

УРОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕДОМОСТИ

2018 ТОМ 8 № 2

Рецензируемый
научно-практический журнал

Основан в 2011 году
в Санкт-Петербурге

ISSN 2225-9074

Key title: Urologičeskie vedomosti
Abbreviated key title: Urol. vedom.

Ежеквартальное издание

Рекомендован ВАК для публикаций
научных работ, отражающих основное
содержание докторских и кандидат-
ских диссертаций

Журнал реферируется
РЖ ВИНТИ

Выпускается при содействии:

Санкт-Петербургского научного
общества урологов им. С. П. Федорова

Кафедры урологии Первого Санкт-
Петербургского государственного
медицинского университета
им. акад. И. П. Павлова

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору в сфере
массовых коммуникаций, связи и охраны
культурного наследия
ПИ № ФС77-65570 от 04 мая 2016 г.

Индексация:

РИНЦ (eLibrary.ru)
Google Scholar
Ulrich's Periodical Directory
WorldCat

Распространяется по подписке.

Электронная версия —
<http://www.elibrary.ru>
<http://journals.eco-vector.com/index.php/uroved>

Издатель, учредитель:

ООО «Эко-Вектор»
Наумов П. А. (ген. директор)
Еленин В. А. (верстка)
Дич Т. А. (корректор)

Адрес редакции: 191186, Аптекарский
пер., 3, лит. А, пом. 1 Н, Санкт-Петербург
тел./факс: (812)648-83-66; 648-83-60
e-mail: nl@eco-vector.com,
info@eco-vector.com

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 10,25.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен
ООО «Эко-Вектор».

Отпечатано ООО «АЛЬГИЗ», 199106,
Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25.
Заказ 77. Подписано в печать 29.06.2018.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, содержащихся в настоящем
издании, допускается только с письмен-
ного разрешения редакции.
Ссылка на журнал «Урологические
вестомости» обязательна.

© ООО «Эко-Вектор»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Николаевич Ткачук

д-р мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, председатель Санкт-Петербургского научного общества урологов им. С.П. Федорова, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Редакционная коллегия

Сальман Хасунович Аль-Шукри (зам. главного редактора) — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, главный внештатный специалист-уролог Северо-Западного федерального округа (Санкт-Петербург)

Игорь Борисович Осипов (зам. главного редактора) — д-р мед. наук, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, главный детский уролог Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург)

Игорь Валентинович Кузьмин (зам. главного редактора, ответственный секретарь) — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург)

Рефат Эльдарович Амдий — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург)

Андрей Игоревич Горелов — д-р мед. наук, профессор, зав. курсом урологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург)

Сергей Игоревич Горелов — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ (Санкт-Петербург)

Армаис Альбертович Камалов — академик РАН, профессор, д-р мед. наук, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (Москва)

Игорь Алексеевич Корнеев — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург)

Олег Борисович Лоран — академик РАН, профессор, д-р мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (Москва)

Сергей Борисович Петров — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, заведующий отделением урологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС РФ (Санкт-Петербург)

Редакционный совет

Сергей Павлович Боковой — канд. мед. наук, доцент, заведующий курсом урологии кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ (Архангельск)

Сергей Юрьевич Боровец — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург)

Де Йонг Игле Ян — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой урологии Гронингского университета (Гронинген, Нидерланды)

Михаил Иосифович Коган — д-р мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Ростов-на-Дону)

Григорий Георгиевич Кривобородов — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Москва)

Маргарита Николаевна Слесаревская — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела урологии Института хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург)

Дилшод Нигматович Солихов — профессор, д-р мед. наук, заведующий кафедрой урологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали Ибни Сина (Душанбе, Таджикистан)

Николай Иванович Тарасов — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Челябинск)

UROLOGICHESKIE VEDOMOSTI

2018 VOLUME 8 NUMBER 2

Peer-review medical journal

Founded in 2011 in Saint Petersburg
ISSN 2225-9074

Key title: Urologičeskie vedomosti
Abbreviated key title: Urol. vedom.

Quarterly medical journal

Indexed in VINITI

Official journal of S.P. Fyodorov Saint Petersburg Scientific Urological Society and Department of urology, First State Pavlov Medical University of Saint Petersburg

The journal is registered with Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media, PI No FS77-65570, May 4, 2016

INDEXATION

Science Index (elibrary.ru).
Google Scholar
Ulrich's Periodical Directory
WorldCat

Distributed by subscription

Online version: <http://www.elibrary.ru>
<http://journals.eco-vector.com/index.php/uoved>

Publisher and founder:

LLC "Eco-Vector"
CEO: *Naumov P.A.*

Address: Apterarskiy per., 3, lit. A, office 1H,
Saint Petersburg 191186
Phone: +7(812)648-83-66; 648-83-60
e-mail: nl@eco-vector.com,
info@eco-vector.com

No part of his publication may be reproduced or transmitted without prior written permission from the Editorial board.

The reference to the Urologičeskie vedomosti is obligatory.

EDITOR-IN-CHIEF

Vladimir Nikolaevich Tkachuk

MD, PhD, Chairman of S.P. Fyodorov Saint Petersburg Scientific Urological Society, Professor of Department of Urology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)

Editorial Board

Salman Kh. Al-Shukri (Deputy Editor-in-Chief)

MD, PhD, Professor, Head of Department of Urology, Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; chief urologist of North-Western Federal District (Saint Petersburg, Russia)

Igor B. Osipov (Deputy Editor-in-Chief)

MD, PhD, Professor, Head of Department of Urology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, chief pediatric urologist of Saint Petersburg (Saint Petersburg, Russia)

Igor V. Kuzmin (Deputy Editor-in-Chief, Executive secretary)

MD, PhD, Professor of Department of Urology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)

Refat E. Amdiy

MD, PhD, Professor of Department of Urology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)

Andrey I. Gorelov

MD, PhD, Professor, Head of Urology Course, Medical faculty of Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

Sergei I. Gorelov

MD, PhD, Professor, Department of Urology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)

Armais A. Kamalov — MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Igor A. Korneev

MD, PhD, Professor of Department of Urology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)

Oleg B. Loran — MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences, Professor, head of the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Sergei B. Petrov

MD, PhD, Professor, Chief Researcher, Research Institute of Oncology n.a. N.N. Petrov; Head of Department of urology, The A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of the Ministry of Russian Federation for Civil Defence, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters (Saint Petersburg, Russia)

Editorial Council

Sergey P. Bokovoy — Northern State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Arkhangelsk, Russia)

Sergey Yu. Borovets — Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)

De Jong Igle Jan — Groningen University (Groningen, Netherlands)

Mikhail I. Kogan — Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia)

Grigoriy G. Krivoborodov — Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Margarita N. Slesarevskaya — Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)

Dilshod N. Solikhov — Avicenna Tajik State Medical University (Dushanbe, Tajikistan)

Nikolay I. Tarasov — South Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Chelyabinsk, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

❁ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- С.Х. Аль-Шукри, И.В. Кузьмин, М.Н. Слесаревская, Ю.А. Игнашов*
БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН ТИПА А В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА БОЛЕЗНЕННОГО
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 5
- И.С. Шорманов, М.С. Лось*
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КОРТИКО-СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ
В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПАРЦИАЛЬНОЙ НЕФРЭКТОМИИ 11
- А.И. Неймарк, И.П. Салдан, А.В. Давыдов*
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД В РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ
БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЮ 18
- С.Н. Калинина, В.Н. Фесенко, А.В. Никольский, О.О. Бурлака*
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ 24
- И.А. Корнеев, Р.Д. Зассеев, И.Г. Шевчук, А.А. Пелипейченко*
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ,
У МУЖЧИН, СОСТОЯЩИХ В БЕСПЛОДНОМ БРАКЕ 30
- А.А. Яковенко*
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ САРКОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ,
ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ 36
- И.С. Шорманов, Д.Н. Щедров*
ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ЯИЧКА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ
ОРХЭКТОМИЮ, В АСПЕКТЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ 43

❁ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- А.А. Капто*
АРТЕРИОВЕНОЗНЫЕ КОНФЛИКТЫ У МУЖЧИН С УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ 53
- А.И. Горелов, А.С. Симбирцев, Д.А. Журавский, А.А. Горелова*
ИНГИБИТОРЫ PD-1/PD-L1 В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ:
ОТ МЕДИАТОРА ИММУННОГО ОТВЕТА К ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ 64

❁ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- Г.В. Учеваткин, Н.Г. Капустин, Н.Д. Ерохина, И.В. Кузьмин*
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИСТЭКТОМИИ И ДВУСТОРОННЕГО
УРЕТЕРОСИГМОАНАСТОМОЗА У БОЛЬНОЙ С ЭКСТРОФИЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ 73

❁ ИНФОРМАЦИЯ

- Учебный план циклов повышения квалификации врачей-урологов на курсе постдипломного
обучения кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ на 2018 год 77
- Правила для авторов 78

CONTENTS

ORIGINAL PAPERS

- S.H. Al-Shukri, I.V. Kuzmin, M.N. Slesarevskaya, Yu.A. Ignashov*
BOTULINUM TOXIN TYPE A IN THE TREATMENT OF BLADDER PAIN SYNDROME IN WOMEN:
INITIAL RESULTS 5
- I.S. Shormanov, M.S. Los*
PATHOPHYSIOLOGY OF THE CORTICO-SYMPATHOADRENAL SYSTEM
IN THE POSTOPERATIVE PERIOD OF PARTIAL NEPHRECTOMY 11
- A.I. Nejmark, I.P. Saldan, A.V. Davydov*
USE OF MINERAL WATER IN REHABILITATION THERAPY OF PATIENTS
WITH NEPHROLITHIASIS 18
- S.N. Kalinina, V.N. Fesenko, A.V. Nikolskii, O.O. Burlaka*
SURGICAL TREATMENT OF PEYRONIE DISEASE 24
- I.A. Korneyev, R.D. Zasseev, I.G. Shevchuk, A.A. Pelipejchenko*
PREVALENCE OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES AMONG MEN
FROM INFERTILE COUPLES 30
- A.A. Jakovenko*
CURRENT TREATMENT METHODS FOR SARCOPENIA IN PATIENTS UNDERGOING
HEMODIALYSIS 36
- I.S. Shormanov, D.N. Shchedrov*
MEDICAL AND SOCIAL REHABILITATION FOLLOWING TESTICULAR PROSTHESIS
IN POST-ORCHIECTOMY PATIENTS 43

LITERATURE REVIEWS

- A.A. Kapto*
ARTERYOVENOUS CONFLICTS IN MEN WITH UROLOGICAL PATHOLOGY 53
- A.I. Gorelov, A.S. Simbirtsev, D.A. Zhuravskii, A.A. Gorelova*
A REVIEW OF THE PD-1/PD-L1 CHECKPOINT IN BLADDER CANCER: FROM MEDIATOR
OF IMMUNE ESCAPE TO TARGET FOR TREATMENT 64

CLINICAL CASE

- G.V. Uchvatkin, N.G. Kapustin, N.D. Erokhina, I.V. Kuzmin*
LONG-TERM RESULTS OF CYSTECTOMY AND BILATERAL URETEROSIGMOIDOSTOMY
IN PATIENTS WITH BLADDER EXSTROPHY 73

INFORMATION

- Curriculum 2018 for post-graduate students in urology Post-graduate course
of the Department of Urology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 77
- Rules for authors 78



БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН ТИПА А В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА БОЛЕЗНЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

© С.Х. Аль-Шукри, И.В. Кузьмин, М.Н. Слесаревская, Ю.А. Игнашов

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Для цитирования: Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А. Ботулинический токсин типа А в лечении синдрома болезненного мочевого пузыря у женщин: первые результаты // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 5–10. doi: 10.17816/uroved825-10

Дата поступления: 18.04.2018

Статья принята к печати: 30.05.2018

В статье представлены результаты применения ботулинического токсина типа А (БТ-А) у 49 женщин с синдромом болезненного мочевого пузыря в возрасте от 41 до 65 лет. Ранее всем пациентам проводили пероральную и внутрипузырную медикаментозную терапию, а также выполняли гидродистензию мочевого пузыря без значимого клинического эффекта. БТ-А вводили в стенку мочевого пузыря в дозе 100 Ед (20 точек по 5 Ед) под общей анестезией. Результаты лечения оценивали через 3 месяца после процедуры с помощью специализированных опросников PUF Scale, O'Leary Symptom Interstitial Cystitis Scale Index, визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) и дневников мочеиспускания. Лечение оказалось эффективным у 46 (93,8 %) больных. К концу третьего месяца после инъекции БТ-А отмечено снижение суммы баллов опросника PUF Scale на 41,3 %, O'Leary Symptom Interstitial Cystitis Scale Index — на 32 %, ВАШ боли — на 34 %, частота мочеиспускания уменьшилась на 38,5 %. Таким образом, БТ-А является эффективным методом лечения больных с синдромом болезненного мочевого пузыря, рефрактерным к другим методам лечения.

