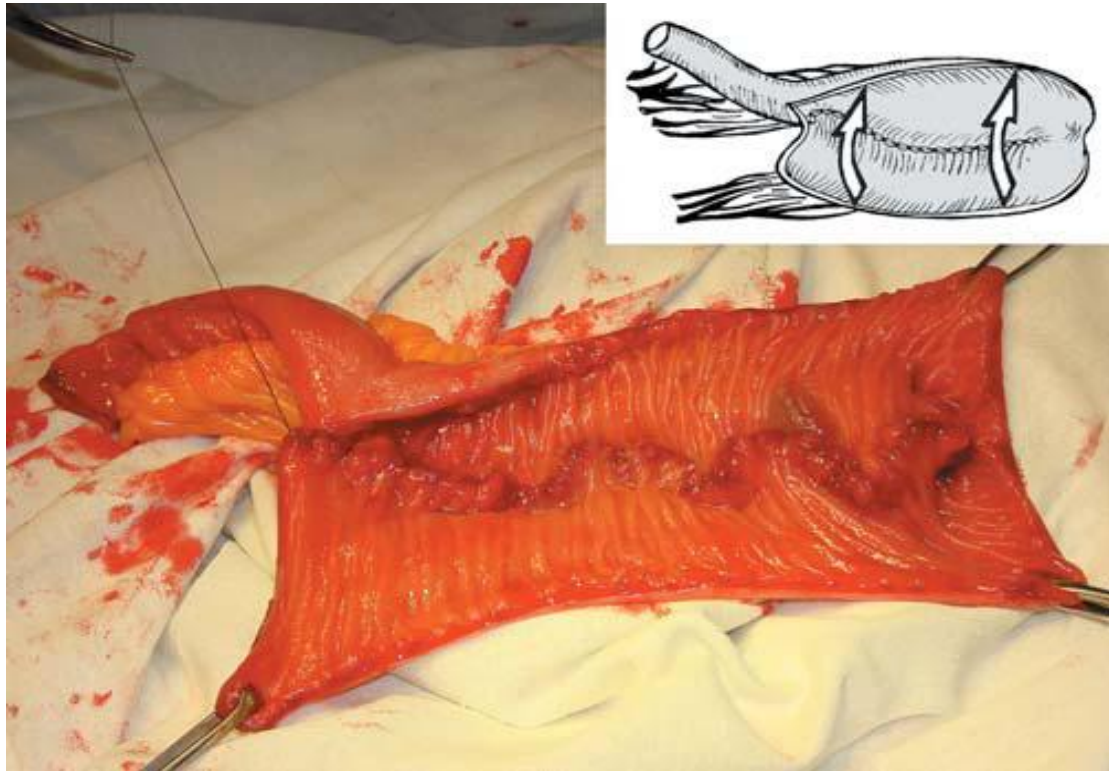


Рис. 1. Формирование задней стенки U-образного резервуара

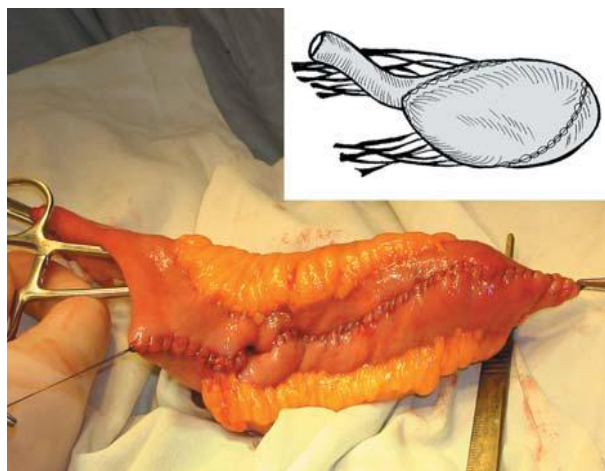


Рис. 2. Ушивание передней стенки U-образного резервуара

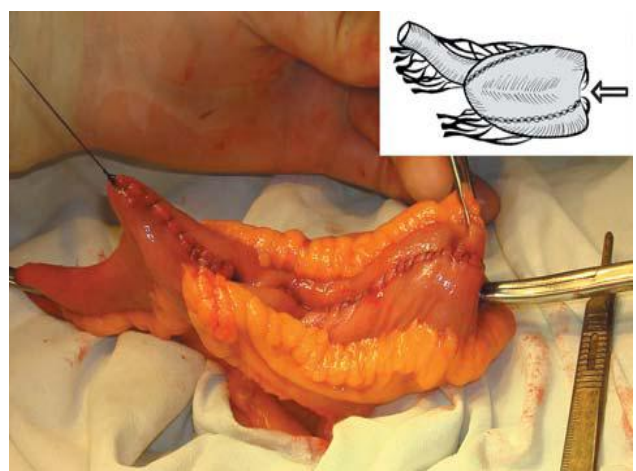


Рис. 3. Инвертирование сформированного U-образного резервуара от его вершины

(Рукоятка скальпеля соответствует уровню лонного сочленения)

После завершения полного выворачивающего позиционирования (рис. 4) и ротации резервуара вместе с приводящим тубуляризированным сегментом (рис. 5), задняя стенка резервуара, свободная от брыжейки, оказывается расположенной кпереди и еще более свободно низводится в малый таз, сокращая расстояние до культи уретры еще на 3-4 см. При этом не происходит переги-

ба брыжейки, она свободно ротируется под резервуаром. А сам резервуар не оказывается «перетянутым» сосудами брыжейки в сагиттальной плоскости, как при поперечном его складывании. Этот момент является весьма важным для последующего адекватного и беспрепятственного расправления резервуара в малом тазу (увеличения его емкости) в послеоперационном периоде.

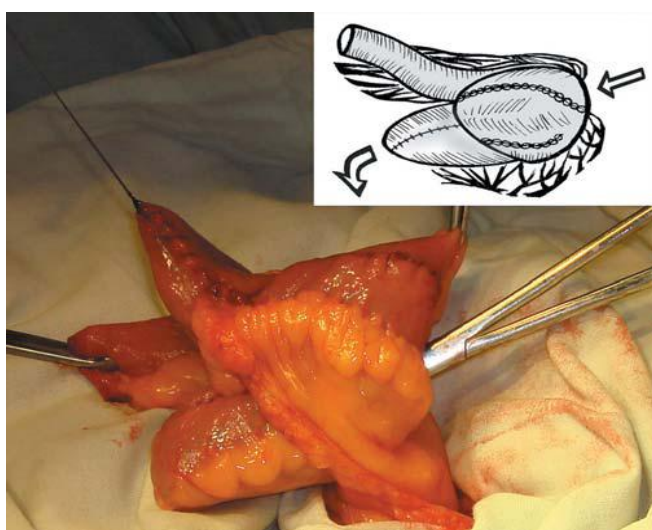


Рис. 4. Выворачивание U-образного резервуара между листками брыжейки резецированного кишечного сегмента.

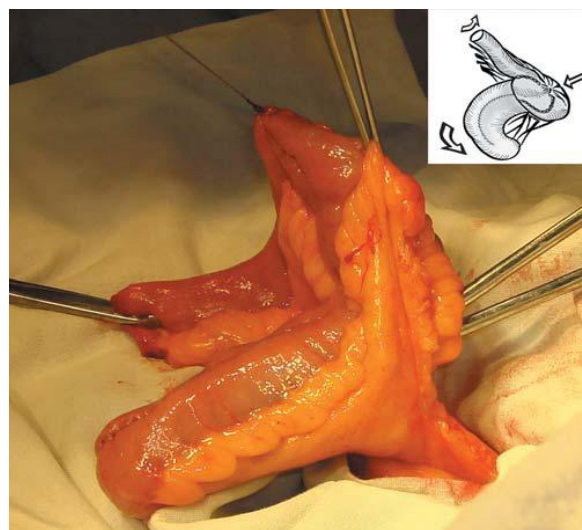


Рис. 5. Свободная ротация брыжейки под резервуаром без ее перегиба

Далее в самой нижней точке резервуара, прилежащей к уретре, формируют отверстие, пропускающее кончик указательного пальца, производят анастомоз с уретрой узловыми швами через все слои, Полисорб 2/0, на 2, 4, 6, 8, 10 и 12 ч условного циферблата. По уретре в полость неоциста устанавливают катетер Foley Ch№ 20-22. Стентированные мочеточники проводят забрюшинно, и через разрез париеталь-

ной брюшины вводят в брюшную полость на уровне верхнего края приводящего тубуляризированного сегмента. По методике Wallace (анастомоз Y-типа) мочеточники анастомозируют с открытым концом кишки приводящего сегмента резервуара. До полного ушивания анастомоза мочеточниковые стенты выводят по уретре наружу. К катетеру Foley у меатуса фиксируют мочеточниковые стенты. Катетер Foley

фиксируется к уздечке penis (либо к большой половой губе). После этого окончательно ушивают мочеточниково-резервуарный анастомоз. Дополнительный цистостомический дренаж не устанавливают. Резервуар ушивают наглухо и дренируют исключительно трансуретрально, что максимально сокращает сроки восстановления самостоятельного мочеиспускания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В I группе у 10 пациентов (66,6%) в раннем послеоперационном периоде развилась несостоятельность анастомоза между резервуаром и уретрой. Это потребовало реанастомозирования уретры и резервуара у 3 больных, а у 7 пациентов пролонгированного удержания уретрального катетера (от 3 до 8 недель), тогда как во II группе подобного осложнения не отмечено. Средняя емкость неоциста после удаления уретрального катетера на 14 сутки в I и II группах – 190 и 110 мл, через 3 мес. – 200 и 350 мл, через 12 мес. – 420 и 490 мл. Максимальное давление в резервуаре к 6 мес. в I группе не пре-

вышает 45 см. вод. ст. (в среднем 35 см. вод. ст.) и 40 см. вод. ст. (в среднем 30 см. вод. ст.) во II группе соответственно. Дневное удержание мочи к 6 мес. в I и II группах – 86,0 и 94,7%, ночное удержание при одной принудительной ночной микции – 70,0 и 79,0%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модификация ортотопической илеоцистопластики путем инвертации резервуара целесообразна к применению у пациентов при создании ортотопического тонкокишечного мочевого резервуара и короткой брыжейке тонкой кишки. Инвертация резервуара позволяет минимизировать осложнения после цистэктомии и улучшить функциональные показатели резервуара. Предложенный способ прост, надежен и позволяет добиться максимального качества жизни больных после радикальной цистэктомии. Описанный принцип инверсии применим и при других вариантах ортотопической кишечной цистопластики, когда необходимо уменьшить натяжение в кишечно-уретральном анастомозе.

– ✦ –

ЛИТЕРАТУРА

1. Roehrborn, C.G. Functional characteristics of the Camey ileal bladder / C.G. Roehrborn, C.M. Teigland, A.I. Sagalowsky // J. Urol. – 1987. – V.138(4). – P.739-742.
2. Camey, M. Complications of the Camey procedure / M. Camey, H. Botto, E. Richard // Urol. Clin. North. Am. – 1988. – V.15(2). – P.249-255.
3. Orthotopic bladder replacement using ileum: techniques and results / J. Ramon, P. Leandri, G. Rossignol, H.

Botto // *Reconstructive Urology*. – Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993. – P.445-457.

4. Коган, М.И. Современная диагностика и хирургия рака мочевого пузыря. / М.И. Коган, В.А. Перепечай. – Ростов н/Д, 2002. – 242 с.

5. Steven, K. The orthotopic Kock ileal neobladder: functional results, urodynamic features, complications and survival in 166 men / K. Steven, A.L. Poulsen // *J. Urol.* –2000. – V.164(2). – P.288-295.

6. The Kock ileal neobladder: updated experience in 295 male patients / D.A. Elmajian, J.P. Stein, D. Esrig et al. // *J. Urol.* – 1996. – V.156(3). – P.920-925.

7. The urethral Kock pouch: long-term functional and oncological results in men / A.A. Shaaban, A. Mosbah, M.S. El-Bahnasawy et al. // *BJU Int.* – 2003. – V.92(4). – P.429-435.

8. Wright, E.J. Urinary diversion. Scientific Foundations and Clinical Practice / Eds K.J. Kreder, A.R. Stone / 2nd Ed. London and New York, 2005. – P.135-141.

9. Hautmann, R.E. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder / R.E. Hautmann // *J. Urol.* 2003. – V.169(3). – P.834-842.

10. Zinman, L.N. Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion / Eds L.R. King, A.R. Stone, G.D. Webster / 2nd Ed. St. Louis, 1991. – P.68-87.

11. Морозов, А.В. Ортотопический «энтеро-неоцистис» низкого давления / А.В. Морозов, К.А. Павленко // М: ИД Медпрактика-М, 2006. – С. 66-67.

12. Перепечай, В.А. Инверсия ортотопического кишечного мочевого резервуара для предотвращения натяжения в уретрорезервуароанастомозе / В.А. Перепечай // Клиническая практика. – 2011. – №1 – С.18-26.

– ✦ –

УДК: 612.015.13:616.65-006-092

НОВЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Чибичян М.Б.¹, Черногубова Е.А.², Коган М.И.¹

¹ Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

² Институт аридных зон Южного научного центра РАН, г. Ростов-на-Дону

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, тел. (863)2014448

Эл. почта: michel_dept@mail.ru, echernogubova@rambler.ru, dept_kogan@mail.ru

Исследовано состояние протеолитических систем крови (активность калликреина (К) и содержание прекалликреина (ПК), суммарная активность сериновых протеиназ и эластазоподобная активность, активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и ингибиторная активность $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ) и $\alpha 2$ -макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ) у 36 больных после радикальной простатэктомии (РПЭ). I группу составили 28 больных без биохимического рецидива (БР) после РПЭ. У 18 пациентов в этой группе был локально-ограниченный рак, у 10 больных – рТ3. II группу составили 8 больных после РПЭ с развитием БР. Стадия рака простаты во II группе: у 7 пациентов – рТ3, у одного – рТ4. Средний возраст пациентов в группах – 61,44±1,39 года. Медиана ПСА до РПЭ – 8,05 нг/мл (LQ=5,01; UQ=12). Среднее значение объема простаты в группах составило 52±2,74 см³. Медиана наблюдения – 18 месяцев. Контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин. У больных II группы через 1 месяц после РПЭ активность АПФ на 136,5% ($p_1 < 0,001$) выше, а активность ЛЭ на 29,0% ($p_1 < 0,05$) ниже, соответствующих показателей в I группе. Средний ПСА в группе I в этот срок составил 0,02±0,01 нг/мл, во II – 0,2±0,04 нг/мл. Таким образом, увеличение активности АПФ на фоне снижения антипротеолитического потенциала крови у больных после РПЭ является метаболической основой развития биохимического рецидива и может являться маркером его прогрессии. Увеличение активности АПФ и уменьшение активности ЭА являются предикторами развития БР уже через 1 месяц после РПЭ, когда элевация ПСА еще не наступила.

Ключевые слова: рак простаты, биохимический рецидив, протеолитическая система крови, маркеры

NEW BIOCHEMICAL MARKERS OF RECURRENCE OF PROSTATE CANCER AFTER HIS TREATMENT

Chibichyan M.B.¹, Chernogubova E.A.², Kogan M.I.¹

¹Department of Urology and Human Reproductive Health with a Course of Pediatric Urology-Andrology Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

²Institute of Arid Zones of Southern Scientific Centre of RAS, Rostov-on-Don

We studied the condition of the blood proteolytic systems (activity of kallikrein (K) and level of prekallikrein (PK), the total proteolytic activity of serine proteinases and elastase-like activity, the leukocytic elastase (LE) activity, the angiotensin-converting enzyme (ACE) activity, and the inhibitor activity of the $\alpha 1$ -proteinase inhibitor ($\alpha 1$ -PI) and $\alpha 2$ -macroglobulin ($\alpha 2$ -MG) in 36 patients after radical prostatectomy (RPE). Group I was composed of 28 patients without biochemical recurrence (BR) after RPE. In this group, 18 patients had locally limited cancer, and 10 patients had pT3. Group II included 8 patients after RPE with development of BR. The prostate cancer stage in Group II was as follows: pT3 in 7 patients, and pT4 in one patient. The average age of the patients in the groups was 61.44±1.39 years. The median PSA before RPE was 8.05 ng/ml (LQ=5.01; UQ=12). The average prostate volume in the groups was 52±2.74 cm³. The median of observations was 18 months. The control group consisted of 20 healthy males. In Group II patients at 1 month after the RPE, the ACE activity was 136.5% ($p_1 < 0.001$) higher, and the LE activity was 29.0% ($p_1 < 0.05$) lower than the corresponding indicators in Group I. The median PSA in Group I at that time was 0.02±0.01 ng/ml, and in Group II it was 0.2±0.04 ng/ml. Thus, increased activity of ACE against the background of the reduced antiproteolytic potential of the blood in patients after RPE is the metabolic basis for development of biochemical recurrence, and can be a marker of its progression. Increased activity of ACE and reduced activity of EA are predictors of BR development as early as at 1 month after RPE, when the PSA level is not yet elevated.

Key words: prostate cancer, biochemical recurrence, blood proteolytic system, markers

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время «золотым стандартом» ранней диагностики, степени распространенности, определения стадии болезни и мониторинга терапии рака предстательной железы (РПЖ) является определение простата-специфического антигена (ПСА) – представителя мультигенного семейства тканевых калликреинов [1, 2].

Однако ПСА является органоспецифичным, а не канцероспецифичным маркером, что обуславливает низкую прогностическую ценность ПСА при дифференциальной диагностике у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты и малыми, не симптомными формами рака простаты [3]. Разработан новый диагностический тест – РСАЗ [4]. В перспективе определение хепсина – трансмембранной сериновой протеазы (transmembraneprotease, serine 1 – TMPRSS1), в сыворотке крови может быть использовано для диагностики рака простаты и как тканевой маркер для дифференциальной диагностики агрессивных и неагрессивных форм рака [5, 6].

Однако, несмотря на интенсивные поиски, открытые и используемые в настоящее время онкомаркеры не обладают необходимой для клинической практики чувствительностью и специфичностью, что сохраняет актуальность проблемы и на сегодняшний день.

Перспективность анализа протеолитических процессов при раке предста-

тельной железы и его рецидиве объясняется высокой биологической активностью протеиназ, их участием в защитных реакциях организма, процессах роста и деления клеток, ангиогенезе, деградациии соединительнотканых структур при инвазии опухолевых клеток и метастазировании [7, 8].

Ранее, нами установлено, что при РПЖ в сыворотке крови и секрете простаты отмечается активация протеиназ калликреин-кининовой, ренин-ангиотензиновой систем крови, при ослаблении контроля за их активностью со стороны пула ингибиторов. Увеличение активности АПФ и калликреина в сыворотке крови и секрете простаты приводит к накоплению пептидных регуляторов мито- и ангиогенеза – ангиотензина II и брадикинина при раке предстательной железы [9, 10].

Решение проблемы мониторинга эффективности терапии РПЖ связано, по нашему мнению, с изучением протеолитических процессов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для идентификации биохимических маркеров развития рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии (РПЭ) была сформирована группа больных, у которых определялись показатели калликреин-кининовой, ренин-ангиотензиновой и эластолитической систем в крови через 1, 6, 12 и 18 месяцев после операции. По результатам мониторинга пациенты,

подвергнутые радикальной простатэктомии, были разделены на две группы: 1 группа – пациенты, у которых за период наблюдения не зафиксированы элевация ПСА в крови и клинические признаки болезни. 2 группа – пациенты, у которых отмечен биохимический рецидив (БР) болезни с развитием клинической симптоматики.

В I группе состояло 28 больных. У 18 пациентов в этой группе был локально-ограниченный рак, у 10 – pT3. II группу составили 8 больных после РПЭ с развитием БР. Стадия рака простаты во II группе: у 7 пациентов – pT3, у одного – pT4. Средний возраст пациентов в группах – $61,44 \pm 1,39$ года. Медиана ПСА до РПЭ – $8,05$ нг/мл ($LQ=5,01$; $UQ=12$). Среднее значение объема простаты в группах составило $52 \pm 2,74$ см³. Медиана наблюдения – 18 месяцев. Контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин.