Ключевые слова: синдром болезненного мочевого пузыря; ботулинический токсин типа А.

BOTULINUM TOXIN TYPE A IN THE TREATMENT OF BLADDER PAIN SYNDROME IN WOMEN: INITIAL RESULTS

© S.H. Al-Shukri, I.V. Kuzmin, M.N. Slesarevskaya, Yu.A. Ignashov

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Ignashov YuA. Botulinum toxin type A in the treatment of bladder pain syndrome in women: initial results. *Urologicheskie vedomosti*. 2018;8(2):5-10. doi: 10.17816/uroved825-10

Received: 18.04.2018

Accepted: 30.05.2018

We present the results of botulinum toxin type A (BT-A) treatment in 49 women (aged 41–65 years) with bladder pain syndrome. Previously, all patients underwent oral and intravesical drug therapy in addition to hydrodistention of the bladder without significant clinical effect. BT-A at a dose of 100 U (20 points at 5 units) was injected into the bladder under general anesthesia. Treatment results were evaluated 3 months after the treatment using specialized questionnaires such as the Pelvic Pain and Urgency/Frequency (PUF) Scale, O'Leary-Sant Symptom Index and Interstitial Cystitis Scale, visual analogue pain scale (VAS), and urinary diaries. Remarkably, the treatment was effective in 46 (93.8%) patients. By the end of the third month after the BT-A injection, the PUF Scale score, the O'Leary-Sant Symptom and Interstitial Cystitis Scale, and VAS reduced by 41.3%, 32%, and 34%, respectively, and urination frequency decreased by 38.5%. Thus, BT-A is an effective method for treating bladder pain syndrome in patients who are refractory to other treatment methods.

Keywords: bladder pain syndrom; botulinum toxin type A.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром болезненного мочевого пузыря (СБМП), или интерстициальный цистит, является

значимой проблемой современной медицины, находящейся на стыке урологии, гинекологии и неврологии. Термин «интерстициальный цистит»

впервые использовал Сэмюэль Гросс (1876), описывая состояние, «когда в патологический процесс вовлекаются все слои стенки мочевого пузыря». Американский гинеколог Александр Скин в 1887 г. в монографии «Болезни мочевого пузыря и уретры» характеризовал интерстициальный цистит как воспалительный процесс, «разрушающий слизистую оболочку мочевого пузыря, частично либо полностью, с возможным распространением на мышечные слои пузырьной стенки» [1]. На протяжении более 100 лет урологи и гинекологи всего мира широко использовали термин «интерстициальный цистит», пока в начале XXI в. его не рекомендовали заменить на термин «синдром болезненного мочевого пузыря» или «болезненный мочевой пузырь», в немалой степени для того, чтобы подчеркнуть отличие от инфекционного воспаления стенки мочевого пузыря.

В настоящее время под СБМП понимают одно из клинических проявлений хронической тазовой боли, характеризующееся наличием персистирующей или рецидивирующей боли, локализованной в области мочевого пузыря, сопровождающейся по крайней мере одним из следующих симптомов: усилением боли при наполнении мочевого пузыря, учащением дневного и/или ночного мочеиспускания в отсутствие признаков инфекционного или другого явного поражения нижних мочевых путей [2]. Боль является ведущим клиническим проявлением СБМП, носит изнуряющий характер и сопровождается негативными психоэмоциональными нарушениями [3]. Это приводит к существенному снижению качества жизни больных, причем это снижение связано как с болями в мочевом пузыре, так и с расстройствами мочеиспускания и сексуальными нарушениями [4]. Значимость СБМП определяется не только существенным ухудшением качества жизни больных, но и его относительно высокой распространенностью. Частоту СБМП оценивают в диапазоне от 52 до 500 случаев на 100 000 женщин и от 8 до 41 случая на 100 000 мужчин [5]. Полагают, что до 30 % женщин в различные периоды своей жизни страдают тазовыми болями продолжительностью более 6 месяцев [6]. При этом СБМП наблюдают преимущественно у женщин молодого, социально активного возраста.

Этиология СБМП на сегодняшний день остается до конца не ясной. В качестве возможных причин его развития рассматривают уротелиальные

дисфункции, активацию тучных клеток, аутоиммунные, нейрогенные и ишемические нарушения, не исключают, что в качестве пускового механизма развития заболевания выступает инфекционное поражение стенки мочевого пузыря [7–9].

Диагностика СБМП основана на оценке симптоматики заболевания, результатах цистоскопии и в ряде случаев биопсии стенки мочевого пузыря при обязательном исключении других возможных причин появления боли и расстройств мочеиспускания [10–13]. На сегодняшний день лечению СБМП посвящено значительное число исследований. В клинических рекомендациях представлены различные схемы лечения заболевания. На первых этапах больным назначают поведенческую и медикаментозную терапию, а при их неэффективности проводится внутрипузырное малоинвазивное, а в редких случаях — и хирургическое лечение [2, 8, 11, 14].

Поскольку этиология и патогенез СБМП до настоящего времени изучены не до конца, лечение больных с данной патологией остается весьма сложной задачей. Единых подходов к лечению этого заболевания не существует. Как правило, лечение больных с СБМП должно начинаться с менее инвазивных методов, планирование лечения основывается на индивидуальных особенностях клинических проявлений заболевания у конкретного пациента, а возможность применения более инвазивных методик следует рассматривать только при отсутствии эффекта от пероральной фармакотерапии и внутрипузырного лечения. С учетом того, что патогенез СБМП связан в том числе и с повреждением уротелия, который индуцирует последующую воспалительную реакцию, одним из существующих методов лечения является внутрипузырная терапия. Применение лекарственных препаратов непосредственно в мочевом пузыре дает определенные преимущества, к которым относятся создание более высокой концентрации в области стенки мочевого пузыря и уменьшение побочных эффектов от проводимой терапии. Однако эффективность внутрипузырных инстилляций лекарственных средств также часто недостаточна.

В последние годы широкое применение при лечении урологических заболеваний получила ботулинотерапия, в частности применение ботулинического токсина типа А (БТ-А). В своей структуре ботулинический токсин содержит нейротоксин и нетоксичные белки. Молекула БТ-А со-

стоит из двух цепей: тяжелой и легкой, соединенных дисульфидной связью. Тяжелая цепь обладает высоким сродством к специфическим рецепторам, локализованным на поверхности нейронов-мишеней. Легкая цепь характеризуется Zn^{2+} -зависимой протеазной активностью. Наиболее широко в урологии ботулинотерапия применяется при лечении нейрогенной и идиопатической гиперактивности детрузора и детрузорно-сфинктерной диссинергии, причем как у взрослых, так и у детей [15–17]. Для лечения СБМП БТ-А был впервые применен в 2004 г. [18]. С тех пор накоплен определенный опыт использования ботулинотерапии при СБМП, однако остаются вопросы относительно оптимальных доз БТ-А, эффективности лечения у разных категорий пациентов и при исходно разном функциональном и анатомическом состоянии мочевого пузыря.

Цель исследования — изучить эффективность применения БТ-А в лечении женщин с СБМП, рефрактерным к другим методам лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу настоящего исследования, проведенного на кафедре урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова в период с 2015 по 2017 г., положены результаты обследования и лечения 49 женщин с СБМП в возрасте от 41 до 65 лет (в среднем — $49,4 \pm 10,2$ года). Средняя продолжительность заболевания составила $35,2 \pm 27,1$ месяца. Все наблюдаемые пациенты ранее безуспешно лечились по поводу СБМП не менее 3 месяцев, причем данное лечение в обязательном порядке включало как медикаментозную терапию (пероральную и внутривезикулярную), так и гидродистензию мочевого пузыря. Другими критериями включения в настоящее исследование были возраст старше 18 лет, длительность заболевания более 6 месяцев, отсутствие признаков инфекции мочевых путей, в том числе бессимптомной бактериурии, в течение последних трех месяцев, отсутствие заболеваний или состояний, которые могли быть причиной тазовых болей (опухоли, лучевой цистит, эндометриоз, неврологические заболевания и др.). Всем больным было проведено комплексное обследование, что позволило исключить другие причины развития тазовых болей, кроме СБМП.

Всем 49 находившимся под наблюдением пациентам под внутривенной анестезией выполне-

но внутривезикулярное введение БТ-А в дозе 100 Ед в стенку мочевого пузыря. Инъекции осуществляли в 20 точках мочевого пузыря в подслизистый слой по стандартной методике, в каждую точку вводили по 5 Ед БТ-А. Эффективность ботулинотерапии оценивали через 3 месяца после ее проведения.

Выраженность клинических проявлений СБМП до применения БТ-А и через 3 месяца после него оценивали с помощью специализированных опросников: шкалы симптомов тазовой боли, императивного, учащенного мочеиспускания (Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale, PUF Scale) [19], индекса симптомов интерстициального цистита О’Лири-Сант (O’Leary-Sant Symptom Intersitital Cystitis Scale Index, O’Leary-Sant SI) [20], десятибалльной визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ), а также дневников мочеиспускания, которые больные вели в течение трех суток до и через 3 месяца после лечения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA En (StatSoft Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

К окончанию третьего месяца после выполнения инъекций БТ-А в стенку мочевого пузыря субъективное улучшение по сравнению с состоянием до процедуры отметили 46 (93,8 %) из 49 больных. При этом у всех пациентов, указавших на эффективность лечения, начало клинического эффекта отмечено уже через 5–7 дней после выполнения инъекций. В дальнейшем эти больные также отмечали положительный эффект лечения, причем ни у одного из 46 больных, у которых к седьмым суткам после введения БТ-А отмечен положительный эффект, к третьему месяцу лечения не отмечено ухудшения состояния. У трех больных положительного эффекта лечения отмечено не было. Контрольное обследование наблюдаемых пациентов проведено на третий месяц после введения БТ-А. На высокую эффективность лечения указывала динамика результатов анкетирования больных и анализ их дневников мочеиспускания (табл. 1). Так, сумма баллов по опроснику O’Leary-Sant SI снизилась в среднем на 5,6 балла (–32 %, $p = 0,0019$), по опроснику PUF Scale — в среднем на 10,5 балла (–41,3 %, $p = 0,0001$), по ВАШ боли — в среднем на 1,8 балла (–34 %, $p = 0,0036$). Уменьшение частоты мочеиспускания, по данным дневников мочеиспускания, составило в среднем 38,5 %.

Таблица 1

Динамика выраженности симптоматики синдрома болезненного мочевого пузыря до и после введения БТ-А ($n = 49$)

Опросники	До лечения	Через 3 месяца после лечения	p
PUF Scale, баллы	25,4 ± 10,2	14,9 ± 9,6	0,0001
O'Leary-Sant SI, баллы	17,5 ± 2,4	11,9 ± 2,1	0,0019
ВАШ боли, баллы	5,3 ± 2,2	3,5 ± 1,6	0,0036
Количество мочеиспусканий за 3 дня	44,9 ± 10,1	27,6 ± 8,7	0,0015

Проведен детальный анализ историй болезни трех пациентов, у которых не было достигнуто клинического улучшения.

Больная П., 54 года, давность заболевания — 87 месяцев. До введения БТ-А сумма баллов по O'Leary-Sant SI — 19, по PUF Scale — 31, по ВАШ боли — 8. Средняя частота мочеиспусканий в сутки, по данным дневника мочеиспускания, — в среднем 31,7. При цистоскопии выявлено гуннеровское поражение.

Больная А., 45 лет, давность заболевания — 48 месяцев. До введения БТ-А сумма баллов по O'Leary-Sant SI — 20, по PUF Scale — 32, по ВАШ боли — 9. Средняя частота мочеиспусканий в сутки — 28. При цистоскопии выявлено гуннеровское поражение.

Больная К., 57 лет, давность заболевания — 52 месяца. До введения БТ-А сумма баллов по O'Leary-Sant SI — 20, по PUF Scale — 34, по ВАШ боли — 9. Средняя частота мочеиспусканий в сутки — 32. При цистоскопии выявлено гуннеровское поражение.

Общим для всех трех указанных выше пациентов помимо недостаточной эффективности ботулинотерапии явились следующие признаки: крайне выраженная симптоматика заболевания (сумма баллов по O'Leary-Sant SI у всех больных более 19, по PUF Scale — более 31, частота мочеиспускания — более 28 в сутки), длительность заболевания более 48 месяцев и наличие гуннеровских поражений. Ни у одного из пациентов, у которых введение БТ-А оказалось эффективным, гуннеровских поражений мы не выявили. Всем трем больным с наличием язв Гуннера была выполнена лазерная абляция этих поражений с последующим повторным (через 1 месяц) внутривезикулярным введением БТ-А в дозе 100 Ед с положительным эффектом.

Эффективность ботулинотерапии в лечении СБМП обусловлена моторным и сенсорным механизмами действия БТ-А [21]. В основе моторного

механизма лежит способность БТ-А блокировать высвобождение ацетилхолина из пресинаптических окончаний периферических холинергических нервов, что приводит к снижению сократительной активности детрузора. Сенсорный механизм заключается в снижении под действием БТ-А высвобождения афферентных нейромедиаторов, обеспечивающих возникновение болевых ощущений в мочевом пузыре.

Таким образом, внутривезикулярные инъекции БТ-А приводят к существенному клиническому улучшению у большинства больных с СБМП, рефрактерному к другим видам терапии. При этом отмечено, что эффективность ботулинотерапии значительно ниже при большей длительности заболевания, большей выраженности симптоматики и наличии гуннеровских поражений мочевого пузыря.

ВЫВОДЫ

Ботулинотерапия является эффективным методом лечения пациентов с СБМП. Результаты проведенного исследования показали, что внутривезикулярное применение БТ-А в дозе 100 Ед оказалось эффективным у 46 (93,8 %) из 49 пролеченных больных. У всех трех пациентов с недостаточной эффективностью БТ-А были выявлены гуннеровские поражения мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

- Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н. Синдром болезненного мочевого пузыря: исторические аспекты // Урологические ведомости. — 2016. — Т. 6. — № 3. — С. 5–10. [Ignashov YuA, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN. Painful bladder syndrome: historical aspects. *Urologicheskie vedomosti*. 2016;6(3):5-10. (In Russ.)]. doi: 10.17816/uroved635-10.
- Chronic Pelvic Pain. Guideline. / Engeler D, Baranowski AP, Borovicka J, et al. European Association of Urology. 2018. <http://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain>.
- Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Игнашов Ю.А. Особенности симптоматики и психоэмоционального статуса у женщин

- с синдромом хронической тазовой боли // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5. – № 3. – С. 16–19. [Slesarevskaya MN, Kuzmin IV, Ignashov YuA. Characteristics of symptoms and psychosomatic status in women with chronic pelvic pain syndrome. *Urologicheskie vedomosti*. 2015;5(3):16-19. (In Russ.). doi: 10.17816/uroved5316-19.]
4. Graziottin A, Gambini D, Bertolasi L. Genital and sexual pain in women. *Handb Clin Neurol*. 2015;130:395-412. doi: 10.1016/b978-0-444-63247-0.00023-7.
5. Davis NF, Brady CM, Creagh T. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: epidemiology, pathophysiology and evidence-based treatment options. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;175:30-37. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.041.
6. Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, et al. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol*. 1996;87(3):321-327. doi: 10.1016/0029-7844(95)00458-0.
7. Jhang JF, Kuo HC. Pathomechanism of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and mapping the heterogeneity of disease. *Int Neurourol J*. 2016;20(Suppl2):S95-104. doi: 10.5213/inj.1632712.356.
8. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Митрохин А.А., и др. Современный взгляд на проблему интерстициального цистита // Медицинский совет. – 2011. – № 11. – С. 15–19. [Loran OB, Sinyakova LA, Mitrohin AA, et al. A modern approach to the problem of interstitial cystitis. *Meditsinskij sovet*. 2011;(11);15-19. (In Russ.)]
9. Миркин Я.Б., Карапетян А.В., Шумов С.Ю. Интерстициальный цистит: дискуссия о патогенезе, диагностике и лечении. Часть 1. Патогенез // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 4. – С. 96–101. [Mirkin YaB, Karapetyan AV, Shumov SYu. Interstitial cystitis – pathogenesis, diagnosis and treatment strategies: an update. Part 1 – pathogenesis. *Experimental and clinical urology*. 2017;(4):96-101. (In Russ.)]
10. Van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol*. 2008;53(1):60-67. doi: 10.1016/j.eururo.2007.09.019.
11. Зайцев А.В., Шаров М.Н., Ибрагимов Р.А., и др. Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит: современные подходы к диагностике и лечению // Врач скорой помощи. – 2015. – № 7. – С. 32–42. [Zaitsev AV, Sharov MN, Ibragimov RA, et al. Painful bladder syndrome/interstitial cystitis: modern approaches to diagnosis and treatment. *Vrach skoroj pomoshchi*. 2015;(7):32-42. (In Russ.)]
12. Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В. Современные подходы к диагностике синдрома болезненного мочевого пузыря // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7. – № 2. – С. 25–30. [Slesarevskaya MN, Ignashov YuA, Kuzmin IV. Current approaches to the diagnostic of bladder pain syndrome. *Urologicheskie vedomosti*. 2017;7(2):25-30. (In Russ.)] doi: 10.17816/uroved7225-30.
13. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., и др. Расстройства мочеиспускания у больных с синдромом хронической тазовой боли и лейкоплакией мочевого пузыря // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6. – № 2. – С. 5–10. [Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, et al. Disorders of urination in patients with chronic pelvic pain syndrome and bladder leukoplakia. *Urologicheskie vedomosti*. 2016;6(2):5-10. (In Russ.). doi: 10.17816/uroved625-10.]
14. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А. Гидродистензия мочевого пузыря в лечении больных интерстициальным циститом/синдромом болезненного мочевого пузыря // Урология. – 2018. – № 1. – С. 26–29. [Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Ignashov YuA. Bladder hydrodistension in treating patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urologiia*. 2018;(1):26-29. (In Russ.). doi: 10.18565/urology.2018.1.26-29.]
15. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е., Ефремов Н.С. Ботулинический токсин в лечении урологических заболеваний // Урология. – 2007. – № 2. – С. 76–80. [Mazo EB, Krivoborodov GG, Shkolnikov ME, Efremov NS. Botulinicheskij toksin v lechenii urologicheskikh zabolevanij. *Urologiia*. 2007;(2):76-80. (In Russ.)]
16. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Алексеев Б.Я., и др. Ботулинотерапия в современной урологии // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 130–139. [Kaprin AD, Apolihin OI, Alekseev BJ, et al. Botulinoterapija v sovremennoj urologii. *Meditsinskij sovet*. 2016;(10):130-139. (In Russ.)]
17. Осипов И.Б., Сарычев С.А., Щедрина А.Ю., Лебелев Д.А. Ботулинотерапия в детской урологии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2016. – Т. 175. – № 1. – С. 135–136. [Osipov IB, Sarychev SA, Shhedrina AJu, Lebelev DA. Botulinoterapija v detskoj urologii. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2016;175(1):135-136. (In Russ.)]
18. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, et al. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology*. 2004;64(5):871-875. doi: 10.1016/j.urology.2004.06.073.
19. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А. Применение русскоязычной версии шкалы симптомов тазовой боли, urgencyности и частоты мочеиспускания (PUF Scale) у больных с синдромом болезненного мочевого пузыря // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7. – № 2. – С. 5–9. [Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Ignashov YuA. Use of the Russian version of pelvic pain and urgency/frequency patient symptom scale (PUF scale) in patients with the bladder pain syndrome. *Urologicheskie vedomosti*. 2017;7(2):5-9. (In Russ.). doi: 10.17816/uroved725-9.]
20. Lubeck DP, Whitmore K, Sant GR, et al. Psychometric validation of the O'Leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. *Urology*. 2001; 57(6, Suppl 1): 62-66. doi: 10.1016/s0090-4295(01)01126-8.

21. Kuo HC, Jiang YH, Tsai YC, Kuo YC. Intravesical botulinum toxin-A injections reduce bladder pain of interstitial cystitis/bladder pain syndrome refractory to conventional treatment – a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurourol/Urodyn.* 2015;35(5):609-614. doi: 10.1002/nau.22760.

Сведения об авторах:

Сальман Хасунович Аль-Шукри — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой урологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: alshukri@mail.ru.

Игорь Валентинович Кузьмин — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kuzminigor@mail.ru.

Маргарита Николаевна Слесаревская — канд. мед. наук, старший научный сотрудник кафедры урологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: mns-1971@yandex.ru.

Юрий Анатольевич Игнашов — аспирант кафедры урологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: yuri.ignashov@gmail.com.

Information about the authors:

Salman H. Al-Shukri — Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alshukri@mail.ru.

Igor V. Kuzmin — Doctor of Medical Science, Professor, Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kuzminigor@mail.ru.

Margarita N. Slesarevskaya — Candidate of Medical Science, Senior Research Fellow, Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mns-1971@yandex.ru.

Yuriy A. Ignashov — Postgraduate, Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: yuri.ignashov@gmail.com.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КОРТИКО-СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПАРЦИАЛЬНОЙ НЕФРЭКТОМИИ

© И.С. Шорманов¹, М.С. Лось²

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль;

² ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», Ярославль

Для цитирования: Шорманов И.С., Лось М.С. Патопфизиология кортико-симпато-адреналовой системы в послеоперационном периоде парциальной нефрэктомии // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 11–17. doi: 10.17816/uroved8211-17

Дата поступления: 27.04.2018

Статья принята к печати: 05.06.2018

Введение. Органосохраняющие операции на почке широко распространены в урологической практике. Любое хирургическое вмешательство вызывает в организме каскад реакций, характерных для стрессовой ситуации, которые неблагоприятно влияют на объем кровотока в паренхиматозных органах, ухудшают микроциркуляцию, уменьшая трофические и репаративные возможности органа. Применение средств противоишемической защиты является необходимым звеном реабилитации пациентов с целью сохранения почечной функции. **Цель исследования** — изучить нефропротекторные свойства α -токоферола ацетата (α -ТА), а также его влияние на показатели кортико-симпато-адреналовой системы после органосохраняющей операции на почке. **Материал и методы.** Выполнено экспериментальное исследование на 70 белых лабораторных крысах: 10 животных не подвергались хирургическому лечению, 60 крысам выполнена резекция нижнего полюса левой почки с наложением Z-образных швов. В послеоперационном периоде 30 животным внутримышечно вводили 10 % масляный раствор α -ТА по 0,2 мл 2 раза в день в течение 5 дней. Определение показателей кортико-симпато-адреналовой системы производили на 7, 14 и 28-е сутки. **Результаты.** Послеоперационное введение α -ТА приводит к ранней нормализации состояния кортико-симпато-адреналовой системы. **Вывод.** Изучаемые показатели в ткани оперированной почки отвечают за регуляцию тонуса сосудов, выраженность воспалительного ответа, микроциркуляцию и репаративные процессы. Использование α -ТА ускоряет восстановление возникших вследствие органосохраняющей операции биохимических нарушений.

Ключевые слова: рак почки; резекция; ишемия; противоишемическая защита; кортико-симпато-адреналовая система; α -токоферола ацетат.

PATHOPHYSIOLOGY OF THE CORTICO-SYMPATHOADRENAL SYSTEM IN THE POSTOPERATIVE PERIOD OF PARTIAL NEPHRECTOMY

© I.S. Shormanov¹, M.S. Los²

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

² Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

For citation: Shormanov IS, Los MS. Pathophysiology of the cortico-sympathoadrenal system in the postoperative period of partial nephrectomy. *Urologicheskie vedomosti*. 2018;8(2):11-17. doi: 10.17816/uroved8211-17

Received: 27.04.2018

Accepted: 05.06.2018

Introduction. Organ-preserving kidney surgeries are widespread in urological practice. Any surgical intervention triggers a cascade of reactions in the body that are characteristic of stressful situations, which adversely affects blood flow volume in the parenchymal organs, worsens microcirculation, and reduces the trophic and reparative abilities of organs. The application of anti-ischemic protection is an essential part of patient rehabilitation to maintain renal function. **Objective.** To investigate the nephroprotective properties of α -tocopherol acetate (α -TA) and its effect on α -tocopherol acetate (α -TA) parameters of the cortico-sympathoadrenal system following organ-preserving kidney surgery. **Material and methods.** An experimental study was performed on 70 white laboratory rats, 10 of which were not subjected to surgical treatment. Sixty rats underwent lower pole left kidney superimposition with Z-joints. Postoperatively, 30 rats were intramuscularly injected with a 10% oil solution of 0.2 mL α -TA twice a day for 5 days. The cortico-sympathoadrenal system parameters were determined on the 7th, 14th, and 28th days. **Results.** Postoperative administration of α -TA resulted in early normalization of the cortico-sympathoadrenal system. **Conclusion.** The studied indices regar-

ding the tissue of the operated kidney are responsible for regulating vascular tone, severity of the inflammatory response, microcirculation, and reparative processes. The use of α -TA accelerates recovery from organ-preserving surgery and biochemical abnormalities.