В сыворотке крови определяли следующие показатели протеолитических систем организма: активность калликреина (КФ 3.4.21.8) (К) и содержание прекалликреина (ПК) после отделения от других сериновых протеиназ с помощью ионообменной хроматографии на ДЭАЭ-сефадексе А-50 по скорости гидролиза N-бензоил-L-аргинин этилового эфира (БАЭЭ) [11], ингибиторную активность α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ) и α 2-макроглобулина (α 2-МГ) унифицированным энзимати-

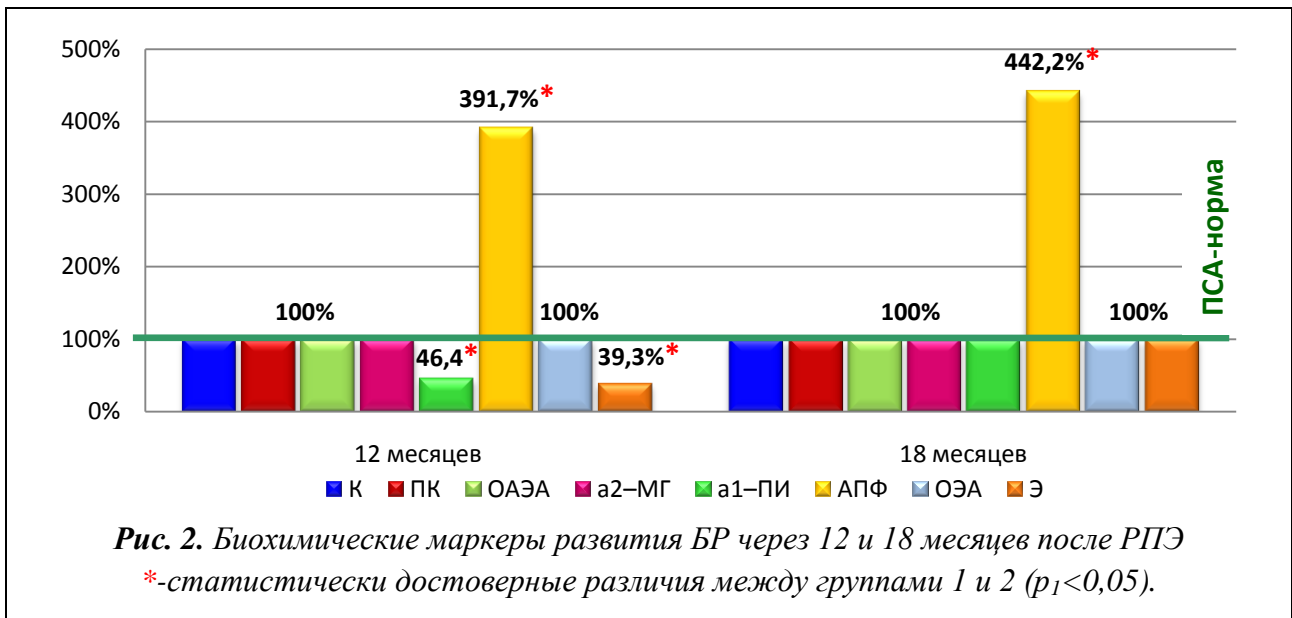
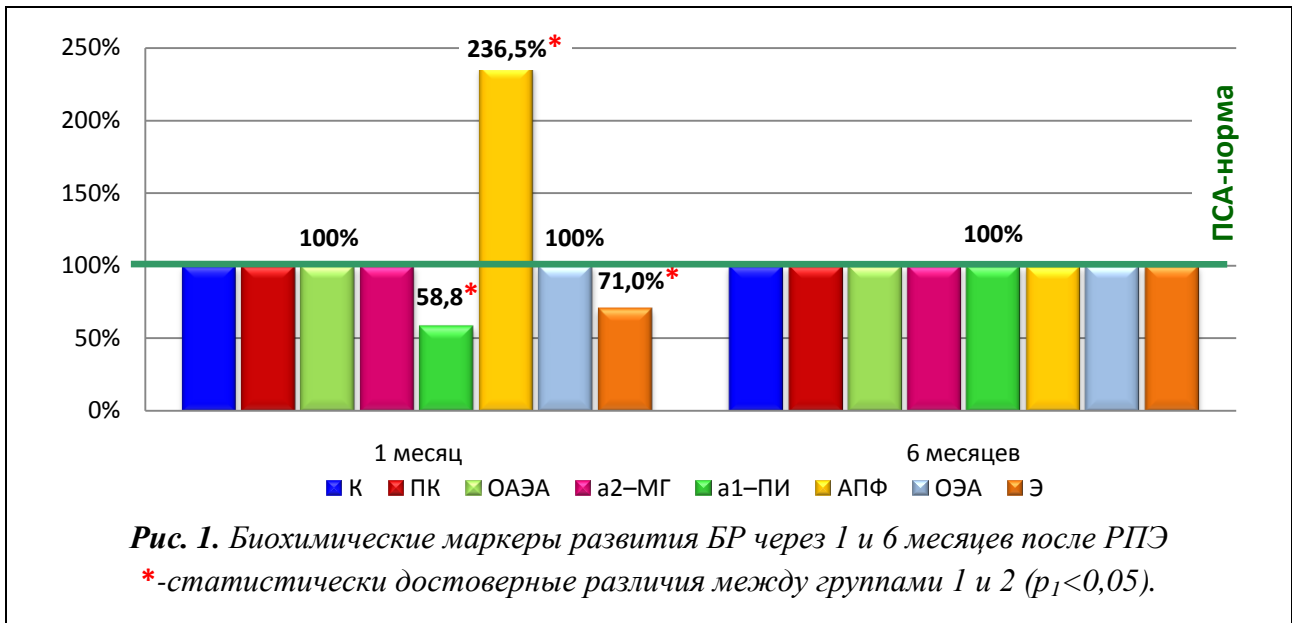
ческим методом [12], активность кининазы II (ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), КФ 3.4.15.1) с использованием в качестве субстрата фурилакрилоилфенилаланилглицилглицина (ФАПГГ) [13], общую аргининэстеразную активность (ОАЭА) по отношению к БАЭЭ [14], активность эластазы и эластазоподобную активность по скорости гидролиза N-третбутоксикарбонил-аланин-p-нитрофенилового эфира (BOC-Ala-ONp) [15,16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ состояния протеолитических систем крови показал, что у больных 2 группы через 1 месяц после РПЭ активность АПФ на $136,5\%$ ($p_1 < 0,001$) выше, а активность лейкоцитарной эластазы и ингибиторная активность α 1-протеиназного ингибитора на $29,0\%$ ($p_1 < 0,05$) и $41,2\%$ ($p_1 < 0,001$) ниже, соответствующих показателей в 1 группе (рис. 1). Принципиально важно, что через месяц после РПЭ у больных 1 и 2 групп не отмечено отличий в уровне ПСА.

Через 6 месяцев после РПЭ не отмечается отличий в активности изучаемых протеаз и их ингибиторов, за исключением содержания ПСА, которое резко увеличивается у пациентов 2 группы (с $0,02$ до $4,4$ нг/мл).

Через 12 месяцев после РПЭ в сыворотке крови больных с БР активность АПФ на $291,7\%$ ($p_1 < 0,001$) выше, а активность ЛЭ – на $60,7\%$ ниже, чем в первой группе (рис. 2).



При развитии БР через 12 месяцев после РПЭ отмечается также снижение антипротеолитического потенциала крови за счет уменьшения ингибиторной активности $\alpha 1$ -ПИ на 53,6% ($p_1 < 0,001$) по сравнению с таковым у пациентов 1 группы на этом же этапе исследования.

Через 18 месяцев после РПЭ не выявлено отличий в изучаемых показателях, за исключением активности АПФ, которая при БР на 342,2% ($p_1 < 0,001$)

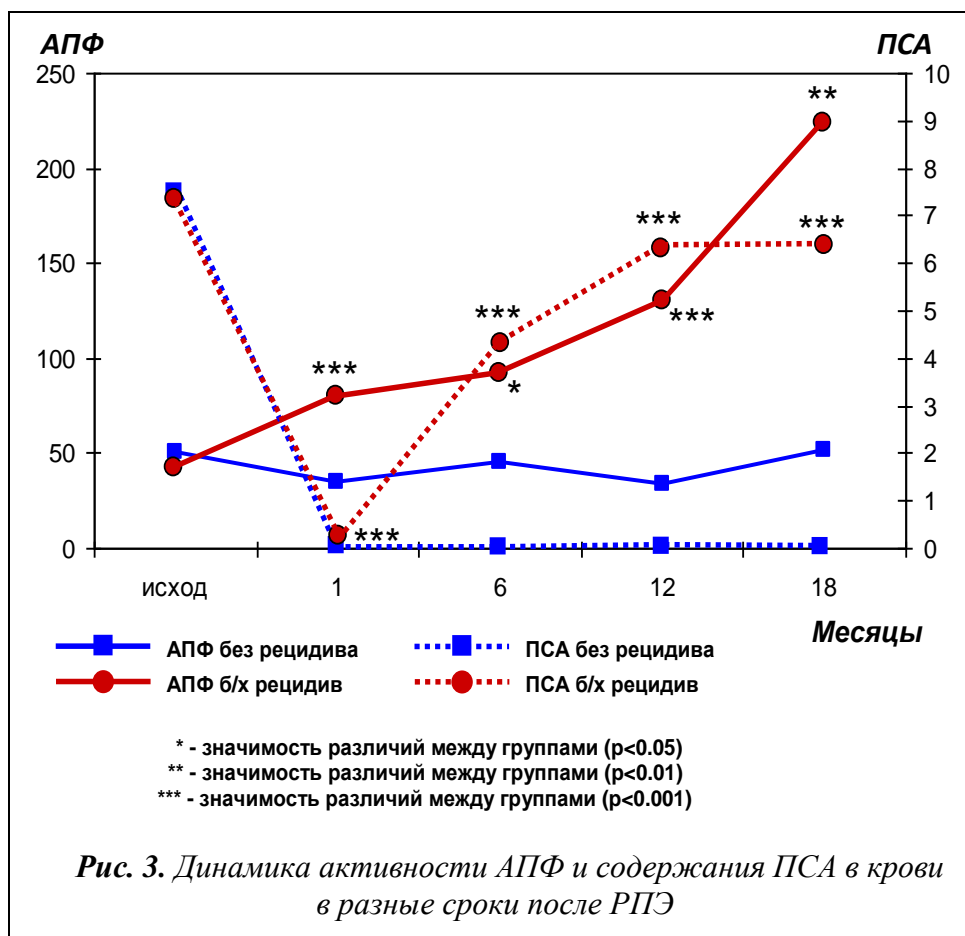
превышала соответствующие показатели в 1 группе (рис.2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя особенности нарушения протеиназно-ингибиторного баланса в крови больных после РПЭ в разные сроки после операции необходимо отметить, что маркером развития биохимического рецидива является увеличение активности АПФ (рис. 3). Через 1 и 12 месяцев после операции развитие

биохимического рецидива заболевания, кроме увеличения активности АПФ, сопровождается снижением активности лейкоцитарной эластазы и α 1-протеиназного ингибитора, что свидетельствует о фазности нарушения протеиназно-ингибиторного баланса на разных этапах развития БР (рис. 4).

системам крови – протеолитическим системам, участвующим в метаболизме пептидных регуляторов мито- и ангиогенеза – ангиотензина II и брадикинина. Основные функции ангиотензина II и брадикинина (воспаление, ангиогенез и миграция) также связаны с прогрессированием рака [17]. Впервые показано,

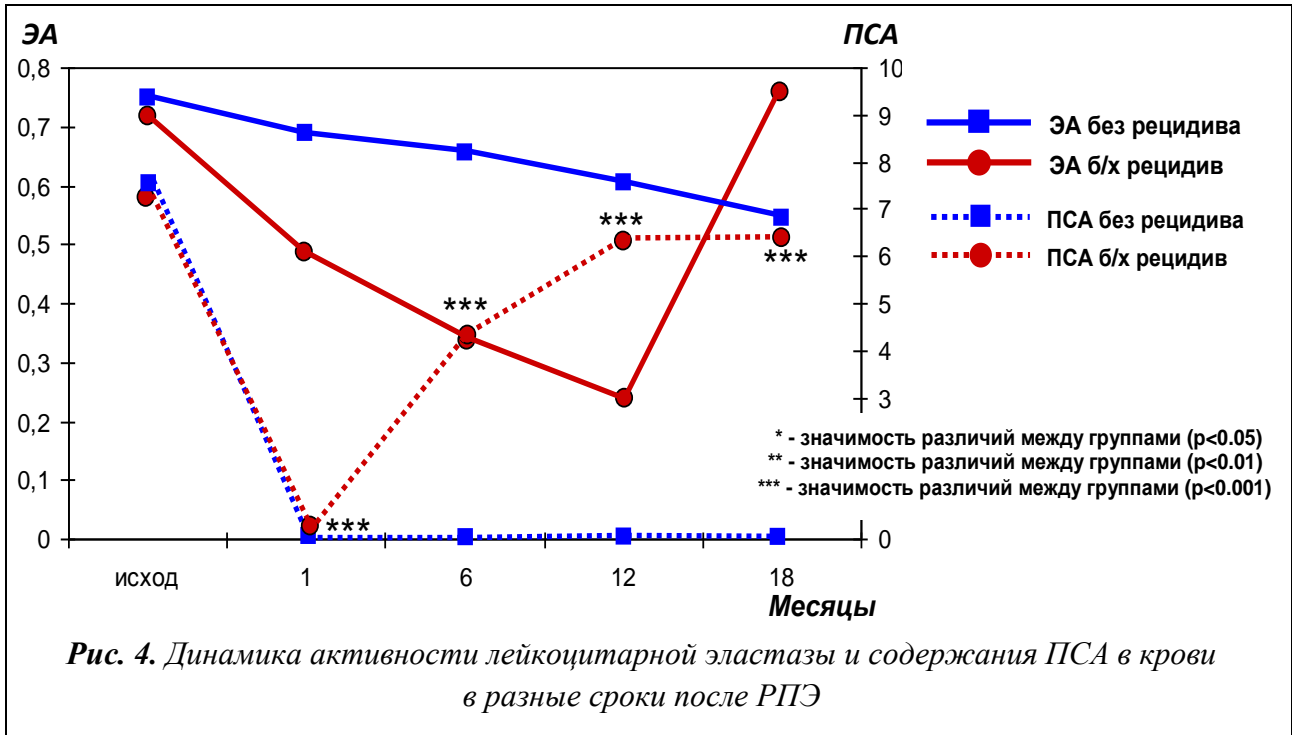


что ангиотензин II оказывает непосредственное воздействие на раковые клетки, способствуя росту опухоли, за счет влияния на адгезию, миграцию и подвижность клеток, ускоряя прогрессирование метастазирования [18].

В этой связи заслуживает особого внимания обнаруженное нами снижение активности лейкоцитарной эла-

Способность к метастазированию и инвазии – одно из фундаментальных свойств злокачественных опухолей. Ассоциированные с опухолью протеолитические ферменты участвуют в разрушении базальной мембраны и внеклеточного матрикса, в неоангиогенезе [17]. Особое внимание в последнее время привлечено к калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой

стазы при развитии рецидива РПЖ, что свидетельствует об истощении ее запасов (рис. 4). Субстратом эластазы кроме эластина являются коллагены III, VI и VIII генетических типов, интегринны, протеогликаны, гистоны, основной белок миелина, гемоглобин и множество белков плазмы крови, в том числе факторы гемокоагуляции, фибринолиза, калликреин-кининовой системы и ком-



племента [19]. Лейкоцитарная эластаза участвует также в активации матричных протеиназ (ММР-2), катепсина G, протеиназы-3, участвующих в клеточной инвазии и метастазировании [20].

ВЫВОДЫ

Увеличение активности АПФ на фоне снижения антипротеолитического потенциала крови у больных после РПЭ является метаболической основой развития биохимического рецидива и может явиться маркером его прогрессии.

Увеличение активности АПФ и уменьшение активности ЭА являются предикторами развития БР уже через 1 месяц после РПЭ, когда элевация ПСА еще не наступила.

Таким образом, определение ключевых показателей ренин-ангиотензиновой, калликреин-кининовой систем крови, протеиназ лейкоцитов с целью мониторинга эффективности лечения и поиска предикторов развития рецидива РПЖ после РПЭ представляется перспективным.



ЛИТЕРАТУРА

1. Manji, M. Prostate-specific antigen (PSA): an overview / M. Manji / Annals of Saudi Medicine. – 2002. – V.22(1-2). – P.1-3.
2. Biomarkers for prostate cancer detection / D.J. Parekh, D.P. Ankerst, D. Troyer et al. // J. Urol. – 2007. – V.178(6). – P.2252-2259.
3. Соловов, В.А. Биология простатического специфического антигена и его роль в патогенезе рака простаты / В.А. Соловов // Вестник СамГУ. Есте-

ственно-научная серия. – 2005. – Т.5. – №39. – С.200-208.

4. Prostate Cancer Gene 3 (PCA3): development and integration of new nomograms biopsy / F.K. Chun, A. de la Taille, H. van Poppel et al. // *J. European Urology* – 2009. – 56(4)

5. Hepsin inhibits cell growth/invasion in prostate cancer cell / V. Srikantan, M. Valladares, J.S. Rhim et al. // *Cancer Research*. – 2002. – Vol.62. – P.6812-6816.

6. Detection of early prostate cancer using a hepsin-targeted imaging agent / K.A. Kelly, S.R. Setlur, R. Ross et al. // *Cancer Res.* – 2008. – Vol.68(7). – P.2286-2291.

7. Яровая, Г.А. Биорегулирующие функции и патогенетическая роль протеолиза / Г.А. Яровая // *Лабораторная медицина* – 2003. – №6. – С.48-54.

8. Functional imaging of tumor proteolysis / B.F. Sloane et al. // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2006. – Vol.46. – P.301-315.

9. Активность протеолитических ферментов и их ингибиторов в секрете простаты при доброкачественной гиперплазии и раке предстательной железы / М.И. Коган, Е.А. Черногубова, М.Б. Чибичян, Д.Г. Матишов // *Онкоурология*. – 2011. – №2. – С.46-51.

10. Angiotensin-Converting Enzyme and Kallikrein as a New Concept in the Study of Prostate Cancer / M. Kogan, M Chibichyan, A. Plyash, E. Chernogubova // *UROLOGY* 80 (Supplement 3A). – 2012. – P.S81-S82.

11. Пасхина, Т.С. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке (плазме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях / Т.С. Пасхина, А.В. Кринская // *Вопросы медицинской химии*. – 1974. – Т.20. – №6. – С.660-663.

12. Нартикова, В.Ф. Унифицированный метод определения активности α 1-антитрипсина и α 2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека / В.Ф. Нартикова, Т.С. Пасхина // *Вопросы медицинской химии*. – 1979. – Т.25. – №4. – С.494-502.

13. Голиков, П.П. Экспресс-метод определения активности ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке крови / П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева / *Клин. Лаб. Диагностика*. – 1998. – №1. – С.11-13.

14. Пасхина, Т.С. Калликреин сыворотки крови человека. Активность фермента и хроматографический метод определения / Т.С. Пасхина, Г.А. Яровая // *Биохимия*. – 1970. – Т.35. – №5. – С.1055-1058.

15. Доценко, В.Л. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным α 1-протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом / В.Л. Доценко, Е.А. Нешкова, Г.А. Яровая // *Вопросы медицинской химии*. – 1994. – Т.40. – №3. – С.25-31.

16. Активность протеиназ гранулоцитов и уровень кислотостабильных

ингибиторов протеиназ в бронхиальном секрете детей с бронхопатиями различной этиологии / В.Л. Доценко, Е.А. Нешкова, Г.А. Яровая и др. // Вопросы медицинской химии. – 1980. – Т.3. – №26. – С.387-392.

17. George, A.J. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks / A.J. George, W.G. Thomas, R.D. Hannan // Nat Rev Cancer. – 2010. – Vol.10. – P.745–759.

18. Angiotensin II Facilitates Breast Cancer Cell Migration and Metastasis / S.M. Rodrigues-Ferreira, M.P. Abdelka-

rim, P. Dillenburg-Pilla et al. // PLoS ONE. – 2012. – Vol.7(4). – P.1-8.

19. Neutrophil Elastase Inhibition: A New Cancer Therapy / N. Sato, M. Yoshida, T. Satoshi et al. // Current Enzyme Inhibition. – 2008. – Vol.4(2). – P.82-85.

20. Activation of progelatinase A (MMP-2) by neutrophil elastase, cathepsin G, and proteinase-3: a role for inflammatory cells in tumor invasion and angiogenesis / P. Shamamian, J.D. Schwartz, B.J. Pockock et al. // J Cell Physiol. – 2001. – Vol.189(2). – P.197-206.

– ✦ –

УДК: 616.613–003.7–022.7

МИКРОБИОТА МОЧИ ДО И ПОСЛЕ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛИТОТРИПСИИ КАМНЕЙ ПОЧЕК

*Набока Ю.Л.¹, Хасигов А.В.², Хажоков М.А.³, Белоусов И.И.²,
Гудима И.А.¹, Ильяш А.В.², Коган М.И.²*

¹Кафедра микробиологии и вирусологии №1 ГБОУ ВПО РостГМУ
Минздрава России, г.Ростов-на-Дону

²Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской
урологии-андрологии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г.Ростов-на-Дону

³Республиканская клиническая больница, г.Майкоп, Республика Адыгея

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, тел. (863)2014448

Эл.почта: nagu22@mail.ru, alan_hasigov@mail.ru, murat600@yandex.ru, belrost_dept@mail.ru,
nagu22@mail.ru, annailyash@yandex.ru, dept_kogan@mail.ru

Дистанционная литотрипсия (ДЛТ) несмотря на малую инвазивность и высокую эффективность сопровождается инфекционно-воспалительными осложнениями и травмой почечной паренхимы. Динамика микробного спектра мочи и влияние на нее послеоперационной антибактериальной терапии в настоящее время остается неизученными. В исследование включено 30 пациентов подвергнутые ДЛТ. Бактериологическому исследованию подвергали среднюю порцию утренней мочи до ДЛТ, на 1, 3 сутки после ДЛТ, а также среднюю порцию мочи при первом мочеиспускании после ДЛТ. Все пациенты были разделены на 2 группы. I группу составили пациенты (46,7%) с антибактериальной терапией. Пациентам II группы (53,3%) антибактериальную терапию не проводили. В большинстве случаев (97,8%) выявлена бактериурия, при этом в 75% наблюдений выделены различные варианты бактериальных ассоциаций представленные аэробно-анаэробной микст-инфекцией, среди которой доминировали неклостридиальные анаэробы во всех пробах. Выявлено, что после ДЛТ микробный спектр мочи не изменяется ни в одном случае в течение 3-х суток, за исключением Enterobacteriaceae, однако частота встречаемости и уровень бактериурии изменяются на разные сроки после операции и зависят от проведения или отсутствия антибиотикотерапии.

Ключевые слова: дистанционная литотрипсия, неклостридиальные анаэробы, бактериологическое исследование мочи

MICROBIOTA URINE BEFORE AND AFTER LITHOTRIPSY FOR RENAL STONES

*Naboka Y.L.¹, Khasigov A.V.², Hazhokov M.A.³, Belousov I.I.²,
Gudima I.A.¹, Iliyash A.V.², Kogan M.I.²*

¹Department of Microbiology and Virology №1 Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don

²Department of Urology and Human Reproductive Health with a Course of Pediatric
Urology-Andrology Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

³Regional Clinical Hospital, Maikop, Resp.Adygeya

Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) in spite of the low invasiveness and high efficiency is accompanied by an infectious- inflammatory complications and renal parenchymal injury . Dynamics of microbial spectrum urine and the impact of postoperative antibiotic therapy currently remains unexplored. The study included 30 patients subjected to ESWL. Bacteriological study was midstream morning urine before ESWL, 1, 3 days after ESWL, and midstream urine in the first urination after ESWL. All patients were divided into 2 groups. Group I consisted of patients (46.7%) with antibiotic therapy . Group II patients (53.3 %) antibiotic therapy was performed. In most cases (97.8 %) were bacteriuria , while in 75% of cases highlighted in the various options bacterial associations representation aerobic- anaerobic mixed infection, among which was dominated by non-clostridial anaerobic bacteria in all samples. Revealed that after ESWL microbial spectrum urine does not change in any case within 3 days , except for Enterobacteriaceae, but the frequency of occurrence and level of bacteriuria vary for different periods after surgery and fees or absence of antibiotic therapy.

Key words: extracorporeal shock wave lithotripsy, non-clostridial anaerobes, urine culture

ВВЕДЕНИЕ

Появление в начале 1980-х годов дистанционной литотрипсии (ДЛТ) ознаменовало начало нового этапа в лечении мочекаменной болезни (МКБ) [1, 2, 3]. В связи с малой инвазивностью и высокой эффективностью ДЛТ с успехом может применяться как в качестве моно-, так и мультимодальной терапии почечных конкрементов, однако этот метод имеет свои определенные недостатки, такие как осложнения воспалительного характера и травмы почечной паренхимы [4-9].

В результате дистанционной литотрипсии в паренхиме наступают нарушения микроциркуляции и кратковременная ишемия (5-7 дней), а отхождение фрагментов в ранние сроки после ДЛТ может вызвать обструкцию с повышением внутрилоханочного давления, что в совокупности создает благоприятные условия для развития острого пиелонефрита [1, 5, 7, 8, 10].

Активация инфекции верхних мочевых путей после дистанционной литотрипсии является ведущим осложнением (25-39,1%) [3, 4, 6, 8], а воздействие ударной волны на изменения микробного спектра мочи и влияние на него послеоперационной антибактериальной терапии в настоящее время остаются неизученными.

Цель исследования: изучить динамику микробного спектра мочи после дистанционной ударно-волновой литотрипсии лоханочных камней.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 30 пациентов (средний возраст – $46,5 \pm 3,1$ (32-80) лет) с лоханочными камнями (средний размер конкрементов $11,3 \pm 4,2$ (9-16) мм), подвергнутые ДЛТ (1 сеанс). Бактериологическому исследованию с использованием сред (9) для аэробных и факультативно-анаэробных бактерий подвергали среднюю порцию утренней мочи до ДЛТ, на 1, 3 сутки после ДЛТ, а также среднюю порцию мочи при первом мочеиспускании после ДЛТ. Все пациенты были разделены на 2 группы. I группу составили пациенты (46,7%) которым в послеоперационном периоде (с первых суток после операции) проводили антибактериальную терапию. Пациентам II группы (53,3%) антибактериальную терапию не проводили.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета прикладных программ Statistica 7,0 и электронных таблиц Excel 2007. Для сравнения бинарных данных использовали точный критерий Фишера и χ^2 . Уровень достоверной значимости составлял $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов бактериологического исследования мочи в большинстве случаев (97,8%) выявил бактериурию, при этом в 75% наблюдений выделены различные варианты бактери-

альных ассоциаций представленные аэробно-анаэробной микст инфекцией среди которой доминировали неклостридиальные анаэробы (НА) во всех пробах (таблица 1). Таксономическая

структура НА представлена: *Peptostreptococcus* sp., *Peptococcus* sp., *Veillonella* sp., *Propionibacterium* sp., *Eubacterium* sp., *Bacteroides* sp., *Fusobacterium* sp., *Megasphaera* sp.

Таблица 1. Динамика микробного спектра мочи до и после ДЛТ

Микро-организмы, % / lg КОЕ/мл	До ДЛТ		Сразу после ДЛТ		1 сутки после ДЛТ		3 сутки после ДЛТ	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
Уреазопродуцирующие	7,4/1,5	19,1/1,6	6,7/2,0	17,9/1,6	8,8/3,0	12,3/1,5	11,8/3,0	15,7/2,3
Грам (+) кокки	8,9/2,0	17,6/2,3	6,7/1,1	21,4/1,9	8,8/1,2	24,5/2,1	9,8/1,2	17,7/2,8
Неклостридиальные анаэробы	19,1/1,8	25,0/2,4	18,8/1,3	26,8/2,6	19,3/2,3	26,3/2,2	15,7/2,3	25,5/2,4
Enterobacteriaceae	1,4/4,0	1,4/1,0	1,7/5,0	–	–	–	–	–

По результатам бактериологического исследования мочи установлено, что частота встречаемости уреазопродуцирующих микроорганизмов достоверно снижается ($p < 0,05$) на 1 и 3 сутки после операции у пациентов без антибиотикотерапии, в то время как у пациентов с антибиотикотерапией отмечено увеличение частоты встречаемости данных микроорганизмов. Отсутствие послеоперационной антибиотикотерапии достоверно увеличивает ($p < 0,05$) встречаемость грам (+) кокков на 1 сутки после ДЛТ, при этом на 3 сутки частота встречаемости данных микроорганизмов приближается к исходному уровню. Нами не выявлена достоверная зависимость между частотой обнаружения НА как до, так и после операции в группах, а также частотой обнаруже-

ние грам (+) кокков у пациентов I группы. Необходимо указать на отсутствие Enterobacteriaceae с первых суток после дистанционной литотрипсии.

Уровень бактериурии варьировал от 10^1 до 10^7 КОЕ/мл. При этом средний уровень бактериурии в дооперационном периоде для аэробных бактерий составил $lg 2,0 \pm 0,6$ КОЕ/мл, для анаэробных – $lg 2,2 \pm 0,8$ КОЕ/мл., сразу после ДЛТ – $1,8 \pm 0,4$ и $2,1 \pm 0,7$, 1 сутки после ДЛТ – $1,9 \pm 0,5$ и $2,3 \pm 0,8$, 3 сутки после ДЛТ – $2,4 \pm 0,9$ и $2,4 \pm 0,9$ КОЕ/мл соответственно. Обращает на себя внимание достоверное ($p < 0,05$) увеличение уровня бактериурии уреазопродуцирующих и грам (+) микроорганизмов во II группе на 3 сутки после ДЛТ, и снижение ($p < 0,05$) уровня бактериурии грам (+) микроорганизмов в I группе на всех

этапах послеоперационных заборов. Уровень бактериурии НА достоверно ($p < 0,05$) повышался на 1 и 3 сутки после дистанционной литотрипсии у пациентов I группы, при относительно равных значениях во II группе. Необходимо отметить, что обнаружение в моче бактериальных агентов, а также уровень бактериурии имели высокую корреляционную связь с количественными показателями лейкоцитов в моче ($r = 0,78$, $p < 0,0003$).

При проведении межгруппового анализа послеоперационных осложнений (табл. 2) достоверной разницы ($p > 0,05$)

в длительности макрогематурии и повышении креатинина крови от исходного уровня после операции не получено. Однако активация мочевой инфекции была достоверно выше ($p < 0,05$) у пациентов с антибактериальной терапией, бактериурия при этом представлена различными вариантами бактериальных ассоциаций (НА – 50%, уреазопродуцирующие микроорганизмы – 25%, а также представители Грам (+) кокков и Enterobacteriaceae по 12,5%). Средний уровень бактериурии в дооперационном периоде у данных пациентов составил $lg 2,3 \pm 0,6$ КОЕ/мл.

Таблица 2. Послеоперационные осложнения в группах

Структура осложнений	I группа	II группа
Наличие макрогематурии, % случаев	21,4	25,0
Повышение креатинина крови от исходного уровня, % случаев	14,3	18,6
Повышение температуры тела более 37°C, % случаев	6,7	0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В подавляющем большинстве случаев пациенты с МКБ, которым выполняли ДЛТ, имеют микробную обсемененность мочи с превалированием аэробно-анаэробных бактериальных ассоциаций.

Выявлено, что после ДЛТ микробный спектр мочи не изменяется ни в одном случае в течение 3-х суток, за исключением Enterobacteriaceae, однако частота встречаемости и уровень бактериурии изменяются на разные сроки после операции и зависят от проведения или отсутствия антибактериальной

терапии. Несмотря на проведение лишь у данной группы пациентов в послеоперационном периоде в 6,7% случаев имела место активация мочевой инфекции. Широкий арсенал факторов патогенности НА может иметь негативное влияние при лечении МКБ посредством ДЛТ. Несмотря на фундаментальные представления микробиологической науки о роли многочисленной группы НА-микробиоты в развитии многих инфекционных осложнений, этот факт пока не принимается в расчет при микробиологическом исследовании мочи при нефролитиазе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткин, Н.А. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия: прошлое, настоящее, будущее / Н.А. Лопаткин // Урология. – 2007. – №6. – С.3-13.
2. Лопаткин, Н.А. Организация службы дистанционной литотрипсии в России, проблемы и перспективы ее развития / Н.А. Лопаткин, А.Ф. Даренков, Н.К. Дзеранов // Материалы 1-го Российского пленума по дистанционной литотрипсии в урологии – М., 1992. – С.3-5.
3. Лопаткин, Н.А. Пятнадцатилетний опыт применения ДЛТ в лечении МКБ. / Н.А. Лопаткин, Н.К. Дзеранов // Пленум правления Российского общества урологов. – Сочи, 2003. – С.5-25.
4. Бешлиев, Д.А. Осложнения дистанционной ударноволновой литотрипсии по поводу уролитиаза, их лечение и профилактика / Д.А.Бешлиев // Саратовский научно-медицинский журнал (приложение). – 2011. – №2. – Том 7. – С.13-22.
5. Дзеранов, Н.К. Мочекаменная болезнь. / Н.К. Дзеранов, Н.А. Лопаткин // Клинические рекомендации. – М.: Оверлей, 2007. – 296с.
6. Трапезникова, М.Ф. Результаты монолитотрипсии при коралловидном нефролитиазе / М.Ф. Трапезникова, В.В. Дутов // Пленум правления Российского общества урологов. // Сочи, 2003.– С.310-311.
7. Lingeman, J.E. Bioeffects and physical mechanisms of SW effects in SWL / J.E. Lingeman // In: Stone disease. Health Publications. – 2003. – P.249-286.
8. Lottmann, H.B. Monotherapy extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of staghorn calculi in children / H.B. Lottmann // J. Urol. (Baltimore) – 2001. – Vol.165. – P.2324.
9. Spirnak, J.P. Complex struvite calculi treated by primary extracorporeal shock wave lithotripsy and chemolysis with hemiacidum irrigation / J.P. Spirnak // J. Urol. 1988. – 140. – P.1356.
10. Zanetti, G. High burden stones: the role of SWL / G. Zanetti // Arch Ital. Urol. Androl. – 2010, Mar. – Vol.82(1). – P.43-44.

– ✦ –

УДК: 614:311

СТРУКТУРА ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ПРИЕМА УРОЛОГА*Кульчавеня Е.В.^{1,2}, Шевченко С.Ю.^{2,3}, Зулин Я.В.³*¹ФГБУ Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России, г.Новосибирск²ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет
Минздрава России, г.Новосибирск³ГБУЗ НСО «Городская поликлиника № 26», г.Новосибирск

Адрес: 630040, г.Новосибирск, ул.Охотская, 81а тел. (383)2037989

Эл.почта: urotub@yandex.ru

В статье проведен анализ структуры амбулаторного приема на примере урологического кабинета городской поликлиники №26 г.Новосибирска. Выявлено явное преобладание воспалительных заболеваний мочеполовой системы, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и мочекаменной болезни. Этой группе заболеваний должно быть уделено должное внимание при диспансеризации населения.

Ключевые слова: структура поликлинического приема, урологический кабинет

STRUCTURE UROLOGICAL OUTPATIENT RECEPTION*Kulchavenya E.V.^{1,2}, Shevchenko S.Y.^{2,3}, Zulin Y.V.³*¹Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, Novosibirsk²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk³City polyclinic №26, Novosibirsk

This article analyzes the structure of the example receiving outpatient urological Cabinet city polyclinic №26 Novosibirsk. Revealed a clear predominance of inflammatory diseases of the genitourinary system, benign prostatic hyperplasia and urolithiasis. This group of diseases should be given due attention in the medical examination of the population.

Key words: structure outpatient reception, urological account

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные реформы здравоохранения, вопреки ожиданию, затруднили получение пациентом специализированной медицинской помощи. Несвоевременная диагностика удорожает лечению и способствует развитию осложнений.

В общей структуре заболеваемости населения Российской Федерации болезни мочеполовой системы к концу 90-х годов составили 7-10% [1]. В связи

с нередко неожиданным началом, острым течением, ярко выраженной симптоматикой, инфекции мочевых путей (ИМП) представляют для больных серьезные неудобства. Это приводит к резкому нарушению нормального ритма жизни, социальной адаптации, снижению физической и психической активности, работоспособности, ограничению свободы передвижений, невозможности посещения работы и учебных заведений в течение нескольких дней,

что является важной социально-экономической проблемой.

Только в одном регионе России инфекции мочевыводящих путей обуславливают 34313 дней нетрудоспособности [2]. Хронический цистит часто приводит к временной нетрудоспособности, а реабилитация требует дополнительных бюджетных ассигнований.

В России провести оценку экономических потерь при ИМП не представляется возможным из-за неполного объема статистических данных. В последнее десятилетие в России на фоне сексуальной революции, в сочетании с низкой санитарной культурой наблюдается всплеск заболеваемости ИМП ассоциированной с инфекциями передаваемыми половым путем среди молодого населения. Частота выявления ИМП среди населения значительно зависит от уровня его жизни, общей медицинской грамотности, доступности медицинских услуг и лекарственных средств.

Особое место в структуре урогенитальных инфекций занимает туберкулез мочевой системы, который стоит на первом месте среди внелегочных локализаций. В 2008 году в Сибири и на Дальнем Востоке среди 35442 заболевших туберкулезом изолированное поражение мочеполовой системы (без учета гинекологического туберкулеза) отмечалось у 217 больных, хотя генерализованные формы встречались во много раз чаще [1]. Следует отметить, что частота ошибок при диагностике и так-

тике ведения данной патологии по-прежнему остается высокой. Основные причины ошибок – отсутствие настороженности у врачей амбулаторного звена, незнание особенностей клинического течения, в связи с этим неправильная интерпретация как симптомов болезни, так и лабораторно-инструментальных исследований, патоморфоз клинических проявлений заболевания (отсутствие ярких, манифестных форм, неспецифичный характер течения) на фоне широкого использования антибактериальной терапии препаратами, обладающими туберкулоостатическим действием (фторхинолоны, рифампицин, стрептомицин, тетрациклины).

Именно эти причины заставили нас обратиться к изучению структуры поликлинического приема врача уролога, акцентируя особое внимание на инфекциях мочевыводящей системы.

Целью настоящего исследования было изучить структуру амбулаторного приема на примере урологического кабинета ГБУЗ НСО «Городская поликлиника №26» г.Новосибирска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и данных статистических талонов по урологическому профилю 3544 больных за 10 месяцев (2012-2013 гг.) на базе ГБУЗ НСО «Городская поликлиника №26», расположенной в Ленинском районе г.Новосибирска. Общая численность обслужи-

ваемого населения составляет 78113 человек. В учреждении работают 2 врача - уролога. Среднее количество пациентов на приеме – 24 человека.

Необходимо отметить, что в представленном исследовании анализ учета заболеваемости осуществлялся по доминирующему на момент обращения диагнозу. Сопутствующие урологические заболевания не включались в исследование. Таким образом, была отображена структура заболеваемости с учетом основной причины обращения пациента в поликлинику.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За 10 месяцев (2012-2013 гг.) работы урологического кабинета было зарегистрировано 3544 обращений пациентов. Среди них воспалительные заболевания мочеполовой системы (n=1519) – 42,9%; доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) (n=960) – 27,1%; мочекаменная болезнь (МКБ) (n=605) – 17,1%. Остальные нозологические формы (кисты почек, доброкачественные новообразования почек, нефроптоз и др.) занимали 12,9%. Схематично структура выявленных заболеваний представлена на рисунке 1.

Среди всех воспалительных заболеваний мочеполовой системы 60,9% (n=925) занимал хронический пиелонефрит, из которых в 3% случаев заболевание было впервые выявлено. Заболеваемость женщин хроническим пиелонефритом практически в четыре раза

превышает показатели у мужчин (79,7% и 20,3% соответственно). Если у лиц мужского пола отмечалось относительно равномерное распределение заболевания во всех возрастных категориях, то у женщин хронический пиелонефрит наиболее часто встречался в возрасте 20-30 лет (36,4%), а также у лиц старшего возраста (43%).

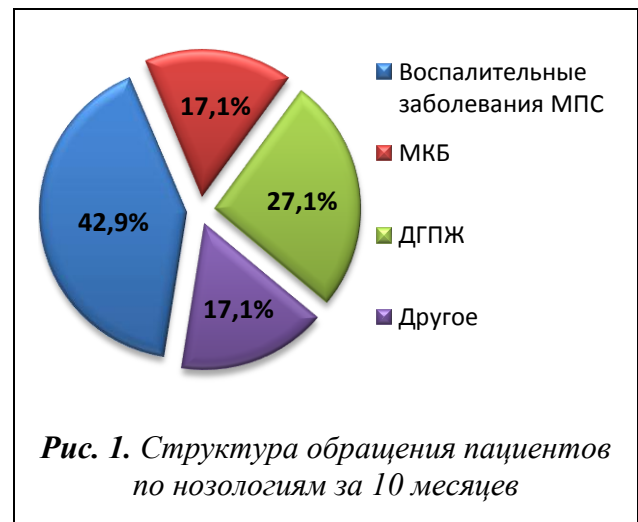


Рис. 1. Структура обращения пациентов по нозологиям за 10 месяцев

Острый пиелонефрит был зарегистрирован в 1,6% случаев (n=25). Из них 52% (n=13) приходились на женщин в возрасте от 20 до 39 лет, 12% (n=3) занимали мужчины 50-59 лет.

Циститы, с учетом анатомических особенностей строения уретры, характерны, главным образом, для лиц женского пола. В нашем исследовании острый цистит был диагностирован у 7,5% (n=114), хронический – 20,6% (n=313), из которых в 6,6% случаев заболевание было выявлено впервые. Наибольшая частота острого цистита отмечена в возрастных категориях 20-29 лет (n=47; 41,2%) и 30-39 лет (n=19; 16,7%). Хронический цистит наиболее часто выяв-

лялся у лиц старше 60 лет (n=144; 46%), а также в возрасте 20-29 лет (n= 65; 20,8%).

Острый и хронический простатиты (n=92) в структуре воспалительных заболеваний мочеполовой системы занимали 0,3% (n=4) и 5,8% (n=88) соответственно, из которых в 4,5% случаев заболевание было впервые выявлено. Острый простатит чаще всего диагностировался у молодых мужчин (75% у лиц моложе 40 лет). Хронический простатит был наиболее распространен в возрастных категориях младше 50-ти лет. Из них 36,4% (n=32) приходился на 20-29 лет, 25% (n=22) на 40-49 лет, а 23,9% (n=21) на 30-39-летний возраст.

Воспалительными заболеваниями полового члена, яичек, придатков яичек страдали 2,8% (n=43) пациентов. Орхит/эпидидимит диагностировался у лиц 20-59 лет примерно с одинаковой частотой (20-29-летние пациенты встречались в 26% (n=7), 30-39 – летние в 26% (n=7), 40-49 – летние в 22% (n=6), 50-59-летние в 26% (n=7) случаев). Баланопостит в основном был представлен возрастными группами 40-49 лет (n=5; 31,2%) и 60-69 лет (n=5; 31,2%). В 25% случаев диагноз установлен у лиц младше 20 лет.

В структуре невоспалительных заболеваний мочеполовой системы преобладали ДГПЖ и МКБ. ДГПЖ (n=960) занимала 27,1% , мочекаменная болезнь (n=605) 17,1% среди всех нозологий урологического профиля.

Заболеваемость МКБ (n=605) у женщин в 3 раза превышала показатели у мужчин (66,1% и 33,9% соответственно). Наиболее часто МКБ у женщин встречалась в возрасте 50-69 лет (n=160; 26,4%) и старше 70 лет (n=119; 19,7%). У мужчин пик заболевания был характерен для возрастных категорий 50-69 лет (n=90; 14,9%). В 13,3% случаев (n=81) МКБ диагностировалась в возрасте до 50 лет, а у пожилых людей старше 70 выявлялась в 5,6% случаев (n=34).