⊗ **Keywords:** kidney cancer; resection; ischemia; anti-ischemic protection; cortico-sympathoadrenal system; α -tocopherol acetate.

ВВЕДЕНИЕ

Острая почечная травма, вызванная ишемией/реперфузией при органосохраняющем хирургическом лечении почки, является независимым фактором риска хронического заболевания почек [1]. Усугубить почечную дисфункцию могут не только заболевания почек, но и системные процессы, чаще всего развивающиеся у пациентов старшего возраста [2]. Актуальность данной проблемы приводит к активному поиску различных средств, защищающих почку от интраоперационного повреждения. В настоящее время существует множество способов противоишемической защиты: исследуются различные варианты фармакологического preconditionирования, разрабатываются методики «нулевой» ишемии и контроля за краем резекции [1, 3–7]. Но, к сожалению, эти методики зависят не только от опыта хирурга, но и от оснащения клиники. Классический вариант органосохраняющего хирургического лечения почки — применение «тепловой» ишемии. Безопасной считается «тепловая» ишемия продолжительностью до 20 минут. Технически не всегда есть возможность уложиться в этот временной промежуток, а также избежать кровопотери [8], что в дальнейшем может повлиять на функциональный резерв почечной ткани и привести к развитию почечной недостаточности [9]. С этой точки зрения разработка методов послеоперационной реабилитации представляется актуальной задачей.

С учетом выраженности процессов перекисного окисления липидов в патогенезе развития острого ишемического повреждения почек при их органосохраняющем хирургическом лечении применение антиоксидантов является обоснованным методом коррекции последствий интраоперационной травмы [3]. α -Токоферола ацетат (α -ТА) относится к естественным жирорастворимым антиоксидантам. Место его основной локализации — гидрофобный слой мембран. Многочисленными исследованиями доказано, что α -ТА влияет на перераспределение метаболических реакций в сторону большей активности адаптационно-

приспособительных процессов, готовящих клетки к условиям кислородного голодания: стимулирует внутриклеточное увеличение уровня циклического аденозинмонофосфата, поддерживает резервные пути образования АТФ (гликолиз), активизирует синтез белка и нуклеиновых кислот. α -ТА существенно улучшает функциональные показатели ишемизированной почки: нормализует реабсорбцию натрия и улучшает клиренс креатинина, уменьшает накопление малонового диальдегида, существенно не влияя на активность антиоксидантных ферментов, понижает напряжение кислорода в корковом веществе почки. Применение α -ТА в качестве средства ишемического preconditionирования для увеличения антиоксидантного резерва в ткани повышает выживаемость экспериментальных животных до 50 % [10–23].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 70 белых лабораторных крысах весом от 200 до 300 г. С животными работали в соответствии с действующими Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных и Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. Десять животных не подвергались хирургическому лечению и служили интактной группой для определения референсных значений. Шестьдесят крыс стали моделью органосохраняющего хирургического лечения почки (резекция нижнего полюса левой почки с наложением Z-образных швов на зону резекции). В послеоперационном периоде все животные были разделены на две группы: контрольную ($n = 30$) — выполняли только хирургическое лечение; исследуемую ($n = 30$) — в послеоперационном периоде производили внутримышечное введение 10 % масляного раствора α -токоферола ацетата по 0,2 мл 2 раза в день в течение 5 дней. Показатели креатинина и кортико-симпато-адреналовой системы (КСАС) (адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин, гистамин и 11-ОКС) в крови и оперируемой почке определяли у всех лаборатор-

ных животных на 7, 14 и 28-е сутки. Показатели КСАС изучали при помощи спектрофлуориметра HitachiMPF-4 (Япония). Концентрация исследуемых веществ в крови выражалась в мкг/мл, в почке — в мкг/г. Уровни адреналина, норадреналина и дофамина определяли дифференциально-флуориметрическим методом по В.О. Осинской (1977), основанном на их окислении йодом с образованием флуоресцирующих продуктов. Определение содержания гистамина в крови проводили методом, основанным на измерении флуоресценции продуктов конденсации гистамина с ортофталевым альдегидом (метод Шора в модификации С.А. Мещеряковой, 1987), а серотонина — с нингидрином (Л.Я. Прошина, 1981; В.В. Меньшикова, 1987). Определение концентрации 11-оксикортикостероидов проводили по методике Ю.А. Панкова и И.Я. Усватовой (1973) с использованием стандартной пробы.

Из опыта крыс выводили с соблюдением Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных и правилами, изложенными в Хельсинкской декларации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изменения изучаемых показателей КСАС представлены в табл. 1. Уровень адреналина у живот-

ных контрольной группы (КГ) на 7-е сутки после операции увеличивался в крови на 26 % ($p > 0,05$), а в почках — на 40 % ($p < 0,05$). На 14-е сутки исследования показатели адреналина резко снижались — в крови на 53 % ($p < 0,05$), что на 41 % ниже дооперационного уровня, а в почках — на 59 % ($p < 0,05$), что на 43 % ниже показателя до операции. На 7-й день после операции в крови уровень адреналина в исследуемой группе (ИГ) был повышен на 41 % ($p < 0,05$). На 14-е сутки данный показатель, так же как и в КГ, снижался на 50 %, становясь ниже нормальных значений на 29 % ($p < 0,05$). В почках на 7-е сутки послеоперационного периода при использовании α -ТА повышение составило 26 % ($p > 0,05$). К 14-му дню отмечалось снижение уровня адреналина в ИГ на 45 % ($p < 0,05$), что по отношению к норме составило 31 % ($p < 0,05$). К 28-му дню эксперимента содержание адреналина нормализовалось как в крови, так и в почках в обеих экспериментальных группах.

После оперативного вмешательства в крови животных КГ достоверное повышение концентрации норадреналина (42 %) определялось к 14-му дню эксперимента с последующей нормализацией показателя. В ИГ отмечалась сходная динамика изучаемого показателя — повышение на 51 % ($p < 0,05$)

Таблица 1

Изменения показателей кортико-симпато-адреналовой системы у белых крыс с резецированной почкой в исследуемой и контрольной группах

Показатель	Группа	До операции (n = 10)	7-й день (n = 60)	14-й день (n = 60)	28-й день (n = 60)
Адреналин	Кровь (мкг/мл)				
	КГ	0,094 ± 0,007	0,118 ± 0,015	0,055 ± 0,009*	0,080 ± 0,006
	ИГ	0,094 ± 0,007	0,133 ± 0,016*	0,067 ± 0,008*	0,100 ± 0,009
	Почка (мкг/г)				
	КГ	0,562 ± 0,052	0,788 ± 0,084*	0,321 ± 0,039*	0,540 ± 0,033
ИГ	0,562 ± 0,052	0,706 ± 0,066	0,388 ± 0,042*	0,525 ± 0,040	
Норадреналин	Кровь (мкг/мл)				
	КГ	0,114 ± 0,008	0,135 ± 0,010	0,162 ± 0,011*	0,122 ± 0,014
	ИГ	0,114 ± 0,008	0,144 ± 0,013	0,172 ± 0,016*	0,158 ± 0,013*
	Почка (мкг/г)				
	КГ	3,186 ± 0,198	3,764 ± 0,194*	4,077 ± 0,232*	3,433 ± 0,230
ИГ	3,186 ± 0,198	3,705 ± 0,172	3,865 ± 0,288	3,222 ± 0,221	
Дофамин	Кровь (мкг/мл)				
	КГ	0,111 ± 0,007	0,068 ± 0,011*	0,055 ± 0,008*	0,082 ± 0,006*
	ИГ	0,111 ± 0,007	0,060 ± 0,010*	0,085 ± 0,007*/**	0,165 ± 0,020 */**
	Почка (мкг/г)				
	КГ	1,230 ± 0,126	0,408 ± 0,049*	0,653 ± 0,075*	0,780 ± 0,099*
ИГ	1,230 ± 0,126	0,544 ± 0,077*	0,690 ± 0,098*	0,842 ± 0,087*	

Продолжение табл. 1

Показатель	Группа	До операции (n = 10)	7-й день (n = 60)	14-й день (n = 60)	28-й день (n = 60)
11-ОКС	Кровь (мкг/мл)				
	КГ	0,65 ± 0,06	0,98 ± 0,11*	0,86 ± 0,10	1,18 ± 0,12*
	ИГ	0,65 ± 0,06	0,98 ± 0,11*	0,86 ± 0,10	0,48 ± 0,10**
Гистамин	Кровь (мкг/мл)				
	КГ	0,102 ± 0,003	0,137 ± 0,011*	0,184 ± 0,013*	0,109 ± 0,004
	ИГ	0,102 ± 0,003	0,112 ± 0,014	0,155 ± 0,015*	0,104 ± 0,007
	Почка (мкг/г)				
	КГ	0,502 ± 0,045	0,901 ± 0,088*	1,100 ± 0,132*	0,736 ± 0,077*
Серотонин	Кровь (мкг/мл)				
	КГ	0,068 ± 0,003	0,137 ± 0,010*	0,184 ± 0,013*	0,109 ± 0,004*
	ИГ	0,068 ± 0,005	0,096 ± 0,008*/**	0,101 ± 0,010*/**	0,077 ± 0,011**
	Почка (мкг/г)				
	КГ	0,418 ± 0,032	0,633 ± 0,055*	0,750 ± 0,061*	0,580 ± 0,052*
	ИГ	0,418 ± 0,032	0,580 ± 0,039*	0,660 ± 0,060*	0,404 ± 0,030**

Примечание: * достоверная разница ($p < 0,05$) между опытными и интактными животными; ** достоверная разница ($p < 0,05$) между группами контрольных животных и группами животных, которым проводилось лечение. ИГ — исследуемая группа; КГ — контрольная группа

к 14-му дню с последующим снижением. К окончанию эксперимента уровень норадреналина оставался на 39 % выше дооперационных значений ($p < 0,05$). В почках в КГ на 7-й день имело место повышение уровня норадреналина на 18 % ($p < 0,05$), к 14-му дню — на 30 % ($p < 0,05$) с дальнейшей нормализацией к концу эксперимента ($p > 0,05$). Изменения норадреналина в почках в группе с применением α -ТА не были достоверными.

Уровень дофамина в КГ прогрессирующе падал в крови до 14-го дня (на 39 % к 7-му дню и на 50 % к 14-му дню). К концу эксперимента его содержание имело тенденцию к повышению (26 %), но достоверно не достигало исходного уровня. В почках максимальное падение дофамина в 3 раза ($p < 0,05$) наблюдалось на 7-й день, затем его содержание постепенно повышалось, но и к 28-му дню не достигало дооперационного уровня и оставалось ниже его на 37 % ($p < 0,05$). На 7-й день после операции в ИГ в крови наблюдалось падение дофамина на 46 % ($p < 0,05$), а в почках на 56 % ($p < 0,05$). На фоне применения α -ТА концентрация дофамина повышалась с 14-го дня и к концу эксперимента в крови превосходила исходный уровень на 49 % ($p < 0,05$), а в почках, наоборот, не достигала такового на 32 % ($p < 0,05$). Сравнивая результаты контрольной и опытных групп, можно отметить, что к 14-му дню эксперимента наблюдалось достоверное повы-

шение уровня дофамина в группе с применением α -ТА на 55 %, к концу эксперимента достоверное повышение на 101 %. В почках по отношению к КГ статистически достоверных изменений получено не было.

Глюкокортикоидная активность в крови животных КГ повышалась на 7-й день на 51 % ($p < 0,05$), снижалась на 14-й день на 12 %, с сохранением более высоких значений (на 32 %) относительно контрольного уровня ($p < 0,05$), и вновь повышалась к концу эксперимента на 82 % от исходного уровня ($p < 0,05$). На фоне применения α -ТА показатели на 7-й и 14-й дни были идентичны показателям в КГ, а на 28-й день наблюдалось снижение уровня глюкокортикоидной активности на 44 %, и этот показатель достигал дооперационного уровня ($p > 0,05$) и был в 2,5 раза ниже контрольных значений.