ДГПЖ преимущественно встречалась у мужчин старше 50 лет. Из них 56,2% (n=540) это лица старше 70 лет, а в 25% случаев (n=240) заболевание выявлялось в 60-69-летнем возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ амбулаторного приема за 10 месяцев работы в одном лечебном учреждении выявил явное преобладание воспалительных заболеваний мочеполовой системы, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и мочекаменной болезни. Поэтому, этой группе заболеваний должно быть уделено должное внимание при диспансеризации населения.

Надо думать, что анализ работы нескольких урологических приемов г.Новосибирска позволит выявить более достоверную картину урологической заболеваемости и позволит наметить конкретные меры профилактики.

— ✦ —

ЛИТЕРАТУРА

1. Кульчавеня, Е.В. Новые тенденции в эпидемической ситуации по туберкулезу мочеполовой системы / Е.В. Кульчавеня // Урология сегодня. – 2013. №3. – С.10.
2. Лопаткин, Н.А. Урология :учеб. для вузов / Н.А. Лопаткин, А.Г. Пугачев, О.И. Аполихин – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 520 с.

– ✦ –

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК: 616.61-002.27

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕФРОПАТИИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПРИЕМОМ РЕПЕШКА ОБЫКНОВЕННОГО (AGRIMONIA EUPATORIA)

Батюшин М.М.¹, Садовничая Н.А.¹, Руденко Л.И.¹, Повилайтите П.Э.²

¹Кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии №2,
Нефрологическое отделение

ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г.Ростов-на-Дону

²Ростовское областное патологоанатомическое бюро

Министерства здравоохранения Ростовской области, г.Ростов-на-Дону

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, тел. (863)2014423

Эл.почта: batjushin-m@rambler.ru, sadovnichaya@list.ru, nephr-roon@rambler.ru

В статье представлено описание клинического наблюдения развития токсического хронического тубулоинтерстициального нефрита вследствие длительного применения растительного препарата Репешка обыкновенного (Agrimonia Eupatoria). Токсические эффекты A.Eupatoria в большей степени связаны не со специфическими токсикантами, а с наличием в нем большого количества гликозидов кумарина и его метаболитами. Ранее в литературе описаний нефротоксического действия A.Eupatoria обыкновенного не приводилось. При проведении морфологического исследования были описаны признаки тубулопатии, характеризующейся резко выраженной гидropической дистрофией эпителия канальцев вплоть до вакуолизации, слабым диффузным и мелкоочаговым фиброзом интерстиция. Особое внимание в клинической картине на себя обращало прогрессирующее нарастание протеинурии, артериальной гипертензии на фоне снижения фильтрационной функции почек и канальцевой дисфункции.

Ключевые слова: токсическая нефропатия, Репешок обыкновенный, Agrimonia Eupatoria, кумарин, фитотоксины

CLINICAL CASE OF NEPHROPATHY CAUSED BY THE RECEPTION OF THE AGRIMONIA EUPATORIA

Batyushin M.M.¹, Sadovnichaya N.A.¹, Rudenko L.I.¹, Povilaitite P.E.²

¹Department of Internal Disease with Physiotherapy №2,
Department of Nephrology

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

²Rostov Regional Office for autopsy, Rostov-on-Don

The article describes the clinical observation of toxic chronic tubulointerstitial nephritis due to prolonged use of herbal drug Agrimonia Eupatoria. The toxic effects of A.Eupatoria more associated not with specific toxicants, and the presence of a large number of coumarin glycosides and its metabolites. Earlier in the literature descriptions of nephrotoxicity A.Eupatoria ordinary does not. In conducting the study of the morphological characteristics were described tubulopathy, characterized by a pronounced hydropic dystrophy tubular epithelium up to vacuolization, weak and small focal diffuse interstitial fibrosis. Special attention in the clinical picture itself drawn the progressive increase in proteinuria, hypertension due to lower filtration function of the kidney and renal tubular dysfunction.

Key words: toxic nephropathy, Agrimony ordinary, Agrimonia Eupatoria, coumarin, phytotoxins

За прошедшее десятилетие отмечен значительный рост популярности «нетрадиционной медицины». Это объясняется такими факторами, как неудовлетворенность методами и эффективностью ранее проводимого лечения, бесконтрольным использованием информации о неблагоприятных побочных действиях фармацевтических препаратов, ростом цен на фармацевтические лекарственные средства и низким уровнем общей культуры населения. В отношении использования сбора лекарственных растений в литературе имеются указания на ограничения их применения, так как их прием при определенных заболеваниях может вызывать нежелательные побочные эффекты. В Европе, США и Канаде постоянно увеличивается доля населения, регулярно использующего фитотерапевтические средства и биологически активные добавки, в странах Азии и Африки более 30% всех случаев острого почечного повреждения развивается как осложнение лечения растительными препаратами [1, 2]. По данным исследования импортированных патентованных азиатских аюрведических растительных продуктов в Калифорнии, было установлено, что 32% из них содержали не декларированные фармацевтические средства и тяжелые металлы (свинец, ртуть, кадмий, мышьяк). Среди не декларированных веществ наиболее часто встречаются: эфедрин, хлорфениламин, колхицин, метилтестостерон,

глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Сегодня в Европе зарегистрировано более 100 препаратов, содержащих растительные флавоноиды. Они обладают антиоксидантной активностью и применяются в основном в лечении нарушений периферического кровообращения.

Потенциальное значение этой проблемы чрезвычайно велико, в частности остается неясной степень взаимодействия фармацевтического препарата с травами и растительными продуктами [9, 10]. Неконтролируемый прием лекарственных трав может превышать потенциальный положительный эффект, особенно среди лиц с заболеваниями почек [11, 12, 13, 14], что связано с непосредственным воздействием растительных препаратов на клетки канальцев и их активной реабсорбцией с достижением высокой концентрации в мозговом слое. Результатом такого воздействия на почки является острое канальцевое повреждение, папиллярный некроз, острый и хронический интерстициальный нефрит, синдром Фанкони, нефролитиаз, артериальная гипертензия, рабдомиолиз [15, 16].

К фитотоксинам, обладающим прямым нефротропным действием относят аристокхолиевую кислоту, сапонины, метилсалицилат, флавоноиды, ореллин, алкалоиды эфедры, охратоксин [17]. На территории России наиболее часто с целью лечения и профилактики забо-

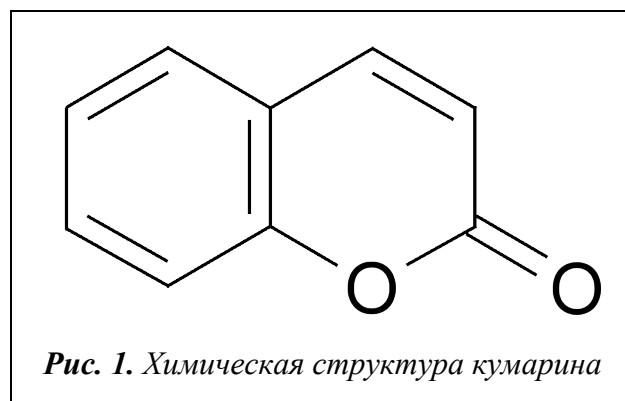
леваний почек применяются такие лекарственные травы как: пижма, барбарис, берёза, бессмертник песчаный, брусника, бузина, календула, кукуруза (рыльца), можжевельник, толокнянка, хвощ, шиповник, репешок обыкновенный (*Argimonia Eupatoria*), а также марена красильная грузинская (*Rubia tinctorum var. iberica*), дикорастущая трава.

Репешок обыкновенный (*Argimonia Eupatoria*) – многолетнее травянистое растение, широко распространенное в европейской части России, на территории Западной и Восточной Сибири, Дальнего Востока [18]. В народной и традиционной медицине все части растения применяются при широком спектре заболеваний в качестве желчегонного, противовоспалительного, антиаритмического, гипогликемического, антигельминтного, анальгетического, гемостатического, антигипертонического, антитоксического и антиканцерогенного средства. В европейских странах некоторые виды *Argimonia* являются официальными лекарственными растениями и используются в практической медицине как вяжущее, противовоспалительное средство [19]. При проведении биохимического анализа структуры растения в надземной части *A. Eupatoria* обнаружены вещества фенольной природы (флавоноиды, дубильные вещества, кумарины, изокумарины, оксикоричные кислоты), тритерпеноиды, эфирное масло, полисахариды

и др., а в подземных органах растения обнаружены медь, цинк, железо, ванадий, никель, хром, титан, марганец, стронций, цирконий, серебро [20].

Токсические эффекты *A. Eupatoria* в большей степени связаны не со специфическими токсикантами, а с наличием в нем большого количества гликозидов кумарина и его метаболитами. В 1994 г. на основании углубленного анализа токсикологических исследований экспертами Европейского Совета сделаны рекомендации о снижении допустимого уровня содержания кумарина в продуктах питания до 0,5 мг/кг вследствие его канцерогенного и мутагенного действия.

КУМАРИН (2-хроменон) имеет молекулярную массу 146,14 и представляет собой бесцветные кристаллы с запахом свежего сена и горьким вкусом (рисунок 1).



Сообщения о гепатотоксических эффектах для человека, развивающихся вследствие приема кумарин-содержащих лекарственных препаратов, часто противоречивые, вызвали значительный интерес исследователей к изуче-

нию его метаболизма и механизма токсического действия [20, 21].

Современные представления о метаболизме кумарина предполагают наличие двух основных путей трансформации данного соединения в организме млекопитающих. Первый этап трансформации кумарина реализуется по двум направлениям: в результате 7-гидроксилирования кумарина образуется малотоксичный 7-гидроксикумарин, элиминирующийся из организма млекопитающих с мочой; в процессе 3-гидроксилирования образуется 3-гидроксикумарин, промежуточным метаболитом в данном процессе является токсичный 3,4-эпоксид, подвергающийся дальнейшей трансформации с образованием о-гидроксибензилальдегида, окисляющегося до о-гидроксиэтанола и о-гидроксибензилуксусной кислоты. Рядом авторов было показано, что доминирование одного из двух направлений метаболизма кумарина в организме обуславливает межвидовые различия в проявлении гепатотоксических свойств данного соединения [22, 23]. Риск осложнений при приеме кумарина возрастает при сочетанном приеме НПВС, антикоагулянтов прямого и непрямого действия.

В экспериментальных работах [24, 25] установлено, что кумарин при однократном введении в больших дозах крысам вызывает центрилобуллярный некроз гепатоцитов. Это свидетельствует о том, что метаболизм кумарина

[3-*I4C*] в данном случае проходил с образованием более токсичных метаболитов. Исследования *in vitro* показали, что химически активные [3-*I4C*]-кумариновые метаболиты, образующиеся при участии цитохром *P450*-зависимых ферментов, способны ковалентно связывать микросомальные протеины [26]. Было сделано предположение, что токсическим метаболитом в данном случае может выступать 3,4-эпоксид.

Нами представлен случай нефротоксического действия алкалоидов кумарина и его метаболитов при употреблении отваров и настоев Репешка обыкновенного.

Пациентка А. 43 лет, поступила в нефрологическое отделение клиники РостГМУ с жалобами на легкую ноющую боль в поясничной области с обеих сторон, усиливающуюся при физической нагрузке, пастозность голеней и стоп, периодически повышающееся артериальное давление до 220/140 мм рт. ст., не связанное с психоэмоциональными и/или физическими нагрузками, сопровождающееся головной болью и головокружением. Из анамнеза известно, что в 1990 году в течение всего периода первой беременности выявлялась протеинурия до 3,3 г/л, не сопровождающаяся отеками и артериальной гипертензией, в течение 5 лет после родов протеинурия сохранялась на уровне 0,5-1,0 г/л. В 1995 г. впервые зарегистрирован высокий уровень артериального давления (АД) –

150/100 мм рт. ст. Антигипертензивную терапию не получала, однако с 1999 г. артериальная гипертензия приобрела злокачественный характер, с повышением уровня системного АД до 200/120 мм рт. ст., по поводу чего в 2000 году проходила обследование в стационаре, где был поставлен диагноз гипертонической болезни II стадии, 3 степени, риск 3 (высокий), тогда же была подобрана антигипертензивная терапия, позволявшая контролировать АД на уровне 130-150/80-90 мм рт. ст., но пациентка данные рекомендации не соблюдала, а самостоятельно приобрела фитопрепарат (Репешок обыкновенный), отвар и настои которого, принимала более полугода непрерывно по несколько раз в сутки. В 2001 году, во время прохождения планового медицинского осмотра выявлен нефросклероз справа, дальнейшего наблюдения и лечения не проходила. В 2008 году при выполнении ультразвукового исследования почек выявлен конкремент правой сморщенной почки, по данным реносцинтиграфии функция правой почки отсутствует.

Помимо приема фитопрепаратов постоянно использует дипиридамола в дозе 75 мг/сутки, эналаприл 10 мг/сутки с 2001 года, в 2011 году уровень протеинурии составил 0,044 г/л, уровень артериального давления до 240/140 мм ртутного столба.

По данным клинико-лабораторного обследования в нефрологическом отделении клиники РостГМУ со стороны

ОАК на себя обращали внимание ускорение СОЭ до 32 мм/час, признаки анемии легкой степени тяжести (эритроцитов $2,52 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 100 г/л), снижение количества тромбоцитов (75×10^3 /л), со стороны свертывающей системы крови по данным коагулограммы выявлены признаки гипокоагуляции, характеризующиеся снижением АПТВ до 20 сек., протромбиновое время 10 сек., МНО 0,5, тромбиновое время 6 сек., фибриноген 1,98 г/л, со стороны биохимических показателей крови отмечалась гиперхолестеринемия до 10,79 ммМ/л, гиперазотемия (креатинин крови 129 мкмМ/л, мочевины 14,9 ммМ/л), уровень АСТ достигал 68 Ед/л, АЛТ – 51 Ед/л. В ОАМ – протеинурия, характерная для нефритического синдрома (до 0,4 г/л). Снижение концентрационной функции почек, проявляющееся снижением СКФ до 45,5 мл/мин (по формуле MDRD), изостенурией (по данным пробы Фольгарда). Суточная протеинурия не превышала 0,495 г/сутки, по данным суточной экскреции солей с мочой отмечается высокая экскреция кальция до 9,73 ммМ/сутки, и мочевой кислоты до 9,13 ммМ/сутки. За все время наблюдения состояние пациентки оставалось стабильным, уровень АД в пределах 130-140/70-80 мм рт. ст., суточный диурез около 1500-1700 мл. По данным УЗИ почек отмечаются диффузные изменения паренхимы почек, уменьшение размеров, микролит правой почки.

Таким образом, клиническая картина болезни соответствовала аутоиммунному заболеванию почек, на что указывали наличие протеинурии, мочевого синдрома, характеризующийся микрогематурией, снижением азотвыделительной функции почек, наличием артериальной гипертензии, тем не менее, нельзя было исключить наличие хронического повреждения канальцевого эпителия, преимущественно в проксимальных отделах, с нарушением реабсорбции, без формирования клиники острого канальцевого некроза, что позволило заподозрить наличие специфического патологического процесса, связанного с токсическим влиянием метаболита кумарина на канальцевый эпителий почек. Следует также учесть наличие процесса нефросклероза в правой почке, вероятно, обусловленного мочекаменной болезнью в анамнезе.

Пациентке была выполнена пункционная нефробиопсия левой почки с последующим морфологическим исследованием биоптата с целью верификации патологического процесса и определения тактики терапии. В результате получены следующие данные.

Светооптически 1 из 9 клубочков склерозирован полностью, остальные гипертрофированы. В одном клубочке выраженная интракапиллярная гиперклеточность и пролиферация базальных мембран. Остальные клубочки не имеют признаков выраженных пролиферативных изменений, за исключением

сегментарного расширения парамезангиальных зон. Сегментарного склероза капиллярных пучков не наблюдается. В интерстиции слабый диффузный и мелкоочаговый фиброз. Резко выраженная гидропическая дистрофия эпителия канальцев вплоть до вакуолизации (рисунки 2, 3, 4).

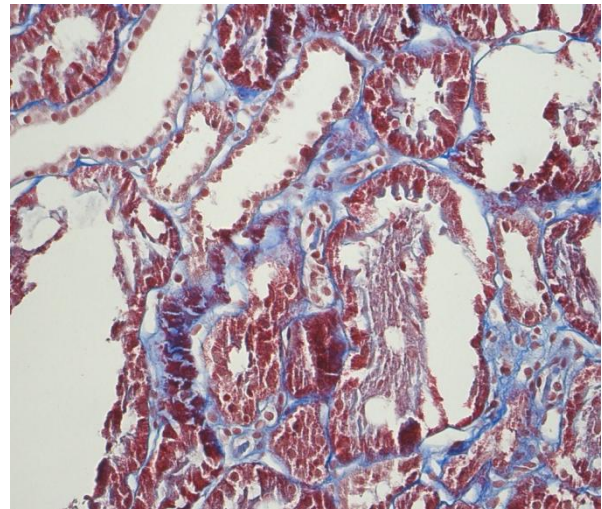


Рис. 2. X20 массон1 – резко выраженные дистрофические изменения эпителия канальцев, его слущивание

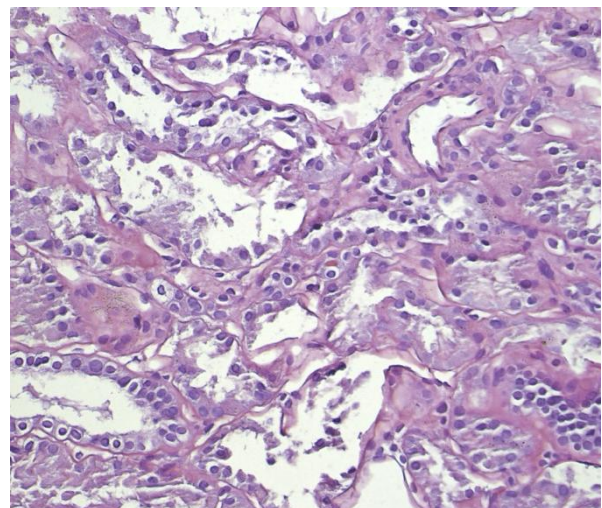


Рис. 3. X20 ШИК – резко выраженные повреждения эпителия канальцев – слущивание фрагментов цитоплазмы и целых клеток в просвет канальцев

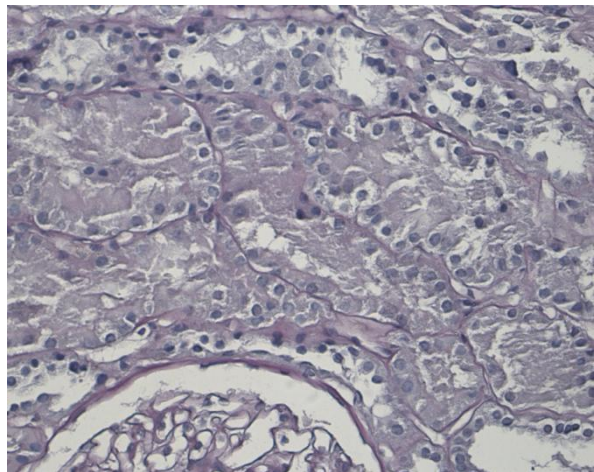


Рис. 4. X20 ШИК – расширение и гиперклеточность мезангиальных зон

Окраска на амилоид отрицательна. Иммуноморфологически: IgA в клубочках: отрицательно, в канальцах: отрицательно, IgG в клубочках: отрицательно, в канальцах: отрицательно, IgM в клубочках: единичное редкое пунктирное, в канальцах: единичные цилиндры, С3 комплимент: единичные зерна в клубочках и в капсуле, а также зернистое в стенках артериол, С1q комплимент: отрицательно. Каппа: отрицательно в клубочках, единичные очаги в интерстиции. Лямбда: отрицательно в клубочках, единичные очаги в интерстиции. Электронномикроскопически: толщина и структура базальных мембран в пределах нормы, депозитов не обнаружено. Имеются протяженные очаги распластывания малых отростков подоцитов, пролиферация мезангиальных клеток отсутствует. Результаты были интерпретированы как очаговое распластывание малых отростков подоцитов, а также тубулопатия неясного генеза.

Особое внимание в клинической картине на себя обращало постепенное нарастание протеинурии, артериальной гипертензии на фоне снижения фильтрационной функции почек и канальцевой дисфункции. Подобная двойственность клинических проявлений препятствовала пониманию сути патологического процесса в почках, и не позволяла в полной мере проводить медикаментозную терапию, отвечающую патогенетическим и этиологическим принципам. Указание в анамнезе на длительный прием фитопрепаратов позволило предположить токсическое воздействие метаболитов кумарина на функциональное состояние почек, однако в доступной литературе нет прямых указаний на прямое нефротоксическое действие кумарина. Исследователи ограничивают область токсических влияний кумарина и его метаболитов на функцию печени и гемостаза. Действительно, в рассматриваемом клиническом примере отмечаются как нарушения гемостаза, характеризующиеся гипокоагуляцией, так и печеночная дисфункция. Однако по данным нефробиопсии отмечаются признаки токсического процесса на уровне канальцев почки, характеризующегося резко выраженной гидропической дистрофией эпителия канальцев вплоть до вакуолизации, слабым диффузным и мелкоочаговым фиброзом интерстиция. Эти изменения соотносятся с изменениями клубочков, характеризующимися вы-

раженной интракапиллярной гиперклеточностью и пролиферацией базальных мембран, сегментарным расширением парамезангиальных зон, наличием очагов распластывания малых отростков подоцитов.