Уровень гистамина в крови и в почках животных КГ достоверно нарастал на 7-й (43 и 79 % соответственно) и 14-й дни (80 и 119 % соответственно) с последующим снижением (в крови — его нормализация, а в почках данный показатель оставался на 47 % выше нормы ($p < 0,05$)). При введении α -ТА в крови достоверное повышение показателя (52 %) происходило только на 14-е сутки. В почках животных ИГ уровень гистамина достоверно повышался на 7-е и 14-е сутки после операции на 45 и 57 % соответственно, с нормализацией

показателя к 28-му дню ($p > 0,05$) — на 37 % ниже уровня гистамина в почках животных КГ ($p < 0,05$).

Уровень серотонина в крови животных КГ повышался к концу первой недели в 2 раза ($p < 0,05$), второй — в 2,7 раза ($p < 0,05$). К последнему дню эксперимента уровень изучаемого показателя снижался, но оставался в 1,6 раза ($p < 0,05$) выше дооперационного. В группе животных ИГ наблюдалось достоверное повышение концентрации серотонина только на 7-й и 14-й дни эксперимента (в крови — на 41 и 49 %; в почках — на 39 и 59 % соответственно). На 28-е сутки эксперимента в исследуемых материалах уровень серотонина нормализовался ($p > 0,05$). По отношению к КГ достоверное снижение содержания серотонина в крови происходило при использовании α -ТА на протяжении всего послеоперационного периода (на 43, 82 и 42 % соответственно). В почках при использовании α -ТА по отношению к показателям КГ изменения оставались статистически недостоверными на 7-е и 14-е сутки, а в конце эксперимента уровень серотонина — ниже контрольного на 30 % ($p < 0,05$).

Колебания уровня креатинина крови на протяжении всего эксперимента в обеих группах находились в пределах нормальных значений и были статистически недостоверными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Почка представляет собой важнейший экскреторный и инкреторный орган [24]. Любое оперативное вмешательство на почках отражается на активности симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, обмене катехоламинов в организме, деятельность которых тесно связана между собой [25, 26]. Катехоламины, серотонин, гистамин, кинины, поступающие из очага ишемического повреждения, играют важную роль в возникновении первичных микроциркуляторных и реологических расстройств в почечной паренхиме и запускают нарушения системной гемодинамики [27, 28]. Для оценки степени выраженности биохимических нарушений в паренхиме оперированной почки мы выполняли мониторинг уровней показателей КСАС, отвечающих за регуляцию тонуса сосудов, выраженность воспалительного ответа, микроциркуляцию и репаративные процессы. Резекция нижнего полюса левой почки при сохранном контралатеральном органе привела к гормонально-медиаторному дисбалансу, который

проявился нарастанием сосудосуживающих моноаминов (адреналина, норадреналина, серотонина) и потенцирующих их действие 11-ОКС и падением вазодилатирующих (дофамин). При этом показатели креатинина крови оказались мало чувствительны к проведенной операции и не отличались от аналогичных значений крови интактных крыс в обеих группах, что, по нашему мнению, связано с достаточной суммарной функцией почек. Механизм защитного действия α -ТА как природного антиоксиданта не только основывается на его антиоксидантных свойствах, но и обусловлен его мембраностабилизирующим действием, способностью влиять на адаптацию клеточного метаболизма к условиям ишемии. Его применение в послеоперационном периоде привело к раннему восстановлению показателей КСАС в эксперименте.

ВЫВОД

Динамика уровней адреналина, норадреналина, дофамина, серотонина, гистамина и 11-ОКС в крови и ткани почек лабораторных животных на фоне применения α -ТА в послеоперационном периоде является предпосылкой для улучшения микроциркуляции, снижения интенсивности воспалительных реакций и усиления репаративных процессов в зоне операции, подтверждая его нефропротекторные свойства.

ЛИТЕРАТУРА

- Индароков Т.Р., Серегин А.В., Лоран О.Б., и др. Профилактический гемостатический шов при открытой резекции почки как один из способов сохранения почечной функции // Онкоурология. — 2017. — Т. 13. — № 3. — С. 39–45. [Indarokov TR, Seregin AV, Loran OB, et al. Preventive hemostatic suture during open kidney resection as an option to preserve the renal function. *Onkourologiya*. 2013;9(1):17-23. (In Russ.)). doi:10.17650/1726-9776-2017-13-3-39-45.
- Дряженков И.Г., Комлев Д.Л., Лось М.С. Факторы ишемического повреждения почки при ее резекции // Клиническая медицина. — 2013. — Т. 91. — № 6. — С. 21–25. [Dryazhenkov IG, Komlev DL, Los MS. Factors of ischemic injury of the kidney when it is resected. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;91(6):21-25. (In Russ.)]
- Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В., Плотноков Е.Ю., и др. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии // Анестезиология и реаниматология. — 2014. — № 3. — С. 59–67. [Grebentchikov OA, Likhvantsev VV, Plotnikov EYu, et al. Molecular mechanisms of ischemic-reperfusion syndrome and its therapy. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2014;(3):59-67. (In Russ.)]

4. Ивахно К.Ю., Карнаух П.А. Совершенствование открытой резекции почки с использованием интраоперационного УЗИ // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – № 2. – С. 102–103. [Ivakhno KYu, Karnaukh PA. Perfection of open resection of the kidney with the use of intraoperative ultrasound. *Medical science and education of the Ural*. 2012;(2):102-103. (In Russ.)]
5. Носов А.К., Лушина П.А., Петров С.Б. Лапароскопическая резекция почки без ишемии и без наложения гемостатического шва на зону резекции у пациентов с раком почки // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6 (спецвыпуск). – С. 76–77. [Nosov AK, Lushina PA, Petrov SB. Laparoscopic resection of the kidney without ischemia and without the application of the haemostatic suture to the resection area in patients with kidney cancer. *Urologicheskie vedomosti*. 2016;6(Suppl):76-77. (In Russ.)]
6. Сафронова Е.Ю., Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я., и др. Способы осуществления гемостаза при выполнении резекции почки // Исследования и практика в медицине. – 2016. – Т. 3. – № 1. – С. 58–65. [Safronova EYu, Nyushko KM, Alekseev BYa, et al. Methods of carrying out hemostasis while performing a resection of the kidney. *Research and practice in medicine*. 2016;3(1):58-65. (In Russ.)]
7. Чернышев И.В., Ханакеев Р.А. Анализ собственной и индуцированной флуоресценции злокачественных новообразований и интактных тканей почек // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 4. – С. 32–37. [Chernishev IV, Khanakaev RA. Analysis of own and induced fluorescence of the malignant kidney tumors and healthy tissue. *Experimental and Clinical Urology*. 2014;(4):32-37. (In Russ.)]
8. Зырянов А.В., Пономарев А.В. Время тепловой ишемии и кривая обучения при малоинвазивной резекции почки // Урология. – 2013. – № 9. – С. 26–30. [Zyryanov AV, Ponomarev AV. Warm ischemia time and learning curve in minimally invasive partial Nephrectomy. *Urology*. 2013;(9):26-30. (In Russ.)]
9. Евсеев С.В., Гусев А.А. Значение оценки почечной функции при почечно-клеточном раке // Вестник урологии. – 2013. – № 3. – С. 39–53. [Evseev SV, Gusev AA. Value assessment of renal function in renal cell carcinoma. *Herald of Urology*. 2013;(3):39-53. (In Russ.)]
10. Aryamanesh S, Ebrahimi SM, Abotaleb N, et al. Role of endogenous vitamin E in renal ischemic preconditioning process: differences between male and female rats. *Iran Biomed J*. 2012;16(1):44-51.
11. Shokeir AA, Barakat N, Hussein AA, et al. Role of combination of L-arginine and α -tocopherol in renal transplantation ischaemia/reperfusion injury: a randomized controlled experimental study in a rat model. *BJU Int*. 2011;108(4):612-618. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09943.x.
12. Yurdakul T, Kulaksizoglu H, Pişkin MM, et al. Combination antioxidant effect of α -tocopherol and erdosteine in ischemia-reperfusion injury in rat model. *Int Urol Nephrol*. 2010;42(3):647-655. doi: 10.1007/s11255-009-9641-y.
13. Кирпатовский В.И., Голод Е.А., Надточий О.Н., Обухова Т.В. Влияние α -Токоферола на парциальные функции ишемизированной почки // Урология. – 2006. – № 5. – С. 80–84. [Kirpatovskiy VI, Golod EA, Nadtochiy ON, Obukhova TV. Effects of alpha-tocopherol on partial functions of the ischemic kidney. *Urologiia*. 2006;(5):80-84. (In Russ.)]
14. Gurel A, Armutcu F, Sahin S, et al. Protective role of alpha-tocopherol and caffeic acid phenethyl ester on ischemia-reperfusion injury via nitric oxide and myeloperoxidase in rat kidneys. *Clin Chim Acta*. 2004;339(1-2):33-41.
15. Avunduk MC, Yurdakul T, Erdemli E, Yavuz A. Prevention of renal damage by alpha tocopherol in ischemia and reperfusion models of rats. *Urol Res*. 2003;31(4):280-285. doi: 10.1007/s00240-003-0329-y.
16. Attia DM, Verhagen AM, Stroes ES, et al. Vitamin E alleviates renal injury, but not hypertension, during chronic nitric oxide synthase inhibition in rats. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(12):2585-93.
17. Rhoden EL, Pereira-Lima L, Telöken C, et al. Beneficial effect of alpha-tocopherol in renal ischemia-reperfusion in rats. *Jpn J Pharmacol*. 2001;87(2):164-166.
18. Nagel E, Meyer zu Vilsendorf A, Bartels M, Pichlmayr R. Antioxidative vitamins in prevention of ischemia/reperfusion injury. *Int J Vitam Nutr Res*. 1997;67(5):298-306.
19. Кирпатовский В.И., Никифорова Н.В., Кудрявцев Ю.В., Надточий О.Н. Использование эмульсии альфа-токоферола для антиоксидантной защиты ишемизированных и консервированных почек // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1996. – Т. 121. – № 5. – С. 499–503. [Kirpatovskiy VI, Nikiforova NV, Kudriavtsev IuV, Nadtochiy ON. Use of an alpha-tocopherol emulsion for antioxidant protection of ischemic and conserved kidneys. *Bulleten eksperimentalnoj biologii i mediciny*. 1996;121(5):499-502. (In Russ.)]
20. Aktöz T, Aydogdu N, Alagol B, et al. The protective effects of melatonin and vitamin E against renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Ren Fail*. 2007;29(5):535-542.
21. Федорук А.С., Гоженко А.И., Роговый Ю.Е. Защитное воздействие α -токоферола на функцию почек и перекисное окисление липидов при острой гемической гипоксии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1998. – № 4. – С. 35–38. [Fedoruk AS, Gozhenko AI, Rogovy YuE. Protective effect of α -to-caffeine on kidney function and lipid peroxidation in acute hemic hypoxia. *Pathological physiology and experimental therapy*. 1998;(4):35-38 (In Russ.)]
22. Надточий О.Н. Профилактика постишемических функциональных расстройств почки при операциях с временным прекращением почечного кровотока (экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед.наук. – М., 2000. [Nadtochiy ON. Prophylaxis of postischemic functional disorders of the kidney during operations with temporary discontinuance of renal blood flow (experimental study). [dissertation] Moscow; 2000. (In Russ.)]

23. Кирпатовский В.И., Надточий О.Н., Сыромятникова Е.В. Возможности пролонгации допустимых сроков ишемии почки при использовании разных вариантов противоишемической защиты // Урология. – 2003. – № 3. – С. 7–10. [Kirpatovskiy VI, Nadtochy ON, Syromyatnikova EV. Possibilities of prolonging the permissible periods of kidney ischemia when using different variants of anti-ischemic protection. *Urologiia*. 2003;(3):7-10. (In Russ.)]
24. Nishimura M, Takahashi H, Yoshimura M. Upregulation of the brain renin-angiotensin system in rats with chronic renal failure. *Acta Physiol*. 2007;189:369-377.
25. Фатеев Д.М. Влияние нефрэктомии и резекции почки на адаптивные возможности системы кровообращения (клинико-экспериментальное исследование): Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2013. [Fateev DM. Influence of nephrectomy and kidney resection on the adaptive possibilities of the circulatory system (clinical and experimental research). [dissertation] St. Petersburg; 2013. (In Russ.)]. Доступно по: www.infran.ru/Diss-Sovet/Fateev-text-autoref.pdf. Ссылка активна на 20.04.18 г.
26. Иванов А.П. Клинико-экспериментальные обоснования органосохраняющих операций при раке почки: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. [Ivanov AP. Clinical and experimental substantiations of organ-saving operations in kidney cancer. [dissertation] Moscow; 2012. (In Russ.)]. Доступно по: http://muctudde.ucoz.ru/news/kliniko_eksperimentalnye_obosnovaniya_organoso/2013-04-12-101. Ссылка активна на 20.04.18 г.
27. Boero R, Pignataro A, Ferro M, Quarello F. Symparhetic nervous system and chronic renal failure. *Clin and Exper Hypertension*. 2001;23(1-2):69-75.
28. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, et al. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ*. 2008;178:1303-1311.
29. Николаева А.А., Королева С.В., Ашмарин И.П. Дофамин–серотонин–соматостатин: изучение взаимодействий в этой системе обещает новые перспективы в теории и практике // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – № 2. – С. 60–64. [Nikolaeva AA, Koroleva SV, Ashmarin IP. Research of interactions in the dopamine-serotonin-somatostatin system promises new outlook in fundamental and practical respects. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2009;(2):60-64. (In Russ.)]
30. Бизунок Н.А. Биогенные амины — эндогенные модуляторы клеточной генерации активных форм кислорода // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – № 4(10). – С. 11–8. [Bizunok NA. Biogenic amines – endogenous modulators of the cellular reactive oxygen species generation. *Belorussian Medical Journal*. 2004;4(10):11-18. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Игорь Сергеевич Шорманов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией. ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль. E-mail: i-s-shormanov@yandex.ru.