Таким образом, впервые в литературе описан случай прямого нефротоксического воздействия кумарина и его метаболитов. Повреждение канальцевого эпителия почек метаболитами кумарина обуславливается во многом изначальным повреждением гломерулярной базальной мембраны, а также дисмор-

физмом подоцитов, что обуславливает повышенную готовность канальцевого эпителия к повреждению на фоне усиления процессов реабсорбции в связи с дефектами гломерулярной базальной мембраны и подоцитов. В свою очередь, низкая молекулярная масса кумарина и его метаболитов позволяет свободно проникать через гломерулярный фильтр, что, в условиях повреждения базальной мембраны и подоцитов, приводит к критическому повышению его в первичной моче и обуславливает токсическое действие на уровне канальцев почки.

— ✦ —

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермоленко, В.М. Острая почечная недостаточность / В.М. Ермоленко, А.Ю. Николаев – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 400 с.
2. Angell, M. Alternative medicine – the risks of untested and unregulated remedies / M. Angell, J.P. Kassirer // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – V.339. – P.839-841.
3. Fugh-Berman, A. Herb-drug interactions / A. Fugh-Berman // *Lancet.* – 2000. – V.355. – P.134-138.
4. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Spone survey / D.W. Kaufman, J.P. Kelly, L. Rosenberg et al. // *JAMA.* – 2002. – V.287. – P.337-344.
5. Screening methods for drugs and heavy metals in Chinese patent medicines / A. Au, R. Ko, F. Boo et al. // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* – 2000. – V.5. – P.112-119.
6. Chopra, A. Ayurvedic medicine: core concept, therapeutic principles, and current relevance/ A. Chopra, V. Doiphode. // *Med. Clin. North. Am.* – 2002. – V.86. – P.75-89.
7. Ernst, E. Heavy metals in traditional Indian remedies / E. Ernst // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2002. – V.57. – P.891-896.
8. The use and safety of non-allopathic Indian medicines / N. Gogtay, H. Bhatt, S. Dalvi, N. Kshirsagar // *Drug Saf.* – 2002. – V.25. – P.1005-1019.
9. Indian herbal remedies for diabetes as a cause of lead poisoning / R.W. Keen, A.C. Deacon, H.T. Delves et al. // *Postgraduate Medical Journal.* – 1994. – V.70. – P.113-114.
10. Ko, R.J. Adulterants in Asian patent medicines / R.J. Ko // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – V.339. – P.847.

11. Arlt, V. Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review / V. Arlt, M. Stiborova, H. Schmeiser // *Mutagenesis*. – 2002. – V.17. – P.265-277.
12. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey / D.M. Eisenberg, R.B. Davis, S.L. Ettner et al. // *JAMA*. – 1998. – V.280. – P.1569-1575.
13. Ernst, E. Adulteration of Chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review / E. Ernst // *J. Intern. Med.* – 2002. – V.252. – P.107-113.
14. Foote, J. Medicinal herb use and the renal patient / J. Foote, B. Cohen // *J. of Renal Nutrition*. – 1998. – V.8. – P.40-42.
15. International Agency for Research on Cancer (IARC). Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. In *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans*. Lyon. France: IARC, 2002. – P.82.
16. Herbs and the kidney/ C. Isnard Bagnis, G. Deray, A. Baumelou et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – V.44. – №1. – P.1-11.
17. Morris L. Side-effects of coumarin / L. Morris, P.D. Welsby // *Postgrad. Med. J.* – 1995. – №71. – P.701-702.
18. *British Herbal Pharmacopoeia*. – 1996. – 212 p.
19. Advances in research on chemical constituents and pharmacological activities of *Agrimonia pilosa* / G. Hong, Y.H. Dai, P.X. Liu et al.// *Pharm. Care and Research*. – 2008. – V.8. – № 5. – P.362-366.
20. Карташова, Г.С. Содержание дубильных веществ в *Agrimonia pilosa* Ledeb. / Г.С. Карташова, И.В. Гравель, Е.Г. Таран // *Растительные ресурсы*. – 1991. – Т.27. – №1. – С.139-143.
21. Wei, Y. Isolation of hyperoside and luteolin-glucoside from *agrimonia pilosa* ledeb using stepwise elution by high-speed countercurrent chromatography / Y. Wei, Y. Ito // *J. of Liquid Chromatography and Related Technologies*. – 2007. – V.30. – №9-10. – P.1465–1473.
22. Separation and determination of flavonoids in *Agrimonia pilosa* Ledeb. by capillary electrophoresis with electrochemical detection / X. Xu, X. Qi, W. Wang, G. Chen // *J. of Separation Science*. – 2005. – V.28. – №7. – P.647-652.
23. Analysis of the volatile components of *Agrimonia Pilosa* Ledeb by gas chromatography-mass spectrometry / Y.W. Li, L.F. Huang, C. Liang et al. // *J. of Central South University (Science and Technology)*. – 2007. – V.38. – №3. – P. 502-506.
24. Фитохимическое исследование растений флоры Сибири / Д.Л. Макарова, В.В. Величко, Н.Е. Ким и др.// *Фармация*. – 2008. – №3. – С.19-22.
25. 500 важнейших лекарственных растений / В.К. Лавренов, Г.В. Лавренова. – М., 2003. – 510 с.
26. Comparative metabolism and kinetics of coumarin in mice and rats / S.L. Born, A.M. Api, R.A. Ford et al. // *Food Chem. Toxicol.* – 2003. – №41. – P.247-258.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

УДК: 616.61-006

ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ*Евсеев С.В., Гусев А.А.*

Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г.Ростов-на-Дону
 Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, тел. (863)2014448
 Эл.почта: gusev_rost@mail.ru

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 90-95% всех опухолевых поражений почки. В России в 2008 г. определено 17 563 новых случаев ПКР. При этом распространенные опухоли встречаются в 45,6% наблюдений. А метастатические формы все еще остаются значимой частью ПКР – 28-32%. В последнее десятилетие доля локализованных опухолей увеличилась до 55,4% и 5-летняя канцерспецифическая выживаемость при локальных формах ПКР составляет 86-98%. Однако, это не сопровождается значительным ростом общей выживаемости. И эта ситуация безусловно нуждается в анализе. Прежде всего, в оценке влияния хирургического лечения на выживаемость пациентов. Радикальная нефрэктомия по-прежнему остается золотым стандартом хирургического лечения ПКР, в том числе при лечении малых опухолей и производится более, чем в 80% случаев. Оценка влияния хирургии на почечную функцию необходима еще в связи с тем, что у 26% пациентов с локальными опухолями, здоровой противоположной почкой и нормальным предоперационным уровнем креатинина скорость клубочковой фильтрации (СКФ) меньше 60 мл/мин. Даже при исходном уровне СКФ от 60 до 90 мл/мин пациенты, подвергнутые радикальной нефрэктомии, имеют 58% риск снижения ее <60 мл/мин. У этой группы больных в 2 раза повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений и в 4,5 раза риск летального исхода. В течение трех лет после радикальной нефрэктомии у 21,6% пациентов отмечается прогрессия сердечно-сосудистых заболеваний и 6,0% больных умирает от осложнений, связанных с ними.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, радикальная нефрэктомия, резекция почки, скорость клубочковой фильтрации

VALUE ASSESSMENT OF RENAL FUNCTION IN RENAL CELL CARCINOMA*Evseev S. V., Gusev A. A.*

Department of Urology and Human Reproductive Health with a Course of Pediatric Urology-Andrology Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Renal cell carcinoma (RCC) accounts for 90-95% of all neoplastic lesions of the kidney. In Russia in 2008 defined 17 563 new cases of RCC. In this common tumor found in 45.6 % of cases. A metastatic forms are still a significant part of RCC – 28-32%. In the last decade the proportion of localized tumors increased to 55.4% and the 5-year cancer survival for local forms of RCC is 86-98%. However, it is not accompanied by a significant increase in overall survival. This situation is definitely needed in the analysis. First of all, to assess the impact of surgical treatment on survival. Radical nephrectomy remains the gold standard for surgical treatment of RCC, including the treatment of small tumors and produced more than 80% of cases. Assessing the impact of surgery on renal function is necessary also due to the fact that in 26% of patients with localized tumors, the opposite kidney healthy and normal preoperative serum creatinine glomerular filtration rate (GFR) less than 60 ml/min. Even at baseline GFR from 60 to 90 ml/min, patients subjected to radical nephrectomy have 58% risk reduction of its <60 ml/min. In this group of patients in the 2-fold increased risk of cardiovascular complications and 4.5 times the risk of death. Within three years after radical nephrectomy in 21.6% of patients have progression of cardiovascular disease and 6.0% of patients die from complications associated with them.

Key words: renal cell carcinoma, radical nephrectomy, partial nephrectomy, glomerular filtration rate

Первое описание опухоли почки по сообщению Carson W.J. [1] было сделано Konig G. в 1826 году, в своем обзоре он описал два случая «медуллярной саркомы» почки. В дальнейшем подробное описание опухоли почки было сделано Grawitz P. в 1883 году [2], который ввел термин *struma lipomatodes aberrata renis* для почечно-клеточного рака, но ошибочно считал, что эти опухоли происходят из надпочечников. Непочечное происхождение рака почки подтверждалось и другими учеными – Lubarch и Birch-Hirschfeld [3], которые в 1894 году ввели термин *hypernephroma*, встречающийся в литературе и по сегодняшний день.

В настоящее время почечно-клеточный рак (ПКР) остается значимой проблемой урологии, он составляет около 3% всех злокачественных опухолей у взрослых и примерно 85% первичных злокачественных опухолей почки [4]. В 2001 году в мире зарегистрировано 189,1 тыс. новых случаев ПКР (2,2% – среди злокачественных заболеваний у мужчин и 1,5% – у женщин) и 91,1 тыс. смертей [5].

По данным Greenlee R.T. [6] в 2000 году в США было зарегистрировано 31.200 новых случаев ПКР, что составляет более 2% всех злокачественных опухолей, и 11.900 больных ПКР умерло от прогрессии заболевания. Аналогичные показатели приводит Landis S.H. [7] в статистическом отчете 1999 года, отмечая, что заболеваемость раком поч-

ки составляет 8,7 новых случаев на 100.000 населения ежегодно в соотношении мужчины : женщины 3:2. По его же данным ежегодный прирост ПКР с 1970 года составляет 3-4%, а смертность от рака почки составляет более 40%, тогда как смертность от рака мочевого пузыря и рака простаты – 20%. Приблизительно 54.000 новых диагнозов ПКР ставятся ежегодно в Соединенных Штатах Америки, и 13.000 пациентов умирают от этой болезни [8]. В среднем, ежегодно выявляется около 12 новых случаев ПКР на 100.000 населения.

По данным Jacqmin D. (2001) [9] частота выявления рака почки в последние 10 лет возросла вследствие широкого внедрения методов визуализации. В Европе ежегодно регистрируется 20.000 новых случаев ПКР; у мужчин – в два раза чаще, чем у женщин. Однако в 1/3 наблюдений при первичном обращении уже диагностируются метастазы, а у 50% больных локализованным ПКР отмечается диссеминация опухолевого процесса после радикальной нефрэктомии.

По данным Аксель Е.М. [10] в 2003 году в России выявлено 15 тыс. больных со злокачественными образованиями почки, их доля среди всех злокачественных новообразований составила 3,9% у мужчин и 2,7% у женщин. Заболеваемость в среднем по России – 10,2% у мужчин и 5,2% у женщин. Прирост абсолютного числа заболе-

ших с 1993 по 2003 гг. составил 55%. Ежегодно от рака почки в России умирает 7,9 тыс. больных. В структуре умерших от злокачественных новообразований на долю ПКР приходится 2,7%. Показатели смертности в среднем по России составляют 5,9% и 2,2% соответственно у мужчин и женщин.

Вместе с повышением заболеваемости ПКР отмечается тенденция увеличения локализованных форм ПКР, как результат более ранней диагностики. По данным Chow W. H. (1999) [11] и Pantuck A. J. (2001) [12] количество локализованных форм ПКР за последние 20 лет выросло на 4-6%. Аляев Ю.Г. (2005) [13] пишет, что за последние 10 лет число больных раком почки, ограниченным в пределах фасции Герота (pT1a - pT3a) составило 93,8%. По мнению Jayson M. (1998) [14] это связано с увеличением количества, выявляемых с помощью ультрасонографии, КТ и МРТ, бессимптомных (инцидентальных) опухолей почек, которые в настоящее время составляют в общей когорте раков почки до 60%. Тогда как в 70-х и в начале 80-х годов прошлого века бессимптомные раки почки составляли не более 10% [15].

Однако количество местнораспространенных форм ПКР, включая метастатическое поражение регионарных лимфоузлов и отдаленные метастазы, также увеличивается во всех возрастных, половых и расовых категориях [16]. По данным литературы соотношение полов

(мужчины : женщины – 3:2), возрастная категория (40-70 лет) больных ПКР с течением времени не меняются [8, 17].

В 2006 в странах ЕС было зарегистрировано 27.326 летальных исходов от почечно-клеточного рака, это приблизительно 2,2% всех летальных исходов от рака (16.798 мужчин и 10.528 женщин). Смертность от почечно-клеточного рака в Странах-членах Европейского Союза увеличивалась до конца 1980-ых / ранних 1990-ых. После этого уровни стабилизировались или уменьшились [18]. Смертность снизилась от 4.8 на 100.000 в 1990-1994 гг. к 4.1 в 2000-2004 гг. у мужчин, и от 2.1 до 1.8 на 100.000 у женщин [18]. Снижение смертности было более значимо у мужчин. Эта благоприятная тенденция снижения смертности в пределах ЕС, частично может быть объяснена улучшением диагностики, и возрастающим количеством почечных масс малого размера.

В США смертность пациентов с почечно-клеточным раком увеличилась от 1.5 на 100.000 в 1983 г. до 6.5 на 100.000 в 2002 г. [19] Это увеличение могло бы быть, по крайней мере, частично объяснено тем фактом, что опухоли малого размера более успешно лечатся, и 5-летние уровни выживания улучшились для пациентов с почечно-клеточным раком с 56.4% (1983-1987 гг.) к 68.9% (1998-2002 гг.) [20]. С начала 2000-ых годов уровни смертности выравнивались и немного снизились к 2006 году, подобная тенденция присут-

ствуется и в Европе, где уровни уменьшались в большинстве стран [18].

Перспективными исследованиями последнего десятилетия определено, что хронические заболевания почек (ХЗП) распространены в большей степени, чем это оценивалось раньше. В настоящее время ХЗП, приводящие к снижению скорости клубочковой фильтрации, признаны основным независимым фактором смертности. Сочетание почечно-клеточного рака с ХЗП подтверждается большинством морфологических исследований. У 26% больных с ПКР в начальных стадиях (T1), нормальным уровнем креатинина и неизменной контрлатеральной почкой, отмечается снижение СКФ меньше 60 мл/мин [21]. Снижение СКФ коррелирует с плохим прогнозом у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Больные с уровнем СКФ <60 мл/мин имеют в 2,1 раза повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений и 4,5 раза повышенный риск летального исхода [22]. Золотым стандартом лечения ПКР остаются хирургические способы удаления опухоли: радикальная нефрэктомия и резекция почки. Оба хирургических метода связаны с удалением не только очага патологии, но и с удалением функционирующей почечной ткани. Количество удаляемой почечной ткани особенно значимо при выполнении радикальной нефрэктомии. В связи с чем, у 58% пациентов с ПКР и исходным уровнем СКФ от 60 до

90 мл/мин после удаления почки определяется снижение СКФ ниже 60 мл/мин. Тогда как при выполнении резекции почки риск аналогичного снижения СКФ существует только у 15% пациентов [23]. Несмотря на это, радикальная нефрэктомия является самым распространенным типом операции во всем мире и составляет 80% среди всех хирургических способов лечения ПКР. Что связано, как с объективными, так и некоторыми субъективными факторами, такими как отсутствие достоверных дооперационных факторов прогноза развития почечной недостаточности на фоне снижения СКФ, отсутствии критериев оценки резервной функции остающейся единственной почки.

Наиболее распространенные факторы риска ХЗП – это диабет, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, генетическая предрасположенность, и возраст свыше 60 лет [24]. Главное патогенное действие ХЗП – прогрессия в почечную недостаточность, развитие нарушений почечных функций, которые увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний.

В статье James M.T. et al, 2009 «ХЗП и риск госпитализации и смерти от пневмонии» [25], автор показывает прочную взаимосвязь между снижением почечной функцией (оценивалась скорость клубочковой фильтрации) и риском госпитализации с пневмонией и последующей смертностью. Пневмония – это значимое осложнение ХЗП,

так как она распространена, показывает прочную взаимосвязь с ХЗП, профилактируется вакцинацией и поддается лечению.

James M.T. et al. цитируют предыдущие доклады, в которых говорится, что меньше чем 50% пациентов с ХЗП получают противогриппозную прививку, показывая, что уровень внимания, который уделяют профилактике пневмонии, не достаточно высок. Авторы выполнили внушительную работу по показу абсолютного и относительного риска. Количество обследованных 252.516 человек, в том числе 4.253 впервые госпитализированных с пневмонией, является достаточно многочисленным, чтобы позволить детализировано расслоить по возрасту и СКФ. Главная стратегия моделирования основывается на относительных рисках и соответственно указывает, что относительный риск снижается с возрастом. Однако авторы также указывают, что абсолютный риск госпитализации с пневмонией резко увеличивается с возрастом. Они делают вывод, что «повышенный относительный риск пневмонии при сниженном СКФ был более явным у молодых пациентов» и что, «тем не менее, абсолютные приросты риска со сниженным СКФ были самыми высокими у пожилых пациентов, и таким образом, вмешательства, с целью профилактики и лечения пневмонии, как ожидается, окажут свое самое большое влияние в этом возрастном слое населения».

Тенденции уравнивания высокого абсолютного риска, и низкого относительного риска у пожилых людей замечены в большинстве условий, связанных с возрастом. Они усложняют интерпретацию, но достойны внимания каждый раз, так как высокие относительные риски имеют тенденцию быть более значимыми и более понятными, но изменение относительных рисков в подгруппах высокого риска часто приводят к самому высокому относительному риску и возможности для профилактики [26].

Это исследование риска пневмонии наглядно, и следовательно, должно интерпретироваться внимательно. Использование одной лаборатории с информацией о калибровке креатинина – редкий случай для исследований такого масштаба, где часто использование нескольких лабораторий и неточная калибровка в течение долгого времени ограничивают интерпретацию абсолютного уровня СКФ. Авторы также проводят много полезных анализов чувствительности, уверяя нас, что показатели не зависят ни от исходного уровня, ни от изменяющийся во времени используемой меры СКФ, ни от посещений отделения неотложной помощи с пневмонией, которые не приводят к госпитализации. Авторы не смешивают всех пациентов с СКФ, больше чем $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ в единственную группу. Вместо этого они определяют, что пневмония, как многие другие ос-

ложнения, имеет высокий риск среди пациентов с очень низким сывороточным креатинином и, следовательно, высокой СКФ. В этой статье используется группа с СКФ выше 105 mL/min/1.73 m², чтобы исследовать риск, связанный с высокой СКФ, и находят существенно повышенный риск во всех возрастных группах. Выделение этой группы от контрольной группы (60-104 mL/min/1.73 m²) важно, чтобы избежать неуместного повышения исходного риска этой контрольной группы, которая тогда затеняет повышение риска в умеренно сниженной CRA, ниже 60 mL/min/1.73 m².

ХЗП обычно асимптоматичны до своих поздних стадий, таким образом большинство пациентов с ХЗП выявляются только незадолго до начала симптоматической почечной недоста-

точности, когда остается мало возможностей предотвратить неблагоприятные результаты [27].

Определение ХЗП установленное National Kidney Foundation:

1. Почечные нарушения в течение 3-х и более месяцев, вызванные структурными или функциональными отклонениями почки, с или без снижения СКФ, проявляющиеся также:

- А. Патологическими отклонениями;
- Б. Маркерами почечных нарушений, включающие отклонения в составе крови или мочи, или отклонения на визуальных тестах.

2. СКФ <60 mL/min/1.73 m² в течение 3-х и более месяцев, с или без почечных нарушений.

Стадии ХЗП, установленные National Kidney Foundation, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Стадии хронических заболеваний почек

Стадия	Описание	СКФ
1	Почечные нарушения с СКФ выше 90	>90
2	Почечные нарушения со средним снижением СКФ	60-89
3	Умеренно сниженная СКФ	30-59
4	Серьезно сниженная СКФ	15-29
5	Почечная недостаточность	<15 (или диализ)

В большинстве случаев ХЗП можно выявить 2 простыми исследованиями: анализ мочи на протеинурию и анализ крови, чтобы оценить скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Для расчета СКФ предложено мно-

жество формул. Однако в основном сейчас используется 3 из них.