Марина Сергеевна Лось — канд. мед. наук, врач-уролог. ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», Ярославль. E-mail: 922099@mail.ru.

Information about the authors:

Igor S. Shormanov — Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Urology and Nephrology. Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia. E-mail: i-s-shormanov@yandex.ru.

Marina S. Los — Candidate of Medical Science, Urologist. Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia. E-mail: 922099@mail.ru.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД В РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

© А.И. Неймарк, И.П. Салдан, А.В. Давыдов

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

Для цитирования: Неймарк А.И., Салдан И.П., Давыдов А.В. Использование минеральных вод в реабилитационной терапии больных мочекаменной болезнью // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 18–23. doi: 10.17816/uroved8218-23

Дата поступления: 23.04.2018

Статья принята к печати: 28.05.2018

⊗ **Актуальность.** Изучение альтернативных немедикаментозных методов реабилитационной терапии является актуальной задачей профилактического направления восстановительной медицины. Важную роль в реабилитационных мероприятиях по профилактике рецидивов нефролитиаза играет терапия с применением бальнеологических лечебных факторов. **Цель исследования** — клинико-лабораторный анализ эффективности применения слабоминерализованной минеральной воды «Серебряный ключ» в реабилитационной терапии больных мочекаменной болезнью. **Материалы и методы исследования.** Проанализированы данные обследования и лечения 36 больных мочекаменной болезнью. Все пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы на две группы: 1-я (контрольная) — 17 человек, которые получали стандартную консервативную терапию (спазмолитики, анальгетики) и питье пресной воды, и 2-я (основная) — 19 человек, получавших стандартную консервативную терапию и питье минеральной воды «Серебряный ключ» по 5 мл/кг массы тела на прием (температура — 18–25 °С), за 30–40 мин до еды 4 раза в день в амбулаторных условиях. **Результаты.** У пациентов 2-й группы самостоятельное отхождение конкремента зарегистрировано в 78,9 % случаев, отмечалось увеличение суточного диуреза у 100 % больных, наблюдалось снижение экскреции оксалатов и мочевой кислоты в суточной моче на 52,3 и 49,9 % соответственно, снижение (и нормализация) концентрации лактатдегидрогеназы, лейцинаминопептидазы и N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы на 28,3, 24,5 и 12,5 % ($p < 0,05$) соответственно. Наряду с этим зарегистрированы снижение (и нормализация) показателей времени накопления в 2,7 раза ($p < 0,05$), периода полувыведения — в 2,1 раза ($p < 0,05$) и увеличение скорости клубочковой фильтрации — на 60,1 % ($p < 0,05$) с одновременным улучшением микроциркуляции почек. **Заключение.** Прием минеральной воды «Серебряный ключ» в реабилитационной терапии больных мочекаменной болезнью положительно влияет на клиническое течение заболевания, способствует уменьшению экскреции оксалатов, мочевой кислоты в суточной моче, снижению энзимурии и приводит к увеличению суточного диуреза.

⊗ **Ключевые слова:** мочекаменная болезнь; минеральная вода; реабилитационная терапия.

USE OF MINERAL WATER IN REHABILITATION THERAPY OF PATIENTS WITH NEPHROLITHIASIS

© А.И. Неймарк, И.П. Салдан, А.В. Давыдов

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Nejmark AI, Saldan IP, Davydov AV. Use of mineral water in rehabilitation therapy of patients with nephrolithiasis. *Urologicheskie vedomosti*. 2018;8(2):18-23. doi: 10.17816/uroved8218-23

Received: 23.04.2018

Accepted: 28.05.2018

Background. Study of alternative non-pharmacological methods of rehabilitation therapy is an actual task in the direction of preventive and restorative medicine. An important role in rehabilitation measures in preventing urolithiasis relapse is therapy using balneological therapeutic methods. **The aim** of the study was to perform a clinical and laboratory analysis of the effectiveness of mineral water “Serebrjanniy kluch” (Silver Rill) in rehabilitation therapy for patients with urolithiasis. **Materials and methods.** The study is based on the results of survey data analysis and treatment of 36 patients with urolithiasis. All patients were randomized into two groups: the first (control) group comprised 17 patients who received standard conservative therapy (antispasmodics and analgesics) and fresh drinking water and the second (main) group comprised 19 patients who received standard conservative therapy and mineral drinking water “Serebrjanniy kluch” at 5 ml/kg of body weight per serving, at 18°C–25°C for 30–40 minutes before meals 4 times a day in an outpa-

tient setting. **Results.** In the second group, self-sustained calculus removal was recorded in 78.9% of cases, and there was an increase in daily diuresis in all patients, a decrease in the excretion of oxalate and uric acid in daily urine by 52.3% and 49.9%, respectively, and decrease and normalization of lactate dehydrogenase, leucine aminopeptidase, and N-acetyl- β -D-glucosaminidase concentrations were 28.3%, 24.5%, and 12.5% ($p < 0.05$), respectively. In addition, the decrease and normalization of the accumulation time indicators were registered 2.7 times ($p < 0.05$), the half-life period was 2.1 times ($p < 0.05$), and the glomerular filtration rate increased by 60.1% ($p < 0.05$) with simultaneous improvement in microcirculation of the kidneys. **Conclusions.** Consuming mineral water "Serebrjanny kljuch" as a part of rehabilitation therapy of patients with urolithiasis positively influences the clinical course of the disease, helps reduce the excretion of oxalates and uric acid in daily urine, reduces enzymes, and leads to an increase in daily diuresis.

⊗ **Keywords:** nephrolithiasis; mineral water; rehabilitation therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из самых распространенных и частых заболеваний в мире, развиваясь чаще всего у лиц трудоспособного возраста [1]. МКБ занимает третье место среди заболеваний урологического профиля после инфекций мочевыводящих путей и болезней предстательной железы [2]. По сравнению с 2002 г. прирост числа пациентов с МКБ составил 25,1 % [3].

Успехи, достигнутые в лечении МКБ, не способствуют снижению показателя заболеваемости, что может быть связано с частым рецидивированием заболевания вследствие воздействия как экзогенных, так и эндогенных факторов на фоне ассоциированных патологических процессов [4, 5].

Высокая встречаемость, возрастающая заболеваемость, частые рецидивы, низкая эффективность консервативной терапии побуждают к поискам новых способов лечения данного заболевания [6, 7].

Интенсивное развитие лекарственной терапии и хирургических способов лечения не решило многие вопросы профилактики и лечения этого заболевания. Установлено, что после оперативного лечения у 7–10 % пациентов рецидив возникает в течение года, у 35 % — в течение 5 лет и у 50 % больных рецидив диагностируется в течение 10 лет после элиминации конкремента [8].

Изучение альтернативных немедикаментозных методов реабилитационной терапии является актуальной задачей профилактического направления восстановительной медицины [9]. Весьма важную роль в реабилитационных мероприятиях по профилактике рецидивов нефролитиаза играет терапия с применением бальнеологических лечебных факторов [10, 11].

Лечебное действие минеральных вод обусловлено разнообразием их физических и химических свойств. Их применение приводит к восстановлению нарушений минерального обмена, повышению

растворимости солей в моче; воды воздействуют на активность окислительно-восстановительных ферментов, на содержание биологически активных веществ, способствуют усилению диуретического эффекта, улучшению почечного плазмотока и фильтрации мочи в почечных клубочках, что в свою очередь приводит к снижению рецидивов заболевания [12, 13].

Цель исследования — клинико-лабораторный анализ эффективности применения слабоминерализованной минеральной воды «Серебряный ключ» в реабилитационной терапии больных мочекаменной болезнью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе проанализированы данные обследования и лечения 36 больных МКБ. Средний возраст пациентов составил $43,7 \pm 4,2$ года и находился в диапазоне от 32 до 52 лет. Мужчин было 20 (55,6 %), женщин — 16 (44,4 %).

Давность заболевания нефролитиазом у обследованных больных составляла от 8 месяцев до 7 лет. Самой многочисленной была группа больных с длительностью заболевания от 1 до 4 лет — 37,8 %.

В прошлом пациенты были подвергнуты различным вмешательствам, направленным на удаление камней почек и мочеточников: у 9 (25 %) больных были проведены открытые традиционные операции, у 17 (47,2 %) — дистанционная литотрипсия, у 7 (19,5 %) — контактная литотрипсия и у 3 (8,3 %) отмечали самостоятельное отхождение конкрементов.

Для оценки эффективности реабилитационной терапии больных МКБ определяли содержание в моче экскретируемых энзимов: гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лейцинаминопептидазы (ЛАП), N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы (НАГ),

оксалурии, экскреции мочевой кислоты. Определяли суточный диурез. Для оценки функционального состояния почек выполняли скинтиграфию на камере Diasam с использованием $^{113}\text{m/n}$ — ОТРА. С целью определения микроциркуляции почек использовали лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ). При лазерной доплеровской флоуметрии регистрировали показатель микроциркуляции (ПМ) и индекс эффективности микроциркуляции, величина которого отражает уровень перфузии.

Все пациенты, включенные в исследование, методом типологического отбора были рандомизированы на две группы, сопоставимые по возрасту, полу, клиническим проявлениям и тяжести заболевания: 1-я (контрольная) — 17 человек, которые получали стандартную консервативную терапию (спазмолитики, анальгетики) и питье пресной воды, и 2-я (основная) — 19 человек, получавших стандартную консервативную терапию и питье минеральной воды «Серебряный ключ» по 5 мл/кг массы тела на прием (температура — 18–25 °С), за 30–40 мин до еды 4 раза в день в амбулаторных условиях.

По химическому составу минеральная вода «Серебряный ключ» относится к слабominерализованным гидрокарбонатным магниевым-кальциевым водам со слабощелочной реакцией.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ведущими признаками заболевания обследованных больных до лечения были тупые, ноющие боли в поясничной области у 34 (94,4 %) пациентов, дизурические явления — у 28 (77,8 %), учащенное мочеиспускание — у 32 (88,9 %), тошнота и рвота — у 14 (38,9 %). В 1-й группе, в которой прово-

дили спазмолитическую терапию на фоне обычного питьевого режима, после лечения в течение 14 суток сохранялись боли в поясничной области у 11 (64,7 %) больных, дизурия — у 9 (52,9 %) и только у 3 (17,6 %) больных наблюдалось самостоятельное отхождение микроконкрементов. Во 2-й группе на фоне комплексной терапии, дополненной применением минеральной воды «Серебряный ключ», регистрировали более частое отхождение конкремента — у 15 (78,9 %) больных, что сопровождалось снижением частоты болевого синдрома у 17 (89,5 %) больных, дизурических явлений — у 16 (84,2 %) и вегетативной симптоматики у всех наблюдаемых больных.

До лечения в сравниваемых группах регистрировали изменения в моче, характеризующиеся протеинурией, эритроцитурией, при этом у 67 % пациентов наблюдалась оксалурия, у 18 % — уратурия, у 15 % — фосфатурия. Наряду с этим в моче обнаружены статистически значимое повышение экскреции оксалатов, мочевой кислоты в суточной моче и снижение суточного диуреза (табл. 1).

После лечения в 1-й группе наблюдали статистически значимое увеличение суточного диуреза до $1232,0 \pm 32,1$ мл ($p < 0,001$), а у пациентов 2-й группы наряду с увеличением суточного диуреза до $1424,0 \pm 49,6$ мл ($p < 0,001$) регистрировали снижение экскреции оксалатов и мочевой кислоты в суточной моче на 52,3 и 49,9 % соответственно ($p < 0,05$). Снижение экскреции оксалатов и мочевой кислоты в суточной моче связано с присутствием в минеральной воде ионов магния, которые положительно влияют на снижение гиперкальциурии и гипероксалурии, а ионы кальция повышают растворимость мочевой кислоты в моче [14].