1. Cockcroft-Gault:

$$СКФ = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес}}{72 \times \text{Scr}} [\times 0,85 \text{ для женщин}]$$

где Scr – сывороточный креатинин

2. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD):

$$CK\Phi = 170 \times \left[Scr, \frac{mg}{dl} \right]^{-0,999} \times [возраст]^{-0,176}$$

[×0,762 для женщин]
[×1,18 для негритянской расы]

3. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI):

1. Формула для женщин белых или других рас:

если $Scr \leq 0,7$:

$$CK\Phi = 144 \times \left(\frac{Scr}{0,7} \right)^{-0,329} \times 0,993^{возраст}$$

если $Scr > 0,7$:

$$CK\Phi = 144 \times \left(\frac{Scr}{0,7} \right)^{-1,209} \times 0,993^{возраст}$$

2. Формула для мужчин белых или других рас:

если $Scr \leq 0,9$:

$$CK\Phi = 141 \times \left(\frac{Scr}{0,9} \right)^{-0,411} \times 0,993^{возраст}$$

если $Scr > 0,9$:

$$CK\Phi = 144 \times \left(\frac{Scr}{0,9} \right)^{-1,209} \times 0,993^{возраст}$$

3. Формула для женщин негритянской расы:

если $Scr \leq 0,7$:

$$CK\Phi = 166 \times \left(\frac{Scr}{0,7} \right)^{-0,329} \times 0,993^{возраст}$$

если $Scr > 0,7$:

$$CK\Phi = 166 \times \left(\frac{Scr}{0,7} \right)^{-1,209} \times 0,993^{возраст}$$

4. Формула для мужчин негритянской расы:

если $Scr \leq 0,9$:

$$CK\Phi = 163 \times \left(\frac{Scr}{0,9} \right)^{-0,411} \times 0,993^{возраст}$$

если $Scr > 0,9$:

$$CK\Phi = 163 \times \left(\frac{Scr}{0,9} \right)^{-1,209} \times 0,993^{возраст}$$

Сывороточный креатинин в Соединенных Штатах определяют, чаще чем 281 миллионов раз ежегодно (предположение основано на 191 354 358 тестах креатинина, зафиксированных в 1996 г., и принятие ежегодного темпа роста в 3%) [28], также недавние отчеты показывают, что больше чем 70% лабораторий теперь используют MDRD уравнение [29]. В 2009 г., Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) создало и утвердило новое уравнение, уравнение креатинина CKD-EPI, которое использует те же самые переменные как в уравнении MDRD, но более точно [24].

Другие критерии также важны в клинической практике и здравоохранении, включая обнаружение болезни, предсказание прогноза, и последующей терапии. В American Journal of Kidney Diseases есть 2 статьи в которых сравнивают уравнение CKD-EPI с уравнением MDRD и уравнением Кокрофта-Гольта для того, чтобы оценить распространенность ХЗП [30, 31]. Краткое изложение статей представлено в таблице 2.

Таблица 2. Сравнение уравнений СКД-EPI, MDRD, Кокрофта-Гольта

	Cockcroft-Gault	MDRD	СКД-EPI
Год публикации	1973	1999	2009
Единицы измерения	mL/min	mL/min/1.73 m ²	mL/min/1.73 m ²
Входящие переменные:			
Креатинин	Да	Да	Да
Возраст	Да	Да	Да
Пол	Нет (коэффициент добавлен позднее)	Да	Да
Раса	Нет	Негритянская, белые и остальные (Китайский и японский коэффициенты добавлены позднее)	Негритянская, белые и остальные (японский коэффициент добавлен позднее)
Вес	Да	Нет	Нет
Стандартизация пробы креатинина	Нет (не может быть стандартизирован)	Да (2006)	Да

Определение почечной функции критически важно для пациентов, которые подвергнутся радикальной нефрэктомии, по причине, того что у многих из них, до оперативного вмешательства, уже есть некоторые нарушения почечной функции, и у них есть риск развития ХЗП после хирургии [32].

Радикальная нефрэктомия снижает почечную функцию в основном за счет сокращения числа функционирующих нефронов, но функция в контралатеральной почке может быть улучшена компенсационной гипертрофией, и/или снижена за счет гипоперфузии и гиперфильтрационного повреждения [33].

Почечная функция после нефронсохраняющей хирургии лучше, чем после нефрэктомии, но отрицательно на нее воздействуют несколько факторов, включая дооперационную почечную

дисфункцию и повреждения вызываемые ишемией [34].

Недавние наблюдения предполагают, что радикальная нефрэктомия для почечных опухолей, размером 4 см или менее, значительно увеличивают риск почечной недостаточности по сравнению с резекцией почки [35, 36]. Поскольку почечная недостаточность связана с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, было предположено, что радикальная нефрэктомия может сократить общую выживаемость у пациентов с маленькими опухолями почек [35].

Увеличение случаев выявления опухолей почки было отражено увеличением числа операций, выполняемых с целью удаления этих опухолей [37]. Однако, неожиданностью стало продолжающееся увеличение смертности этих

пациентов после радикальных нефрэктомий [37]. Предполагая, что полное хирургическое удаление малых локализованных опухолей почки, является лечебным, смертность пациентов с малыми опухолями почки должна снижаться, а не расти. Эта на вид парадоксальная тенденция привлекла внимание к значению сочетаний условий и конкурирующим причинам смертности у пациентов подвергнутых хирургическому лечению опухолей почки, и это выдвинуло на первый план потребность переоценить эффекты лечения таких опухолей [37]. Механизм, которым хирургия может неблагоприятно повлиять на неонкоспецифическую выживаемость – это развитие ХЗП. ХЗП связаны не только с почечной недостаточностью, но также и с сердечно-сосудистыми заболеваниями и преждевременной смертью [38].

Хотя радикальная нефрэктомия – известный фактор риска ХЗП у пациентов с опухолями почки [35], она продолжает быть наиболее распространенной процедурой, выполняемой у пациентов с малыми опухолями почки в Соединенных Штатах, и за границей [39]. Широкое использование радикальной нефрэктомии может привести к сверхлечению многих из этих опухолей, способствуя росту общей смертности этих пациентов, особенно людей с малыми опухолями, которые вряд ли умрут от почечного рака [32]. В статье «Прогностические факторы для ХЗП после Хи-

рургии у пациентов с малыми опухолями почек» Hwang Gyun Jeon et al. (2009) [40] сравнивают почечные функции после радикальной нефрэктомии и резекции.

Они говорят о том, что у нефронсохраняющей хирургии по сравнению с радикальной нефрэктомией эквивалентные онкологические результаты, и для малых опухолей почек подход к хирургическому лечению изменился от радикальной нефрэктомии к резекции почки.

Однако, большинство случайно обнаруженных опухолей почек в Соединенных Штатах Америки и Европе подвергаются лечению открытой или лапароскопической радикальной нефрэктомией. Анализ Nationwide Inpatient Sample [41] показал, что 7.5% из 66.621 случаев рака почек между 1988 и 2002 гг. в Соединенных Штатах подвергались лечению в объеме резекции почки.

Данные Hospital Episode Statistics database of the Department of Health в Англии показывают, что только 3.3% из 17.308 пациентов между 1995 и 2002 гг. выполнили резекцию почки. [39].

По данным Lau W.K. et al. [36] после радикальной нефрэктомии постоперационная почечная функция была хуже чем после резекции почки и 10-летний совокупный уровень ХПН был выше (22,4% против 11,6%, $p=0,01$). McKiernan J., Simmons R., Katz J. (2002) [42] также показали, что пациенты, подвер-

гающиеся радикальной нефрэктомии, имели больший риск развития ХПН, чем подобная когорта пациентов, подвергающихся резекции почки, когда дооперационные факторы риска ХПН контролировали одномерным анализом. Sorbellini M., Kattan M.W., Snyder M.E. (2006) [43] ввели номограмму для того, чтобы предсказать ХПН среди пациентов, подвергающихся резекции почки или радикальной нефрэктомии.

В исследовании Hwang Gyun Jeon (2009) [40], использовалась формула MDRD, чтобы оценить СКФ. Среди пациентов у 10,6% была СКФ ниже $60 \text{ mL}/\text{min}1.73 \text{ m}^2$ до хирургии, которая подобна 11% ожидаемым в когорте взрослых пациентов [24]. Эта распространенность была намного ниже, чем уровень ранее сообщаемый в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [35] (26%) и в исследовании Лукаса (27%) [44]. Несоответствия, возможно, произошли из-за различий в возрасте пациентов; возраст пациентов в когорте Hwang Gyun Jeon был приблизительно на 10 лет меньше, чем в двух вышеупомянутых исследованиях.

Уровень СКФ в исследовании Hwang Gyun Jeon был выше, чем в предыдущих исследованиях. В его исследовании, у 86 (66,7%) из 129 и 11 (11,5%) из 96 пациентов, кто подвергся радикальной нефрэктомии, или резекции почки развивались ХЗП. Однако, ими был обнаружен подобный уровень ХЗП в нескольких статьях, в которых использо-

вали формулу MDRD для опухолей менее 4 см.

Известно, что дооперационная почечная функция, возраст, пол, гипертония, и протеинурия в дополнение к типу операции являются прогнозирующими факторами для развития постоперационной почечной недостаточности. Результат этого исследования показывает, что возраст, дооперационная СКФ, и тип операции были связаны с ХЗП ($p=0,001$). Это объяснили так: с повышением возраста, нефроны атрофируются и клубочковая фильтрация снижается [45].

В дополнение к ранее выявленным прогнозирующим факторам, диабет был независимым фактором риска для ХЗП в исследовании Hwang Gyun Jeon. Диабет не выделялся, как риск развития ХЗП в предыдущих докладах [35, 46].

В исследовании Hwang Gyun Jeon [40], больше чем у половины пациентов (60%, 12 из 20) с диабетом развивались ХЗП после хирургии, и большинство из них (83%, 10 из 12) подверглись радикальной нефрэктомии. Это первое сообщение, показывающее ассоциацию диабета с развитием ХЗП в этой группе пациентов.

Исследование Yoshito Tsushima et al. (1999) [47] описанное в статье «Определение СКФ на единицу почечного объема используя компьютерную томографию» показало, что функциональная КТ может обеспечить достоверную информацию о почечной функции, так же,

как и важная морфологическая информация. Для измерения необходимо 1 динамическое исследование КТ с небольшим количеством (20 мл) неионного контрастного материала и без забора крови. Почечная функция была точно измерена в их исследовании, с существенно более высоким корреляционным коэффициентом, чем при использовании метода ядерной медицины. Используя низкую дозу неионного контрастного вещества Yoshito Tsushima et al. избежали небольшой недооценки клиренса креатинина, которая наблюдалась в предыдущем исследовании [47].

Неинвазивное определение почечной функции с помощью КТ, которая широко доступна, может быть полезным в нескольких ситуациях, включая онкологическое обследование КТ, при котором определение СКФ часто необходимо для того, чтобы определить дозы почечного выделения химиотерапевтических агентов. Большинство таких пациентов подвергнутся КТ для стадирования и других целей, и одновременное определение СКФ будет экономически выгодно и удобно для пациента. Это также обеспечило бы функциональной и анатомической информацией в случаях гидронефроза, мочекаменной болезни, почечных опухолях и мальформациях, которые часто подвергаются предоперационной ангиографии [48].

Yoshito Tsushima et al. (1999) [47] полагают, что их метод предоставляет больше преимуществ, по сравнению

с другими методами КТ. Рассматривая относительную почечную функцию, Frennby et al. ранее получили измерение СКФ с помощью вычислений, основанных на накоплении неионного контрастного вещества в почках на КТ между 1 и 4 минутами после внутривенной инъекции, и сравнивая это с результатом ренографии использованием ^{99m}Tc -ДТРА [49]. Коэффициент корреляции между этими 2 методами был высок, и они пришли к выводу, что СКФ может быть определена обычной КТ. Их метод прост, но имеет некоторые ограничения. Они предполагают, что все контрастные вещества в почках в это время фильтрованы, хотя существенное их количество будет находиться внутри сосудов. Эта ошибка может вызвать ложную недооценку различий СКФ между почками. Относительно большая доза контрастного вещества (50 мл. *iohexol* 300 mg. I/ml.) была использована в их исследовании. В исследовании Yoshito Tsushima используется малое (20 мл) количество неионного контрастного вещества.

Для измерения абсолютной почечной функции используется йодсодержащие контрастные вещества как заместители инулина, которые были использованы несколькими исследователями. Измерение клиренса контраста плазмы и почки показывает превосходное соответствие СКФ с инулином [50], который, был точной альтернативой клиренса креатинина для измерения СКФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проанализировав литературу, можно сделать выводы, что несмотря на раннее диагностирование и своевременное оперативное лечение ПКР, снижение почечной функции в послеоперационном периоде и свя-

занный с этим высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений влияют на общую выживаемость, которая остается достаточно низкой, несмотря на достигнутое в последние годы повышение канцерспецифической выживаемости больных с ПКР.

— ✦ —

ЛИТЕРАТУРА

1. Carson, W.J.: Tumors of the kidney: Histologic study / W.J Carson // *Trans Sec Urol AMA* – 1928.– P.114.
2. Grawitz, P.: Die sogenannten Lipome der Niere / P. Grawitz // *Virchows Arch.* – 1883. – V.93. – P.39.
3. Birch-Hirschfeld, F.V. Zentralbl Krankh Horn Sex Org / F.V. Birch-Hirschfeld, A. Doederlein. – 1894 – Vol.3
4. Танаго, Э. «Урология по Дональду Смиту» / Э. Танаго, Д. Маканинич // М.,изд. Практика, 2005. – с.372-388.
5. Ferlay, J. Globocan 2000 / J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani, M. Parkin // *IARC Press. Lyon.* – 2001. – P.124.
6. Greenlee, R. T. Cancer statistics, 2000. CA / R.T. Greenlee, T. Murray, S. Bolden et al // *Cancer J Clin.* – 2000. – Vol.50. – P.7.
7. Landis, S.H. Cancer statistics: 1999 / S.H. Landis, T. Murray, S. Bolden, P.A. Wingo // *CA Cancer J Clin.* – 1999. – Vol.49 – P.8–31.
8. Jemal, A. Cancer statistics, 2009 / A. Jemal, R.C. Tiwari, T. Murray et al. // *CA Cancer J Clin.* – 2009. – Vol.54. – P.8.
9. Jacqmin, D. Renal cancer / D. Jacqmin, H. van Poppel, Z. Kirkali, G. Micichisch // *Eur Urol.* – 2001. – Vol.39. – P.361-369.
10. Аксель, Е.А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. / Е.А. Аксель // *Онкоурология.* – 2005. – №1. – С.6-9.
11. Chow, W.H. Rising incidence of renal cell cancer in the United States / W.H. Chow, S.S. Devesa, J.L. Warren, J.F. Fraumeni // *JAMA.* – 1999. – Vol.281. – P.1628-3111.
12. Pantuck, The changing natural history of renal cell carcinoma / A.J. Pantuck, A. Zisman, A.S. Belldegrun // *J Urol.* – 2001. – Vol.166. – P.1611.
13. Аляев, Ю.Г. Локализованный и местно-распространенный рак почки: нефрэктомия или резекция? / Ю.Г. Аляев, А.А. Крапивин // *Онкоурология* – 2005. – №1. – С.10-15.
14. Jayson, M. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma / M. Jayson, H. Sanders // *Urology.* – 1998. – Vol.51. P.203.

15. Konnak, J. W. Renal cell carcinoma as an incidental finding / J.W. Konnak, H.B. Grossman // *J Urol.* – 1985. – Vol.134. – P.1094.
16. Natural history of renal masses followed expectantly / W. Kassouf, A.G. Aprikian, M. Laplante, S. Tanguay // *J Urol.* – 2004. – Vol.171. – P.111-113.
17. Аль-Шукри, С.Х. Опухоли моче-половых органов / С.Х. Аль-Шукри, В.Н. Ткачук // С-Пб., 2000. – С.17-45.
18. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe / F. Levi, J. Ferlay, C. Galeone et al. // *BJU Int.* – 2008. – Vol.101(8). – P.949–958.
19. Global increase in kidney cancer incidence / A. Mathew, S.S. Devesa et al. // *Eur J Cancer Prev.* – 2002. – Vol.11(2). – P.171-178.
20. Chow, W.H. Re: rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect / W.H. Chow, W.M. Linehan, S.S. Devesa // *J Natl Cancer Inst.* – 2007. – 99. – P.569–570; author reply P.570-571.
21. Novick, A.C. Guideline for Management of the Clinical Stage 1 Renal Mass / A.C. Novick, S.C. Campbell // 2009.
22. Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease / N.H. Lopes, F. da Silva Paulitsch et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – Vol.137(6). – P.1443-1449.
23. Kim, H.L. Estimation and prediction of renal function in patients with renal tumor / H.L. Kim, S. K. Shah, W. Tan // *J Urol* – 2009. – Vol.181. – P.2451-2461.
24. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid et al. // *Ann Intern Med.* – 2009. – Vol.150(9). – P.604-612.
25. CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia / M.T. James, H. Quan, M. Tonelli et al // *Am J Kidney Dis* – 2009. – Vol.54. – P.24-32.
26. Stamler, J. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data / J. Stamler, R. Stamler, J.D. Neaton // *Arch Intern Med* – 1993. – Vol.153. – P.598-615.
27. The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality / K.S. Kinchen, J. Sadler, N. Fink et al // *Ann Intern Med* – 2002. – Vol.137. – P.479-486.
28. National Inventory of Clinical Laboratory Testing Services (NICLTS). Development and test distribution for 1996 / S.J. Steindel, W.J. Rauch, M.K. Simon, J. Handsfield // *Arch Pathol Lab Med.* – 2000. – Vol.124(8). – P.1201-1208.
29. Miller, WG. Reporting estimated GFR: a laboratory perspective / W.G. Miller WG. // *Am J Kidney Dis.* – 2008. – Vol.52(4). – P.645-648.
30. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / K. Matsushita, E. Selvin, L.D. Bash et al. // *Am J Kidney Dis.* – 2010. – Vol.55. – P.648-659.

- 31 Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study / S.L. White, K.R. Polkinghorne, R.C. Atkins, S.J. Chadban // *Am J Kidney Dis.* – 2010. – Vol.55. – P.660-670.
32. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors - is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? / W.C. Huang, E.B. Elkin, A.S. Levey et al. // *J Urol* – 2009. – Vol.181. – P.55.
33. Renal function assessment in the era of CKD: renewed emphasis on renal function centered patient care / B.R. Lane, E.D. Poggio, B.R. Herts et al. // *J Urol* – 2009. – Vol.182. – P.435.
34. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy / B.R. Lane, D.C. Babineau, E.D. Poggio et al. // *J Urol* – 2008. – Vol.180. – P.2363.
35. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study / W.C. Huang, A.S. Levey, A.M. Serio et al. // *Lancet Oncol* – 2006. – Vol.7. - P.735.
36. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney / W.K. Lau, M.L. Blute, A.L. Weaver et al. // *Mayo Clin Proc* – 2000. – Vol.75. – P.1236.
37. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect / J.M. Hollingsworth, D.C. Miller, S. Daignault et al. // *J Natl Cancer Inst* – 2006. – Vol.98. – P.1331.
38. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A.S. Go, G.M. Chertow, D. Fan et al. // *N Engl J Med* – 2004. – Vol.351/ – P.1296.
39. National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a case of underutilization? / B.K. Hollenbeck, D.A. Taub, D.C. Miller et al. // *Urology* – 2006. – Vol.67. – P.254.
40. Prognostic Factors for Chronic Kidney Disease After Curative Surgery in Patients With Small Renal Tumors / G.J. Hwang, G.J. In, W.L. Jeong et al. // *UROLOGY* – 2009. – Vol.74(5). – P.1064–1069.
41. Hafez, K.S. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging / K.S. Hafez, A.F. Fergany, A.C. Novick // *J Urol.* – 1999. – Vol.162. – P.1930-1933.
42. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy / J. McKiernan, R. Simmons, J. Katz et al. // *Urology* – 2002. – Vol.59. – P.816-820.
43. Prognostic nomogram for renal insufficiency after radical or partial nephrectomy / M. Sorbellini, M.W. Kattan, M.E. Snyder et al. // *J Urol.* – 2006. – Vol.176. – P.472-476.

44. Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 centimetres by ablative and extirpative techniques / S.M. Lucas, J.M. Stern, M. Adibi et al // J Urol. – 2008. – Vol.179. – P.75-79.
45. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys / C. Kaplan, B. Pasternack, H. Shah et al // Am J Pathol. – 1975. – Vol.80. – P.227-234.
46. Preservation of renal function following partial or radical nephrectomy using 24-hour creatinine clearance / A.T. Clark, R.H. Breau, C. Morash et al. // Eur Urol. – 2008. – Vol.54. – P.143-149.
47. Use of contrast-enhanced computed tomography to measure clearance per unit renal volume: a novel measurement of renal function and fractional vascular volume / Y. Tsushima, M.J. Blomley, S. Kusano et al // Am J Kidney Dis – 1999. – Vol.33. – P.754
48. Renal computed tomography with 3-dimensional angiography and simultaneous measurement of plasma contrast clearance reduce the invasiveness and cost of evaluating living renal donor candidates / B.W. Lindgren, T. Demos, R. Marsan et al. // Transplantation – 1996. – Vol.61. – P.219.
49. Determination of the relative glomerular filtration rate of each kidney in man. Comparison between iohexol CT and ^{99m}Tc-DTPA scintigraphy / B. Frennby, T. Alme'n, B. Lilja et al. // Acta Radiol – 1995. – Vol.36. – P.410.
50. Brown, S.C.W. Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard / S.C.W. Brown, P.H. O'Reilly // J Urol.– 1991. – Vol.146. – P. 675.
51. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease / R.G. Cigarroa, R.A. Lange, R.H. Williams et al // Am J Med – 1989. – Vol.86. – P.649.

– ✦ –

ЛЕКЦИЯ

УДК: 615.25-616.6-085.2

ПРИМЕНЕНИЕ ОРИГИНАЛЬНЫХ АЛЬФА-1-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ И ИХ ГЕНЕРИКОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Борисов В.В.

Кафедра нефрологии и гемодиализа ФППО врачей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г.Москва

Адрес: 119019, г.Москва, Никитский бул., 13, строен. 1, тел. еелефон: (495)6902663

Эл.почта: vvb56@yandex.ru

Лекция посвящена обзору и сравнительному анализу оригинальных альфа-1-адреноблокаторов и их генериков, а также вопросам выбора препарата для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы в свете перспектив развития российской фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: альфа-1-адреноблокаторы, генерики, доброкачественная гиперплазия предстательной железы

USING THE ORIGINAL ALPHA-1-BLOCKERS AND THEIR GENERIC IN CLINICAL UROLOGICAL PRACTICE

Borisov V. V.