Таблица 1

Динамика суточной экскреции мочевой кислоты, оксалатов и суточного диуреза у больных нефролитиазом ($M \pm m$)

Показатели	Контроль ($n = 16$)	1-я группа ($n = 17$)		2-я группа ($n = 19$)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мочевая кислота, ммоль/сут	$3,8 \pm 0,24$	$7,89 \pm 0,45$ $p_1 = 0,001$	$5,73 \pm 0,54$ $p_1 < 0,001$	$7,73 \pm 0,35$ $p_1 < 0,001$	$3,87 \pm 0,21$ $p_2 = 0,005$
Оксалаты, ммоль/сут	$0,19 \pm 0,02$	$0,43 \pm 0,04$ $p_1 = 0,001$	$0,38 \pm 0,03$ $p_1 = 0,015$	$0,44 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$	$0,21 \pm 0,07$ $p_2 = 0,022$
Суточный диурез, мл	$1369,0 \pm 43,4$	$810,0 \pm 36,6$ $p_1 < 0,001$	$1232,0 \pm 32,1$ $p_2 < 0,001$	$837,0 \pm 21,7$ $p_1 < 0,001$	$1424,0 \pm 49,6$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 — достоверные различия с контрольными величинами; p_2 — достоверные различия до и после лечения

При исследовании показателей энзимурии в обеих группах выявлено повышение активности экскретируемых энзимов (табл. 2).

После лечения у пациентов 1-й группы, несмотря на статистически значимое снижение активности всех ферментов, ни один из показателей не достиг уровня контрольных показателей. У пациентов 2-й группы отмечено статистически значимое снижение (и нормализация) концентрации ЛДГ, ЛАП и НАГ на 28,3, 24,5 и 12,5 % ($p < 0,05$) соответственно. Существенной динамики в изменении уровня ГГТ, ЩФ не было зарегистрировано, показатели оставались выше контрольных величин. Такой эффект минеральной воды «Серебряный ключ», по-видимому,

заключается в том, что на фоне снижения оксалатно-кальциевой кристаллурии происходит восстановление поврежденных эпителиальных клеток проксимального отдела нефрона [15].

По данным скинтиграфии почек, до лечения в группах регистрировали увеличение времени накопления и периода полувыведения радиофармпрепарата со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по сравнению с контрольными показателями (табл. 3).

У больных 1-й группы после проведения реабилитационной терапии наблюдалась тенденция к нормализации исследуемых параметров, однако они статистически значимо отличались от кон-

Таблица 2

Динамика показателей энзимурии у больных нефролитиазом ($M \pm m$)

Показатели	Контроль ($n = 16$)	1-я группа ($n = 17$)		2-я группа ($n = 19$)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ГГТ, Ед/л	$5,34 \pm 0,28$	$7,83 \pm 0,24$ $p_1 = 0,001$	$7,67 \pm 0,28$ $p_1 = 0,006$	$7,52 \pm 0,29$ $p_1 < 0,001$	$6,12 \pm 0,21$ $p_1 = 0,013$ $p_2 = 0,025$
ЩФ, Ед/л	$9,23 \pm 0,34$	$12,67 \pm 0,34$ $p_1 = 0,002$	$12,45 \pm 0,44$ $p_1 = 0,002$	$12,34 \pm 0,52$ $p_1 = 0,001$	$12,23 \pm 0,34$ $p_1 = 0,001$
ЛДГ, Ед/л	$6,15 \pm 0,21$	$9,23 \pm 0,35$ $p_1 = 0,001$	$8,46 \pm 0,34$ $p_1 = 0,020$	$9,74 \pm 0,19$ $p_1 = 0,001$	$6,98 \pm 0,13$ $p_2 = 0,005$
ЛАП, Ед/л	$8,22 \pm 0,23$	$11,54 \pm 0,76$ $p_1 = 0,016$	$10,38 \pm 0,43$ $p_1 = 0,011$	$10,92 \pm 0,35$ $p_1 = 0,002$	$8,24 \pm 0,18$ $p_2 = 0,033$
НАГ, Ед/ммоль креат.	$20,45 \pm 0,37$	$24,87 \pm 0,46$ $p_1 = 0,004$	$23,017 \pm 0,39$ $p_1 = 0,013$	$24,15 \pm 0,32$ $p_1 = 0,001$	$21,12 \pm 0,18$ $p_2 = 0,011$

Примечание: ГГТ — гаммаглутамилтрансферазы; ЛДГ — лактатдегидрогеназы; ЩФ — щелочная фосфатазы; ЛАП — лейцинаминопептидазы; НАГ — N-ацетил-β-D-глокозаминидазы; p_1 — достоверные различия с контрольными величинами; p_2 — достоверные различия до и после лечения

Таблица 3

Динамика показателей функционального состояния почек у больных нефролитиазом ($M \pm m$)

Показатели	Контроль ($n = 16$)	1-я группа ($n = 17$)		2-я группа ($n = 19$)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
T_{\max} накопления, мин	$4,12 \pm 0,32$	$13,52 \pm 1,32$ $p_1 < 0,001$	$9,73 \pm 1,12$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,014$	$13,67 \pm 1,22$ $p_1 < 0,001$	$5,07 \pm 0,43$ $p_2 < 0,001$
T полувыведения, мин	$10,54 \pm 0,63$	$23,17 \pm 2,03$ $p_1 < 0,001$	$17,45 \pm 1,65$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$22,97 \pm 1,23$ $p_1 < 0,001$	$11,13 \pm 0,55$ $p_2 < 0,001$
СКФ, мл/мин	$42,80 \pm 3,17$	$26,98 \pm 2,11$ $p_1 < 0,001$	$34,18 \pm 2,27$ $p_1 < 0,036$ $p_2 < 0,018$	$26,45 \pm 1,98$ $p_1 < 0,001$	$42,37 \pm 1,96$ $p_2 < 0,001$

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; p_1 — достоверные различия с контрольными величинами; p_2 — достоверные различия до и после лечения

Таблица 4

Динамика показателей базального кровотока в точке проекции почек у больных ($M \pm m$)

Показатели	Контроль ($n = 16$)	1-я группа ($n = 17$)		2-я группа ($n = 19$)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ПМ, пф. ед.	$20,84 \pm 1,12$	$9,67 \pm 0,98$ $p_1 < 0,001$	$11,78 \pm 0,45$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$9,84 \pm 0,39$ $p_1 < 0,001$	$19,86 \pm 0,48$ $p_2 < 0,001$
ИЭМ, %	$0,89 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$0,59 \pm 0,07$ $p_1 < 0,045$ $p_2 < 0,032$	$0,39 \pm 0,06$ $p_1 < 0,020$	$0,87 \pm 0,02$ $p_2 < 0,001$

Примечание: ПМ — показатели микроциркуляции; ИЭМ — индекс эффективности микроциркуляции; p_1 — достоверные различия с контрольными величинами; p_2 — достоверные различия до и после лечения

трольных величин. У больных 2-й группы регистрировали снижение (и нормализацию) показателей времени накопления в 2,7 раза ($p < 0,05$), периода полувыведения — в 2,1 раза ($p < 0,05$) и увеличение СКФ на 60,1 % ($p < 0,05$). Это связано как с диуретическим эффектом, так и с осмотическим действием минеральных солей и улучшением процессов фильтрации и секреции в нефроне.

Анализ данных микроциркуляции почек показал изменения базального кровотока, что проявилось в снижении показателей микроциркуляции (ПМ) и индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) (табл. 4).

После реабилитационной терапии у больных 1-й группы статистически значимых изменений в нормализации исследуемых величин не наблюдалось. На фоне приема минеральной воды «Серебряный ключ» у пациентов 2-й группы регистрировали повышение (и нормализацию) ПМ с $9,84 \pm 0,39$ до $19,86 \pm 0,48$ пф. ед. ($p_1 < 0,001$) и ИЭМ с $0,39 \pm 0,06$ до $0,87 \pm 0,02$ % ($p_1 < 0,001$). Такой эффект возможен за счет уменьшения интерстициального отека, нормализации тонуса сосудов и улучшения реологических свойств крови [16].

ВЫВОДЫ

Включение минеральной воды «Серебряный ключ» в реабилитационную терапию больных МКБ положительно влияет на клиническое течение заболевания, частоту отхождения конкрементов, способствует уменьшению экскреции оксалатов, мочевой кислоты в суточной моче, снижению энзимурии и приводит к увеличению суточного диуреза. На фоне приема минеральной воды увеличивается скорость клубочковой фильтрации почек, нормализуется микроциркуляция почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов В.В., Дзранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников: учеб. пособие. — М., 2011. — 96 с. [Borisov VV, Dzranov NK. Mochekamennaja bolezni. Terapija bolnyh kamnjami почек i mochetochnikov: ucheb. posobie. Moscow; 2011. (In Russ.)]
2. Дулов А.А., Борисов В.А., Клепиков О.В. Оценка уровня заболеваемости болезнями мочеполовой системы и экзогенных факторов риска // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2013. — Т. 12. — № 1. — С. 331–337. [Dulov AA, Borisov VA, Klepikov OV. Ocenka urovnja zaboлеваемости болезнями мочеполовой системы i jezdogennyh faktorov riska. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah*. 2013;12(1):331-337. (In Russ.)]
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., и др. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012 гг.) по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. — 2014. — № 2. — С. 4–12. [Apolihin OI, Sivkov AV, Moskaleva NG, et al. Analiz uronefrologicheskoj zaboлеваемости i smertnosti v Rossijskoj Federacii za desjatiletnij period (2002-2012 gg.) po dannym oficial'noj statistiki. *Ekspierimentalnaja i klinicheskaja urologija*. 2014;(2):4-12. (In Russ.)]
4. Теодорович О.В., Забродина Н.Б., Драгуда И.М. Анализ некоторых факторов, влияющих на рецидивность и течение уrolитиаза, у больных в различных возрастных группах // Медицинский вестник МВД. — 2012. — № 3. — С. 42–44. [Teodorovich OV, Zabrodina NB, Draguda IM. Analiz nekotoryh faktorov, vlijajushhih na recidivnost' i techenie urolitiaza, u bol'nyh v razlichnyh vozrastnyh gruppah. *Medicinskij vestnik MVD*. 2012;(3):42-44. (In Russ.)]
5. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis. *Eur Urol Suppl*. 2010;9(12):802-806. doi: 10.1016/j.eursup.2010.11.006.
6. Саенко В. С. Современный взгляд на консервативное лечение мочекаменной болезни // Эффективная фармакотерапия. —

2013. – № 16. – С. 64–70. [Saenko VS. Sovremennyy vzglyad na konservativnoe lechenie mochekamennoj bolezni. *Effektivnaja farmakoterapija*. 2013;(16):64-70. (In Russ.)]
7. Пронкин Е.А. Профилактика рецидивов мочекаменной болезни // Фарматека. – 2012. – № 7. – С. 114–119. [Pronkin EA. Profilaktika recidivov mochekamennoj bolezni. *Farmateka*. 2012;(7):114-119. (In Russ.)]
 8. Мочекаменная болезнь: современные методы диагностики и лечения: руководство / Под ред. Ю.Г. Аляева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 216 с. [Mochekamennaja bolezni': sovremennye metody diagnostiki i lechenija: rukovodstvo / Ed by Ju.G. Aljaev. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. – 216 p. (In Russ.)]
 9. Разумов А.Н. Современные технологии восстановительной медицины: Материалы региональной научно-практической конференции / Под ред. проф. Т.В. Кулешовой. – Белокуриха, 2007. [Razumov AN. Sovremennye tehnologii vosstanovitel'noj mediciny. (Conference proceedings) Regional'naya nauchno-prakticheskaya konferenciya. Ed by T.V. Kuleshova. Belokurikha; 2007. (In Russ.)]
 10. Карпухин И.В. Основные направления и перспективы развития медицинской реабилитации урологических и андрологических больных // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 2007. – № 5. – С. 4–8. [Karpuhin IV. Osnovnye napravlenija i perspektivy razvitiya medicinskocj reabilitacii urologicheskikh i andrologicheskikh bol'nyh. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK*. 2007;(5):4-8. (In Russ.)]
 11. Хорошко Е.В., Третьяков А.А. Реабилитация больных мочекаменной болезнью на курортах Кавказских минеральных вод // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7. – № 2. – С. 95–98. [Horoshko EV, Tret'jakov AA. Reabilitacija bol'nyh mochekamennoj bolezni'ju na kurortah Kavkazskikh mineral'nyh vod. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2011;7(2):95-98. (In Russ.)]
 12. Карлухин И.В., Ли А.А. Санаторно-курортное лечение больных мочекаменной болезнью и мочекаменными диатезами // Вопросы курортологии. – 2001. – № 6. – С. 49. [Karpuhin IV, Li AA. Sanatorno-kurortnoe lechenie bol'nyh mochekamennoj bolezni'ju i mochekamennymi diatezami. *Voprosy kurortologii*. 2001;(6):49. (In Russ.)]
 13. Тиктинский О.Л. Уролитиаз. – Л.: Медицина, 1980. – 282 с. [Tiktinskij OL. Urolitiaz. Leningrad: Medicina; 1980. 282 p. (In Russ.)]
 14. Siener R, Jahnen A, Hesse A. Influence of a mineral water rich in calcium, magnesium and bicarbonate on urine composition and the risk of calcium oxalate crystallization. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(2):270-276. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601778.
 15. Блюм Е.Э. Значение прекиционной деформации позвоночника в патогенезе нефролитиаза: диагностика, клиника и методы физической реабилитации: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 257 с. [Bljum EE. Znachenie prekcionnoj deformacii pozvonochnika v patogeneze nefrolitiaz: diagnostika, klinika i metody fizicheskocj reabilitacii. [dissertation] Moscow; 2000. (In Russ.)]
 16. Антанюк М.В. Углекислые минеральные воды в бальнео-профилактике атеросклероза: Дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2003. [Antanjuk MV. Uglekislye mineral'nye vody v bal'neoprofilaktike ateroskleroza. [dissertation] Tomsk; 2003. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Александр Израилевич Неймарк — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии. ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул. E-mail: urologagmu@mail.ru.