Department of Nephrology and Hemodialysis FPPO of First Moscow State Medical University I.M. Sechenov, Moscow

The lecture gives an overview and comparative analysis of the original alpha-1-blockers and their generics, as well as the choice of drug for the treatment of benign prostatic hyperplasia in the light of prospects of the Russian pharmaceutical industry..

Key words: alpha-1-blockers, benign prostatic hyperplasia

В нашей стране сегодня лекарства производят около 350 фармацевтических предприятий, однако на рынке лекарственной продукции их доля в стоимостном выражении составляет по разным данным от 10 до 20%. Все остальное – импортные лекарства. В 2008 году по данным Минпромторга РФ импорт фармацевтической продукции в Россию вырос на 51,5% по сравнению с 2007 годом и составил 6,457

миллиардов долларов. В 2009 году наблюдается некоторый спад импорта, тем не менее, в рамках федеральных программ лекарственного обеспечения на долю российских препаратов приходится менее 10 процентов всех контрактов. По мнению руководителей нашего государства необходимо в корне изменить политику государственных закупок, иначе отечественный производитель так и останется «гостем на соб-

ственном рынке». Тем более что ежегодный общегосударственный объем закупок лекарств сегодня составляет 230 млрд. рублей. По мнению руководителей государства в ближайшие годы необходимо добиться, чтобы более половины бюджетных денег, отпущенных на закупки лекарств, тратились на отечественные препараты.

В связи с этим нельзя не остановиться более подробно на положении и перспективах фармацевтической промышленности и обеспечения больных лекарственными препаратами в нашей стране. В соответствии с разработанной «Стратегией развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2020 года», уже в ближайшие три года должен измениться баланс производимых в России и импортируемых лекарственных средств в пользу отечественных препаратов, которые по качеству должны соответствовать международному уровню. Задачами государственной программы «Стратегия развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2020 года» являются:

✦ Увеличение обеспеченности населения, учреждений системы здравоохранения и Вооруженных Сил РФ жизненно необходимыми и важнейшими лекарственными средствами отечественного производства, а также лекарственными средствами для лечения редких заболеваний.

✦ Повышение конкурентоспособности отечественной фармацевтической

промышленности путем гармонизации российских стандартов по разработке и производству лекарственных средств с международными требованиями.

✦ Стимулирование разработки и производства инновационных лекарственных средств и поддержка экспорта российских лекарств, в том числе за счет выработки дополнительных механизмов финансирования оригинальных разработок.

✦ Защита внутреннего рынка от недобросовестной конкуренции и выравнивание условий доступа на рынок для отечественных и зарубежных производителей.

✦ Осуществление технологического перевооружения российской фармацевтической отрасли.

✦ Совершенствование системы подтверждения соответствия качества лекарственных средств, включая меры по устранению избыточных административных барьеров по регистрации отечественных лекарств и обеспечение надлежащего контроля за их качеством.

✦ Совершенствование системы подготовки специалистов для фармацевтической промышленности, в том числе создание новых программ обучения в соответствии с международными стандартами.

Проектная мощность созданных уже сегодня современных предприятий такова, что может потенциально обеспечивать потребности всех российских больниц в основных рецептурных ле-

карствах. Основные направления деятельности таких предприятий – научно-исследовательская деятельность, производство высокодоходных современных лекарств, а также контрактное производство генериков – лекарств, идентичных «фирменным» препаратам, но стоящим за счет экономии на рекламе и разработке подчас в разы меньше. Инфраструктура предприятий должна соответствовать европейским стандартам организации фармацевтических производств, быть промышленным производством полного цикла по стандартам GMP (Good Manufacturing Practice, «надлежащая производственная практика»), выпускающим основные виды лекарственных форм, поскольку без внедрения GMP и других международных стандартов в этой сфере отечественная фармацевтическая отрасль не сможет на равных конкурировать с зарубежными производителями. Необходим поэтапный план перехода на международные стандарты, после реализации которого препараты, не соответствующие этим стандартам, не должны больше закупаться на бюджетные средства.

По мнению руководства страны необходимо заметно расширить номенклатуру производимых в России лекарственных средств, как за счет размещения лицензионных производств, так и организовав выпуск генериков. Главная цель – максимально снизить зависимость России от импортных препара-

тов. Деньги, которые государство и сами больные тратят на лекарства, должны оставаться внутри страны и использоваться отечественными компаниями для разработки новых, инновационных лекарств. В результате реализации «Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2020 года» доля отечественных производств должна возрасти с 19 до 50% в стоимостном выражении, не менее 60% выпуска должны составлять современные инновационные препараты, а доля отечественных средств как жизненно необходимых важнейших лекарств должна достичь 85%».

Новый оригинальный препарат – это впервые синтезированное и прошедшее полный цикл исследований лекарственное средство, активные ингредиенты которого (способ получения, показания к применению, торговое название) защищены патентом в течение определенного срока (20 лет). Каждое новое лекарственное средство – это впервые синтезированное химическое вещество. Каждый новый препарат – это научное открытие, еще один шаг на пути прогресса, т.к. только 1 из 10 000 потенциальных лечебных молекул становится лекарственным средством. Время, потраченное на научные разработки в 60-е годы, составляло в среднем 8 лет, в 70-е – 11, в 80-е – 14, к концу 90-х прошлого века оно достигло 15 лет.

Неоспоримый факт, что научная разработка нового лекарственного препа-

рата может длиться десятилетиями. Доклинические исследования обычно занимают 3-5 лет и включают поиск нового действующего вещества, химический синтез и начальные исследования для выявления активного фармакологического компонента, выбор лекарственной формы и ее тестирование на стабильность. Клинические исследования включают 4 фазы. 1-я фаза (2-3 года) – исследование безопасности препарата на 20-100 здоровых добровольцах. При этом до 25% препаратов отсеивают. 2-я фаза (3-4 года) – изучение эффективности и краткосрочных рисков у 100-500 пациентов-добровольцев, отсев при этом достигает в среднем 38,8%. 3-я фаза (1-2 года) – изучение безопасности и эффективности нового препарата у 1000-3000 пациентов, отсев составляет 13,2%. Всего на этапах клинических исследований 77% новых препаратов по тем или иным причинам разрабатывать прекращают.

В случае успеха осуществляется регистрация, которая занимает 1-2 года. Все это время (12 лет) составляет потерянные годы патентной защиты нового лекарства. 4-я фаза клинических исследований – постмаркетинговый этап, когда запатентованное лекарство в свободной продаже применяется, эффективный срок его патентной защиты составляет уже всего 8 лет. Количество необходимых клинических исследований созданного препарата в 1977-1984 г. составляло 30 (2000 больных),

к 1995 году оно возросло до 80 (8000 больных). В Европе документация для получения лицензии на новый препарат составляет 4100 папок и содержит 1850000 страниц. Если их все сложить в одну стопку, то ее высота достигает 230 м, а если все страницы необходимой документации сложить в одну линию, она протянется на 550 км. По зарубежным данным материальные затраты в процессе создания оригинального препарата составляли в 70-е годы в среднем 54 млн. долларов США, к 2000 г. они возросли до 450 млн. долларов, а к 2007 г. достигли 1 млрд. долларов. В качестве примера можно привести инвестиции компании «Pfizer» в разработку и производство препарата Виагра, которые составили 2,5 млрд. долларов США.

Таким образом, в итоге оригинальный препарат – это доказанная эффективность, доказанная безопасность, заведомо известное «поведение» препарата в организме больного (фармакокинетика и фармакодинамика), оптимально подобранные дозировки и курсы лечения. Генериками («generic» - англ. – родственный, общий) называют лекарственные препараты, которые выпускает фармацевтическая компания, не тратившая денег на их разработку и испытания. Основная характеристика препарата-генерика – его низкая стоимость. Генерик – воспроизведенное лекарственное средство, взаимозаменяемое с его патентованным аналогом, выведе-

денное на рынок по окончании срока патентной защиты оригинала (бренда). Невольно возникают вопросы, на которые следует получить ответ:

✦ Являются ли генерики при качественном и количественном соответствии действующего вещества адекватными заменителями оригинальных препаратов?

✦ Являются ли они столь же эффективными и безопасными?

✦ Означает ли фармацевтическая эквивалентность эквивалентность клиническую?

Этапы создания генериков – это получение (покупка) патента на продукт

(химическое вещество) и на его производство, а затем производство лекарственного средства и его реализация. Требования к качеству препаратов-генериков значительно ниже по сравнению с брендом. В частности, они должны обладать доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом. К сожалению, это не всегда так. В качестве примера можно привести препарат Дифлюкан («Pfizer» США). В опытах *in vitro* для подавления роста тест-культур *Candida species* требовалась в 2-4 раза большая концентрация генерика по сравнению с Дифлюканом-брендом (рис. 1).

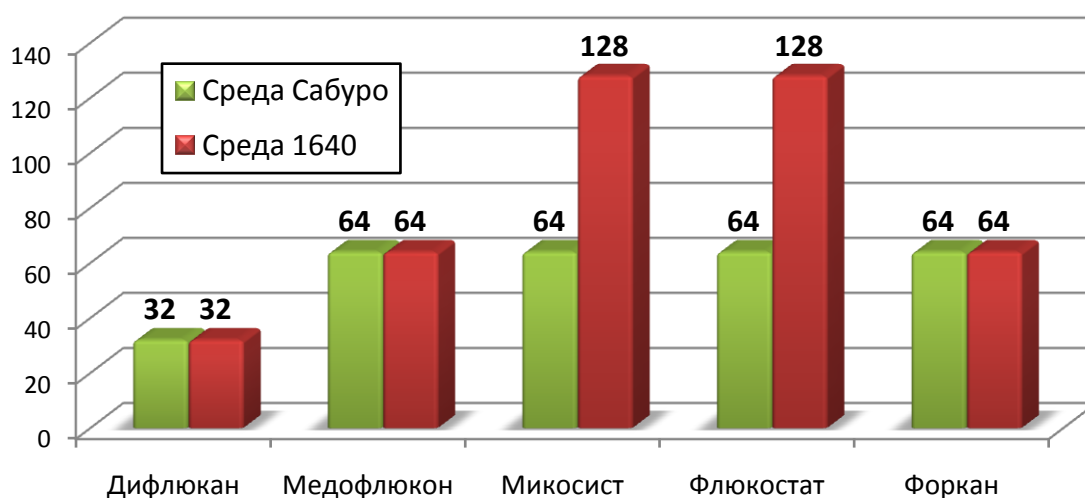


Рис. 1. Концентрации генериков Дифлюкана в опытах *in vitro* для подавления роста тест-культур *Candida species*

Генерик допускается в обращение на основании оценки регистрационного досье сокращенного объема и данных по биоэквивалентности. Рассматривается эквивалентность фармацевтическая, фармакокинетическая и фармакотера-

певтическая. Фармацевтическая эквивалентность – это полное соответствие в препарате-генерике качественного и количественного состава, физико-химических свойств лекарственной формы оригинальному препарату, оцени-

ваемое фармакопейными тестами. Допускается отличие содержания действующего вещества не более 5%. Однако стоимость субстанции (действующего вещества), как известно, составляет 50% себестоимости лекарственного средства, поэтому фармацевтические компании, производящие генерики, стремятся приобретать ее по возможно более низкой цене в странах со слабо развитыми технологиями. Это может приводить к повышению содержания в лекарственном средстве токсических примесей, выявление которых возможно только благодаря специальному химическому анализу, к сожалению, не предусмотренному в фармакопейных статьях.

Фармацевтическая эквивалентность препарата-генерика не гарантирует эквивалентности фармакокинетической (биоэквивалентности). Фармакокинетическая биоэквивалентность – главное условие регистрации препарата-генерика. Она означает одинаковую биодоступность, что возможно при одинаковой степени и скорости всасывания лекарственного вещества. Возможные различия могут составлять до 15-20%. Кроме того, фармакокинетическая биоэквивалентность зависит от вспомогательных веществ, предъявляемые требования к которым такие же, как и к активной субстанции.

В качестве примера можно привести данные о препарате Кардура («Pfizer» США) и ее многочисленных генериках.

Изменения в составе вспомогательных веществ (таблица 1) могут существенно повлиять на растворимость и биодоступность действующего вещества, его концентрацию в крови и длительность действия. Это может привести к токсическим явлениям и аллергическим реакциям. Косвенным отражением изменений состава генериков являются и отличные от бренда правила хранения таблеток (таблица 2), его температурный режим (таблица 3), а также сроки годности препарата (таблица 4).

Таблица 1. Содержание вспомогательных веществ в таблетке Кардуры и генериков.

Торговое название, производитель, страна	Содержание вспомогательных веществ в таблетке
Кардура (Пфайзер, США) Доксазозин (НИОПИК ГНЦ, Россия)	крахмал, лактоза, натрий гликолат, МКЦ, магния стеарат, натрия лаурилсульфат
Зоксон (Зентива, Чехия)	+ целлюлоза микрокристаллическая гранулированная, целлюлоза микрокристаллическая, натриевая соль карбоксиметилкрахмала А, коллоидная двуокись кремния
Артезин (Валента, Россия)	+ повидон или коллидон 25, аэросил, натрия додецилсульфат-натрия гликолат, натрия лаурилсульфат
Остальные препараты	Данные отсутствуют

Таблица 2. Правила хранения таблеток Кардуры и генериков.

Торговое название препарата, страна	Правила хранения
Кардура (США), Доксазозин (Россия-Канада), Зоксон (Чехия), Артезин (Россия), Доксазозин (Россия)	В сухом защищенном от света месте
Доксазозин-ратиофарм (Германия)	В обычных условиях
Камирен (Словения), Магурол (Кипр)	Указания отсутствуют

Таблица 3. Температурный режим хранения таблеток Кардуры и генериков.

Торговое название препарата, страна	Температура хранения, °С
Кардура (США), Камирен (Словения)	до 30
Магурол (Кипр), Артезин (Россия), Доксазозин (Россия 2)	до 25
Зоксон (Чехия)	10-25
Доксазозин (НИОПИК ГНЦ, Россия)	5-25
Доксазозин-ратиофарм (Германия), Доксазозин (Канада-Россия), Доксазозин-Веро (Россия)	Указаний нет

Именно поэтому фармацевтическая эквивалентность и биоэквивалентность еще не гарантируют эквивалентность терапевтическую. Это подтверждает отсутствие доказательных исследований, которые позволили бы сравнить терапевтическую эффективность генериков и Кардуры.

Таблица 4. Сроки годности таблеток Кардуры и генериков.

Торговое название препарата, страна	Срок годности, лет
Кардура (США)	5
Камирен (Словения)	3
Зоксон (Чехия), Магурол (Кипр), Артезин (Россия), Доксазозин-ратиофарм (Германия), Доксазозин (Россия-Канада), Доксазозин (Россия)	2

Другой пример. Результаты клинических исследований, показавшие эффективность максимальной андрогенной блокады (МАБ) при раке простаты были получены с применением оригинального препарата Флутамид (Флуцином компании Шеринг Плау США). Исследования аргентинского генерика Тафенил (Флутамид) выявило его сниженную в 8,5 раз растворимость по сравнению с Флуциномом, абсолютно недостаточную для достижения необходимого антиандрогенного эффекта. Данные о сопоставимой клинической эффективности Флуцинома и его генериков в литературе также отсутствуют. Автоматический перенос эффективности бренда на генерик не может быть осуществлен без доказательных исследований по сравнительной биоэквивалентности, биодоступности и клинической эффективности.

Современная стратегия лечения больных принимает во внимание не только

эффективность способа лечения, но и потенциальные осложнения. Основными причинами неудовлетворенности и врачей, и больных методами оперативного лечения многих заболеваний являются риск операции и обезболивания, а также высокий процент послеоперационных осложнений, ухудшающих качество жизни больных. Именно это нередко делает лекарственное лечение в отличие от оперативного более предпочтительным. Если в качестве примера рассмотреть гиперплазию (аденому) простаты, то наиболее мощными стимулами к разработке новых средств лекарственной терапии служат:

- ✦ совершенствование ранней диагностики, выявление заболевания на стадиях, не требующих оперативного лечения;

- ✦ удовлетворенность медикаментозным лечением, позволяющим, особенно в пожилом и старческом возрасте стабилизировать болезненный процесс и, прежде всего, нарушенное мочеиспускание, не только препятствовать его ухудшению, но и способствовать улучшению;

- ✦ возможность под влиянием лекарств уменьшения размеров аденомы простаты, а, следовательно, и уменьшения выраженности симптомов заболевания.

При этом во главу угла не ставят стремление во что бы то ни стало избавить больного от аденомы, а стараются реализовать возможность препятство-

вать прогрессированию болезни, ухудшению мочеиспускания, возможность сохранить и повысить качество жизни больного на фоне постоянного приема лекарства без риска оперативного вмешательства – положение о том, что лечение не должно быть тяжелее болезни. Именно поэтому с появлением эффективных лекарств к концу 90-х прошлого века аденома простаты перестала быть чисто хирургическим заболеванием, а медикаментозную терапию по сводным мировым данным уже получали около 75%, а сегодня более 90% больных.

Необходимо учитывать наиболее важные аспекты современного лекарственного лечения:

- ✦ научно-практический – создание, производство и распространение новых эффективных лекарственных препаратов;

- ✦ этический – изменение стереотипа врача верить только в успех операции;

- ✦ моральный – уверенность врача и больного в успехе лечения при условии правильного назначения по-настоящему эффективного лекарства;

- ✦ экономический (для больного и государства) – эффективные препараты в силу высокой стоимости могут быть недоступными нуждающимся больным, а льготное государственное обеспечение лекарствами должно соответствовать потребностям больного.

Современная фармакотерапия больных аденомой простаты охватывает

применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы, альфа-1-адреноблокаторов и препаратов растительного происхождения. Монотерапия или сочетание различных по действию лекарственных средств – одна из сложных задач, решение которой возложено на врача-уролога. Правильное и рациональное решение этой задачи – это, прежде всего, эффективное консервативное лечение, однако, не следует забывать и об экономической стороне проблемы – расходах на приобретение лекарства, лежащих на плечах пациента, или государства при льготном лекарственном обеспечении. В идеале эти стороны проблемы не должны вступать в конфликт, а медикаментозное лечение больного должно включать минимум лекарственных препаратов, обеспечивающих максимально эффективное консервативное лечение индивидуально у каждого больного.

Появившиеся на лекарственном рынке в середине 90-х альфа-1-адреноблокаторы (альфузозин – Дальфаз, теразозин – Хайтрин, тамсулозин – Омник и доксазозин – Кардура) позволили значительно повысить эффективность медикаментозной терапии больных аденомой простаты. Они имеют во многом аналогичный механизм действия, сходные показания и противопоказания и относительно небольшие индивидуальные особенности, которые и являются критериями их назначения различным пациентам. Ни для кого не сек-

рет, что Альфузозин (Дальфаз) не проникает через гематоэнцефалический барьер и, поэтому, обладает преимущественно периферическим действием, лечение этим препаратом и в обычной дозировке, и, особенно в форме «ретард» мало управляемо, а постуральные нежелательные эффекты бывают выражены. Теразозин (Хайтрин) обладает более выраженным гипотензивным действием, при нормотонии может вызывать ортостатический коллапс, особенно выражен «эффект первой дозы», показан не всем больным аденомой простаты, а преимущественно пациентам с сопутствующей артериальной гипертензией. Тамсулозин (Омник) не позволяет отрабатывать индивидуальную дозировку, его 16-часовое действие не всегда достаточно эффективно, а часто возникающая ретроградная эякуляция порой смущает больных и может быть поводом для отказа от лечения. Определенные перспективы имеет таблетированный Омник Окас, действующий 24 часа.

Значительные преимущества имеет Доксазозин, который разработала и выпускает американская компания «Pfizer» под названием Кардура. Этот препарат блокирует лишь гиперактивные альфа-адренорецепторы, не вызывая снижение артериального давления при нормотонии и способствует его эффективному снижению при артериальной гипертензии, что позволяет осуществлять рациональную многоцелевую мо-

нотерапию этих заболеваний. Влияние Кардуры на липидно-стероидный обмен, уменьшение агрегации тромбоцитов, снижение инсулин-резистентности тканей под влиянием этого препарата значительно расширяет спектр его применения у мужчин, страдающих атеросклерозом и сахарным диабетом. Сосудистые эффекты Кардуры позволяют эффективно применять ее в терапии больных хроническим простатитом, эректильной дисфункцией и т.д. Именно эти эффекты Кардуры со временем поставили всю группу альфа-1-адреноблокаторов в ряд ведущих медикаментозных средств, применяемых в урологической практике.

Оценка любого лекарственного препарата для консервативной терапии аденомы простаты врачом и пациентом сегодня должна включать видение препарата в спектре известных, отрицание понятий «единственный», «неповторимый», «лучший», «наиболее предпочтительный», «золотой стандарт». К выбору препарата для лечения аденомы следует подходить сугубо индивидуально, подбирая его в соответствии с особенностями действия и проявлениями заболевания, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Врачу и пациенту необходимо всесторонне изучать положительные и отрицательные стороны принимаемого препарата, не скрывать их, а пристально анализировать, стремиться к профилактической направленности лекарственной терапии

на основе знаний симптомов, течения, осложнений и исходов этого заболевания. Эффективное лечение во многом зависит от:

✦ Знаний и квалификации врача, соотнесенных с научными достижениями и собственным опытом на основе полученного образования и систематического последипломного усовершенствования.

✦ Вторым компонентом, бесспорно, являются экономические возможности лекарственного обеспечения, которые находятся в прямой зависимости от финансирования фармацевтической отрасли и здравоохранения, социальной сферы и, что не менее важно, от благосостояния больного.

На оба компонента свое положительное и отрицательное влияние оказывает реклама лекарств в средствах массовой информации. Она должна быть направлена врачу, а не больному, минуя врача. Реклама, обращенная непосредственно больному стимулирует самолечение при аденоме простаты, за которым может скрываться недиагностированный рак предстательной железы с фатальным исходом. Подчинять здоровье и жизнь больного эгоистическим коммерческим интересам лекарственных производителей преступно. Медицина, как известно, это и ремесло, и искусство, их разумное сочетание – залог успеха в лечении и повышении качества жизни пациентов.

Производители Кардуры приложили огромные усилия для всестороннего

изучения фармакологических свойств этого препарата, его дозирования, эффективности, безопасности, возможности сочетания с другими лекарствами, побочных эффектов и пр. Именно они сделали все, чтобы расширить лечебные возможности применения Кардуры. В силу высокой эффективности и многогранного лечебного эффекта у больных аденомой простаты и другими заболеваниями количество генериков Кардуры максимально: Доксапростан (Акрихин, Россия, Нью Фарм, Канада), Доксазозин (Нью-Фарм Инк, Вектор-Медика, Россия), Доксазозин (Россия) – 4 препарата, выпускаемых компаниями ЗАО «Здоровье», Оболенское фарм-предприятие, НИОПИК ГНЦ, Веро-Фарм), Артезин (Валента, Россия), Камирэн (КРКА, Словения), Зоксон (Зентива, Чехия), Магурол (Медохеми, Кипр). Основным преимуществом каждого генерика является его более низкая цена на рынке. Так, для большинства генериков Кардуры стоимость месячного курса лечения в средней дозировке в 2 раза ниже бренда.

Необходимо подчеркнуть, что химическое вещество (Доксазозин) может быть получено в ходе технологических процессов, от которых во многом зависят свойства лекарственного препарата (не только физические и химические, чистота, растворимость и пр.), но и биодоступность, биоэквивалентность и безопасность. Новая более дешевая технология – это научный прорыв, но

эквивалентен ли он исходным данным? Нет, поскольку ни один из производителей этих многочисленных генериков не проводил глубокого и всестороннего изучения полученного ими продукта, как «Pfizer» в отношении Кардуры. Результаты успешного применения своего препарата каждый производитель генерика нередко стремится необоснованно подтвердить сведениями об успешном применении Кардуры, лукаво заменяя это название на «Доксазозин», и лишь потом приводя свои более скромные результаты ориентировочных исследований. Но, будучи честным и принципиальным, записать эти успехи себе в актив можно лишь пройдя путь своего предшественника. Никто из производителей генериков, к сожалению, не проводил и не будет проводить многогранных дорогостоящих клинических исследований, которые были проведены компанией «Pfizer» по Кардуре.

Порой одни сведения производители генериков пытаются подменить другими. Так, в доказательство биоэквивалентности Камирена (Словения) приводят кривые сравнения его концентраций в плазме крови по сравнению с Кардурой, а не концентрации непосредственно на альфа-1-адренорецепторах, как это было сделано для Кардуры. Эффективность Камирена подтверждают результатами исследования ПРЕ-ДИКТ, которое проводилось с Кардурой. Основными аргументами в пользу генериков становятся название (Докса-

зозин) и значительно меньшая цена на рынке. Никаких достоверных исследований для сравнения эффективности генериков и Кардуры не проводили. Создатели генериков забывают, что не корректно и не допустимо переносить данные, полученные при исследовании эффективности и безопасности оригинального препарата, на их копии.

Сведения, публикуемые в проспектах генериков, порой парадоксальны. Так в рекламе Доксазозина (Вектор Медика) указано, что препарат зарегистрирован, и инструкция к его применению утверждена в 2002 году, а данные по его применению за рубежом (!) датированы 1996 годом, в России он, якобы, длительно применялся, и результаты опубликованы в 2000 году в журнале «Урология». Столь неблагоприятный подход в рекламе не может не заставить усомниться в полноценности и качестве предлагаемых продуктов, пусть даже и по более низкой цене.

Основной проблемой назначения генериков является невозможность гарантировать взаимозаменяемость лекарственных препаратов, которая может нанести вред здоровью и безопасности пациентов. Отсутствие достоверных данных о клинической эффективности генерика, а также данных о биоэквивалентности генерика и оригинального препарата ставят под сомнение целесообразность применения генерика в качестве лечебного средства. Ведущие фармацевтические компании, рабо-

тающие на Российском рынке, правомерно насторожило предложение выписывать рецепты по международному непатентованному названию, что может не только снизить оборот компаний, выпускающих брендовые препараты на 20-30%, а выведет на рынок и приведет к необоснованному росту оборота производителей дешевых и более доступных, но менее эффективных генериков. Формально выгодные ценовые характеристики дешевого, но малоэффективного препарата могут обернуться существенным ростом затрат на лечение больных за счет:

- ✦ удлинения курса лечения,
- ✦ повышения частоты рецидивов,
- ✦ повышения частоты осложнений,
- ✦ возможности перехода заболеваний в хроническую форму.

Нет сомнения в том, что, делая выпуск генериков частью программы лекарственного обеспечения больных, руководство страны формально исходит из идеальных качеств генериков:

- ✦ окончание сроков патентной защиты бренда,
- ✦ соответствие фармакопейным требованиям,
- ✦ производство в условиях GCP,
- ✦ почти полное соответствие оригинальному продукту по составу,
- ✦ назначение и продажа под международным непатентованным названием,
- ✦ сравнительно низкая цена.

Однако, к сожалению, данные доказательных клинических исследований в

нашей стране обязательны для регистрации только новых оригинальных препаратов-брендов. Такого жесткого законодательного регулирования регистрации генериков у нас сегодня не существует, а сравнительные исследования клинической эффективности генериков и бренда, к сожалению, выполнены только для единичных генериков. Поэтому их широкое распространение обусловлено не только отсутствием необходимых доказательных клинических исследований, отсутствием должного изучения профилей безопасности препаратов, но и отсутствием необходимых сравнительных исследований эффективности генерика и оригинального препарата. Эти своеобразные законодательные недоработки порой приводят к тому, что первыми страдают наши пациенты. Поэтому нельзя не согласиться с народной мудростью. «Мы не настолько богаты, чтобы покупать дешевые вещи» - гласит английская пословица. Известно, что «скупой платит дважды», а русская народная мудрость говорит «дешево хорошо не бывает».

Специалисты нашей страны существенно обеспокоены качеством генериков. В сентябре 2008 г. в Москве состоялся «Круглый стол» с участием представителей Росздравнадзора, Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной терапии (МАКМАХ) и других специалистов. Темой обсуж-

дения стали вопросы эффективности генериковых препаратов, в первую очередь, идентичности их действия на организм пациентов по сравнению с оригинальными лекарственными средствами. Эта проблема особенно актуальна для России, где доля генериков на фармацевтическом рынке превышает 75%, тогда как в США она составляет порядка 12%, а в Европе – 30-60%. Наиболее актуальными были признаны следующие вопросы:

✦ Какими должны быть исследования генериковых препаратов, по каким нормативным документам они будут проводиться, и кто будет их финансировать?

✦ Как сделать доступной для врачей информацию о случаях обнаружения неадекватных генериков в пострегистрационный период?

В отличие от США в России, к сожалению, не существует централизованной базы данных по оригинальным и воспроизведенным препаратам. В то же время доступность объективной информации о терапевтической эквивалентности генериков позволила бы обеспечить более адекватное медицинское обслуживание в нашей стране, а врачи более уверенно использовали бы генерики с учетом их эффективности, безопасности и экономических преимуществ.

С проблемой мало контролируемого распространения множества генериков связана другая проблема отечественных

производителей лекарств – распространенная среди врачей практика лоббирования интересов крупных мировых фармацевтических компаний, производящих бренды. Руководство страны уверено, что, имея возможность порекомендовать пациенту дешевый генерик – полностью идентичное отечественное средство – многие доктора советуют лечиться заведомо более дорогими импортными брендовыми препаратами. При этом абсолютно не учитывается терапевтический эффект лекарства, который у бренда нередко значительно выше. С формальных позиций руководители отрасли видят в этом глубоко эшелонированную систему лоббирования российскими врачами интересов крупных фармацевтических компаний. В том или ином виде подобное существует во всем мире, полностью запретить производителям рекламировать и

продвигать на внутреннем рынке свои лекарства нельзя, однако в России они должны делать это цивилизованно и в полном соответствии с общепринятыми нормами врачебной этики и с российским законодательством. Производители лекарственных препаратов – и отечественные, и иностранные – когда защищают свои интересы, быстро привлекают на свою сторону необходимые структуры, находят поддержку, создают различные клубы сторонников и пр. Однако это ни в коей мере не должно противоречить интересам больных, а соответствовать интересам общегосударственным, а не только корпоративным. Делая социальную защиту населения одной из первоочередных задач страны, ни в коем случае не следует забывать о том, что лечение должно быть не только дешевым, а в первую очередь высоко эффективным.

– ✦ –

ЛИТЕРАТУРА

1. Кульчавеня Е.В. Влияние α -блокатора Сетегис (теразозин) на микроциркуляцию в стенке мочевого пузыря (предварительные результаты) / Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т.11. – №4. – С.31-35.
2. Горилловский, Л.М. Современные представления о диагностике и лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. / Л.М. Горилловский // В кн.: «Аденома предстательной железы». – Харьков, «Факт», 1997. – С.67-76.
3. Градец, Э. Медикаментозная терапия нарушений мочеиспускания. / Э.Градец, Т. Гануш, Ю.А. Пытель, В.В. Борисов // Сов. медицина, – 1984. – №12. – С.16.
4. Кан, Я.Д., Использование альфа-адреноблокаторов в лечении расстройств мочеиспускания у больных, перенесших оперативное лечение по поводу ДГПЖ / Я.Д. Кан, А.Е. Виш-

- невский // В кн.: «Пленум Правления Российского общества урологов. – М.,1998. – С.189-190.
5. Кварацхелия А.А. Празозин в терапии больных аденомой предстательной железы: дис.... канд. мед. наук. – М.,1992. – С.112-114.
6. Мазо, Е.Б. Фармакопрофилометрия с альфа-1-А-адреноблокаторами в диагностике инфравезикальной обструкции / Е.Б. Мазо, Г.Г. Кривобородов // В кн.: «Пленум Правления Российского общества урологов. – М.,1998. – С.204-205.
7. Мазо, Е.Б. Значение урофлоуметрического мониторинга при консервативной терапии селективными альфа-1-адреноблокаторами больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Е.Б. Мазо, И.А. Матушевский, Ю.Ю. Никитин // В кн.: «Пленум Правления Российского общества урологов. – М.,1998. – С.205-206.
8. Винаров А. З. Медикаментозная терапия больных гиперплазией предстательной железы: дис... док. мед. наук. М.,1999. – С.64-65.
9. Градец, Э. Медикаментозная терапия нарушений мочеиспускания / Э.Градец, Т. Гануш, Ю.А. Пытель, В.В. Борисов // Советская медицина. – 1984. – №12. – С.16-22.
10. Корниенко В.И. Эффективность медикаментозной терапии больных доброкачественной гиперплазией предстательной: дис.... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 1997, – С.81-83.
11. Лоран, О.Б. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты α -адреноблокаторами / О.Б. Лоран, Е.Л. Вишневский, А.Е. Вишневский // Урология. – 1998. – №3 – С.11-13.
12. Сивков, А. В. Применение тамсулозина (Омник) в качестве прогностического теста эффективности лечения ДГПЖ α 1-адреноблокаторами / А.В. Сивков, О.И. Аполихин, С.С. Толстова и др. // В кн. «Пленум правления Российского общества урологов». – М.,1998. – С.240-241.

– ✦ –

ОТЧЕТ О КОНФЕРЕНЦИИ**ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗ»***Фелькер И.Г.¹, Кульчавеня Е.В.^{1,2}*¹ФГБУ Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России, г.Новосибирск²ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет

Минздрава России, г.Новосибирск

Адрес: 630040, г.Новосибирск, ул.Охотская, 81а тел. (383)2037989

Эл.почта: urotub@yandex.ru

В статье представлен отчет о международной конференции «Урогенитальные инфекции и туберкулез», прошедшей в Новосибирске с 24 по 26 октября 2013 года.

Ключевые слова: урогенитальные инфекции, туберкулез, конференция, Новосибирск

**REPORT ON THE INTERNATIONAL CONFERENCE
«UROGENITAL INFECTION AND TUBERCULOSIS»***Felker I.G.¹, Kulchavenya E.V.^{1,2}*¹Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, Novosibirsk²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

The article presents a report on the international conference «Urogenital infections and tuberculosis», held in Novosibirsk from 24 to 26 October 2013.

Key words: urogenital infections, tuberculosis, Conference, Novosibirsk

В Новосибирске с 24 по 26 октября 2013 года прошла Международная конференция «Urogenital Infections and Tuberculosis» («Урогенитальные инфекции и туберкулез»), объединившая 312 участников из 73 городов 16-ти стран (России, Германии, Швейцарии, Швеции, Израиля, Республики Корея, Китая, Турции, Украины, Белоруссии, Таджикистана и других). Еще 191 участников подключались к online трансляции. Организаторами конференции выступили: Российское общество урологов, Европейская ассоциация урологов, секция урогенитальных инфекций (ESIU), Международное об-

щество химиотерапии инфекций и рака (ISC), Азиатская ассоциация урогенитальных инфекций и заболеваний, передаваемых половым путем (AAUTI&STI), Национальная ассоциация фтизиатров России, ФГБУ Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава РФ, Новосибирский государственный медицинский университет.

В церемонии официального открытия приняли участие министр здравоохранения Новосибирской области д.м.н., профессор Л.В. Шаплыгин, директор Новосибирского НИИ туберкулеза, заведующий кафедрой туберкулеза ФПК и ППВ Новосибирского меди-

цинского университета, д.м.н., профессор В.А. Краснов, а также шеф конференции, главный научный сотрудник Новосибирского НИИ туберкулеза, д.м.н., профессор Е.В. Кульчавеня.



Министр здравоохранения Новосибирской области д.м.н., профессор Л.В. Шаплыгин

Работа конференции проходила три дня и была представлена многочисленными заседаниями. Обсуждались такие вопросы, как латентные урогенитальные инфекции: бактериологическая диагностика, осложнения, лечение; осложненные урогенитальные инфекции, их профилактика и лечение; заболевания, передаваемые половым путем; инфекционно-воспалительные заболевания половой системы как причина бесплодия и сексуальной дисфункции; вопросы своевременной диагностики и лечения; взаимосвязь инфекции и опухоли мочеполовой системы: ошибки диагностики, особенности терапии при сочетанном заболевании; стандарты обследования и лечения больных урогенитальными инфекциями; эпидемиология, организация раннего выявления и

диспансерного наблюдения больных мочеполовым туберкулезом; классификация мочеполового туберкулеза; диагностика, терапия и хирургическое лечение урогенитального туберкулеза; полиорганный туберкулез; МЛУ при внелегочном туберкулезе и многие другие. В рамках конференции работала группа по составлению Европейского руководства по ведению инфекций мочевых путей, в которой Россию представляла Екатерина Валерьевна Кульчавеня. Это стало одним из самых значимых итогов конференции, которая прошла в Новосибирске на традиционно высоком уровне.

Первый день конференции слушатели смогли посетить секции, посвященные вопросам: лейкоплакии мочевого пузыря, мочекаменной болезни, проблеме неспецифического цистита, хронического простатита, инфекционных заболеваний, передаваемых половым путем. На заседаниях были представлены доклады лучших урологов Сибири (из Новосибирска, Омска, Томска, Красноярска, Барнаула, Кемерово, Новокузнецка и Иркутска) и центральных регионов России (из Москвы, Санкт-Петербурга и Ростова-на-Дону). На заседании, посвященном проблемам лейкоплакии мочевого пузыря, рассматривались вопросы этиологии и патогенеза данного заболевания, роль инфекций, передаваемых половым путем, были продемонстрированы возможности малоинвазивных вмешательств, а также

перспективы восстановления анатомии и физиологии уротелия. Проблематика мочекаменной болезни не является новой для мировой урологии, но она отнюдь не теряет своей актуальности. На прошедшей конференции были представлены новейшие методики и «золотые стандарты» литотрипсии и литолитической терапии, обсуждались вопросы профилактики инфекционных осложнений и предоперационной подготовки. Несмотря на то, что тема неспецифического цистита в урологической практике уже неоднократно поднималась на различных конгрессах и конференциях, работа данной секции проходила очень оживленно, особый интерес вызвала работа, посвященная патоморфологической верификации заболеваний мочевого пузыря, диагностической информативности и клинической целесообразности биопсии.

Во второй день работы конгресса проходили секции, освещавшие актуальные вопросы нозокомиальных инфекций в урологии, различных аспектов биопсии простаты, эпидемиологии и диагностики урогенитального туберкулеза, гендерно-возрастных особенностей инфекций мочевых путей, мужского бесплодия. Были продемонстрированы возможности малоинвазивных и эндоскопических манипуляций в урологии, а также современные способы дренирования мочевых путей и ран.

Рабочие моменты конференции.

Свои доклады на секциях представи-

ли не только российские урологи, но и зарубежные коллеги:

✦ Доктор Mete Sek из Тракийского университета (Турция), доложил о результатах 10-летнего исследования по оценке распространенности, структуры и характеристик нозокомиальных инфекций в мире. В докладе были представлены не только определения и современные классификации, но и подробный анализ причин развития нозокомиальных инфекций за последние 10 лет в урологических клиниках, а также изучены мировые практики антибактериальной терапии при внутрибольничных инфекциях в урологии.

✦ Профессор Florian Wagenlehner (Германия), представил на конференции сразу два доклада: «Осложнения биопсии простаты – распространенность и факторы риска, стратегия их предотвращения» и «Нужны ли нам новые антибиотики в урологии?», новые данные вызвали живой интерес у слушателей и бурное обсуждение. Согласно мировой статистике, ежегодно только в Европе выполняется свыше 1 млн. биопсий простаты и риск развития инфекционных осложнений после данной манипуляции достаточно высок. В связи с этим автор предложил стратегию минимизации риска инфекционных осложнений и обосновал необходимость целевой антибиотико-профилактики. Во втором выступлении, посвященном анализу распространенности бактериальной резистентности при урологиче-

ских инфекциях в мире, были представлены самые последние данные о сравнительной эффективности различных классов уже существующих антибиотиков и препаратов, находящихся на стадии клинических исследований.

✦ Доктор Po-Ren Hsueh рассказал о микробиологических аспектах мочевого туберкулеза в Тайване, методах диагностики и эпидемиологической ситуации с лекарственной устойчивостью возбудителя.

✦ Одной из наиболее интересных стала презентация доктора Gernot Vonkat (Швейцария) – «Изотермическая микрокалориметрия – Новый метод идентификации микобактерий туберкулеза и определения лекарственной чувствительности». Согласно данным автора, изотермическая микрокалориметрия может вытеснить все другие культуральные методы, поскольку минимальное время обнаружения составляет лишь 25 часов и тест позволяет легко определить лекарственную чувствительность возбудителя. В рамках диагностики урогенитального туберкулеза, можно определить скорость роста и время удвоения 4 различных типов микобактерий в моче.

Тематикой работы в третий день конференции стала профилактика урогенитальных инфекций, химиотерапия мочевого туберкулеза, а также хирургия урогенитального туберкулеза.

✦ Еще один наш зарубежный коллега, профессор Magnus Grabe (Швеция)

в своем выступлении вынес на обсуждение проблему профилактики инфекционных осложнений в хирургической урологии, а так же призвал всех участников конференции обратить внимание, на последние рекомендации Европейской ассоциации Урологов (EAU).

✦ Профессор Björn Wullt (Швеция) в своей презентации «Оптимальное лечение неосложненных инфекций мочевых путей – рекомендации EAU» подробнейшим образом рассмотрел вышеупомянутые рекомендации Европейской Ассоциации Урологов 2013 года и предложил участникам конгресса тактику клинического ведения пациентов с различной урогенитальной патологией инфекционного генеза.

✦ Seung-Ju Lee (Корея) рассказал о методиках реконструктивной хирургии при урогенитальном туберкулезе, применяемых в Корее. Оживленная дискуссия, последовавшая за выступлением, свидетельствовала об актуальности представленного материала и интересе со стороны российских урологов к хирургическим методикам зарубежных коллег.

Хозяева и организаторы конференции, сотрудники Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза представили вниманию слушателей более 15 докладов как фтизиоурологических, так и фтизиатрических тематик. С презентациями от ННИИТ выступили: д.м.н., профессор Кульчаева Е.В., д.м.н. Петренко Т.И., к.м.н.

Брижатюк Е.В., к.м.н. Нарышкина С.Л.,
к.м.н. Медведев С.А., Осадчий А.В.,
к.м.н. Холтобин Д.П.

В заключении хочется отметить, что конференция собрала урологов и фтизиатров не только Сибирского региона, но и всей России и зарубежных стран. Высокий уровень представленных док-

ладов и оживленные дискуссии во время работы конгресса свидетельствовали о высокой степени актуальности мероприятия. Очень надеемся, что наши коллеги смогли не только почерпнуть полезную для себя информацию, но и найти новых партнеров для дальнейших совместных исследований.

— ✦ —