Игорь Петрович Салдан — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности. ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул.

Андрей Викторович Давыдов — д-р мед. наук, профессор, кафедра специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии. ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул. E-mail: andre1763@mail.ru.

Information about the authors:

Aleksandr I. Nejmark — Doctor of Medical Science, Professor, Head, Department of Specialized Surgery in Urology, Traumatology and Ophthalmology. Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: urologagmu@mail.ru.

Igor P. Saldan — Doctor of Medical Science, Professor, Head, Department of Hygiene, Ecology and Life Safety Fundamentals. Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Andrej V. Davydov — Doctor of Medical Science, Professor, Head, Department of Specialized Surgery in Urology, Traumatology and Ophthalmology. Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: andre1763@mail.ru.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ

© С.Н. Калинина¹, В.Н. Фесенко¹, А.В. Никольский², О.О. Бурлака²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²СПб ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург

Для цитирования: Калинина С.Н., Фесенко В.Н., Никольский А.В., Бурлака О.О. Хирургическое лечение болезни Пейрони // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 24–29. doi: 10.17816/uroved8224-29

Дата поступления: 25.04.2018

Статья принята к печати: 30.05.2018

В статье приведены результаты оперативного лечения 25 мужчин с болезнью Пейрони. Показаниями к хирургическому лечению являлись размер бляшек более 1,5 см и угол искривления полового члена свыше 45 градусов. Одиннадцати пациентам выполняли пликацию бляшки полового члена по методу П.А. Щеплева, 5 больным — заместительную корпоропластику бляшки большой подкожной веной бедра, 5 больным — лоскутную корпоропластику с использованием ксеноперикарда и 4 пациентам — корпоропластику буккальным трансплантатом. Результаты оперативного лечения всех больных были расценены как положительные. Сделан вывод, что оперативное лечение пациентов с болезнью Пейрони с выполнением заместительной корпоропластики показано в стадии стабилизации бляшки, особенно при использовании ксеноперикарда.

Ключевые слова: болезнь Пейрони; заместительная корпоропластика; буккальный трансплантат; ксеноперикард.

SURGICAL TREATMENT OF PEYRONIE DISEASE

© S.N. Kalinina¹, V.N. Fesenko¹, A.V. Nikolskii², O.O. Burlaka²

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

²Aleksandrovskaya Hospital, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kalinina SN, Fesenko VN, Nikolskii AV, Burlaka OO. Surgical treatment of Peyronie disease. *Urologicheskie ведомости*. 2018;8(2):24-29. doi: 10.17816/uroved8224-29

Received: 25.04.2018

Accepted: 30.05.2018

We present the results of operative treatment of 25 men with Peyronie disease. Indications for surgical treatment included plaques > 1.5 cm and a penile curvature angle > 45°. In total, 11 patients underwent plaque plication of the penis following the method of P.A. Shcheplev, 5 patients underwent substitutive corporoplasty of plaque using the large saphenous vein of the thigh, 5 patients underwent patchwork corporoplasty using xenopericardium, and 4 patients underwent corporoplasty using buccal mucosa graft. The results of the operative treatment of all patients were considered positive. In conclusion, operative treatment of patients with Peyronie disease undergoing corporoplasty replacement is indicated for plaque stabilization, particularly while using xenopericardium.

Keywords: Peyronie disease; substitutive corporoplasty; buccal graft; xenopericardium.

Болезнь Пейрони, или фибропластическая индурация полового члена, — это заболевание, при котором на белочной оболочке полового члена возникают фибропластические бляшки, нарушающие ее эластичность и приводящие к деформации полового члена во время эрекции. Этиология болезни Пейрони к настоящему времени до конца не ясна [1–3]. К факторам риска развития заболева-

ния относят сахарный диабет, гипертоническую болезнь, нарушение липидного обмена, ишемическую кардиопатию, курение, злоупотребление алкоголем. При болезни Пейрони мочеиспускательный канал в патологический процесс не вовлекается. Изъязвлений, злокачественных перерождений узлов также не наблюдается. Клинические проявления болезни Пейрони представлены болью, деформа-

цией полового члена при эрекции и наличием зон уплотнения белочной оболочки и межкавернозной перегородки, определяющихся при пальпации [4]. Частым осложнением болезни Пейрони становится эректильная дисфункция, которая развивается как вследствие непосредственно деформации полового члена, делающей невозможным половой акт, так и по причине связанных с искривлением психологических факторов.

Частоту болезни Пейрони среди всех взрослых мужчин оценивают в диапазоне от 3 до 8 % [5–7]. Иногда заболевание может не проявляться какими-либо клиническими симптомами. В таких случаях лечение не проводят. При наличии клинических проявлений заболевания назначают консервативное лечение, а при необходимости — выполняют оперативные вмешательства. Показаниями к оперативному лечению являются искривление полового члена, препятствующее коитусу, угол искривления более 45 градусов, наличие бляшек больших размеров, приводящих к девиации полового члена.

Оперативные вмешательства при болезни Пейрони можно разделить на два вида: операции, укорачивающие половой член, и операции, удлиняющие половой член (пликация белочной оболочки по методу П.А. Щеплева). Устранить искривление полового члена без его укорочения позволяют пластические операции: заместительная корпоропластика или графтинг, а дефект белочной оболочки после иссечения бляшки закрывают трансплантатом [8–11]. В качестве ауто трансплантатов используют аутовену, белочную или влагалищную оболочку яичка, слизистую щеки, фасциальный или кожный лоскут. К аллогraftам относятся трупный перикард, трупная широкая фасция, трупная твердая мозговая оболочка. Ксенографтами могут быть подслизистая основа тонкой кишки свиньи, бычий перикард (ксеноперикард), дерма свиньи. Синтетические трансплантаты представлены гортексом, даксоном, силластиком.

В послеоперационном периоде для профилактики укорочения полового члена иногда используют пенильные экстендеры. При возникновении выраженных эректильных нарушений больным показано интракавернозное фаллопротезирование [12]. При болезни Пейрони можно использовать любые фаллопротезы, но наиболее эффективными считаются трехкомпонентные протезы.

Целью настоящего исследования была оценка эффективности различных видов оперативного лечения болезни Пейрони.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в Александровской больнице, являющейся базой кафедры урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, находились 25 мужчин в возрасте от 25 до 63 лет, которым выполняли различные оперативные вмешательства по поводу болезни Пейрони. Все пациенты были женаты.

Показаниями к хирургическому лечению болезни Пейрони считали размер бляшек более 1,5 см и угол искривления полового члена более 45 градусов. Наблюдаемым нами больным выполняли следующие оперативные вмешательства: 11 пациентам — пликацию бляшки полового члена по методу П.А. Щеплева, 5 больным — заместительную корпоропластику бляшки большой подкожной веной бедра, 5 больным — лоскутную корпоропластику с использованием ксеноперикарда и 4 пациентам — корпоропластику буккальным трансплантатом.

ОПИСАНИЕ ТЕХНИКИ ВЫПОЛНЕНИЯ ОПЕРАЦИЙ

1. Пликация бляшки по методу П.А. Щеплева (рис. 1)

Этапы операции:

- выявление искривления полового члена — на основании полового члена накладывают турникет, вызывают искусственную эрекцию введением 20–40 мл 0,9 % изотонического раствора хлорида натрия;
- отделение кожи полового члена с подкожной фасцией от белочной оболочки кавернозных тел до корня полового члена тупым и острым путем;
- скальпирование полового члена;
- выполнение дубликатуры белочной оболочки в точке максимального искривления с контролем искусственной эрекции;
- подшивание отсепарированной кожи к иссеченной крайней плоти;
- введение резиновых выпускников и наложение швов на уздечку.

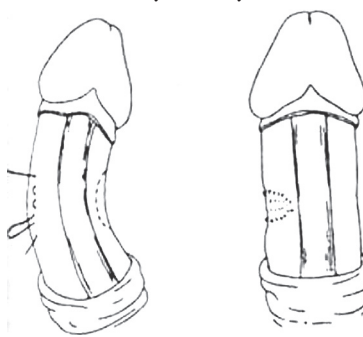


Рис. 1. Операция по П.А. Щеплеву. Этапы пластики — в тексте

2. Заместительная корпоропластика бляшки большой подкожной веной бедра (v. safenapatagna) (рис. 2). Операцию выполняли с привлечением сосудистого хирурга

Этапы операции:

- а) отступив от венечной борозды 5 мм, производят круговой разрез;
- б) кожу смещают к корню полового члена;
- в) при дорсальном расположении бляшки выполняют мобилизацию сосудисто-нервного пучка. В случае вентрального расположения фиброзной бляшки производят мобилизацию спонгиозного тела уретры;
- г) после наложения турникета кавернозное тело пунктируют иглой 21-го калибра, вводят физиологический раствор до достижения эрекции — измеряют угол искривления полового члена;
- д) фиброзную бляшку либо рассекают (согласно методике Egidio), либо полностью иссекают в пределах здоровой белочной оболочки относительно эректильной ткани;
- ж) параллельно производят забор трансплантата большой подкожной вены;
- з) выполняют тракцию полового члена и дефект белочной оболочки замещают трансплантатом;
- е) трансплантат фиксируют обвивным швом биодегенерируемой нитью 4–0;
- и) фасцию Бака ушивают над трансплантатом;
- к) субкоронарный разрез завершают циркумцизией. Накладывают поддерживающую повязку. Мочевой пузырь дренируют катетером Фолея на одни сутки.

3. Корпоропластика буккальным трансплантатом (рис. 3). Операцию выполняли с привлечением челюстно-лицевого хирурга.

Этапы операции:

- а) дезинфицируют поверхности оболочки правой или левой щеки;
- б) в ротовую полость помещают ретрактор;
- в) вдоль внешнего края щеки накладывают анкерные швы для постоянного натяжения трансплантата;
- г) отмечают проток околоушной слюнной железы на уровне второго моляра и определяют границы лоскута;
- д) лоскут выделяют, отсекают и извлекают из ротовой полости;
- е) осуществляют тщательный гемостаз донорского участка и фиксацию трансплантата;
- ж) лоскут тщательно очищают микрохирургиче-

скими инструментами и моделируют в зависимости от дефекта белочной оболочки.

4. Лоскутную корпоропластику выполняли с использованием модифицированного ксеноперикарда теленка отечественного производства «БИОПЛАМ» (Патент РФ № 2197818 «Способ подготовки биоткани для ксенопротезирования», 2014) (рис. 4)

Этапы операции:

- 1) иссечение фиброзной бляшки;
- 2) подготовка ксеноперикарда к имплантации;
- 3) фиксация имплантата.

Особенностью ксеноперикарда является наличие двух поверхностей: мезотелиальной (гладкой) и фиброзной (ворсистой). Мезотелиальная поверхность ксеноперикарда обладает способностью препятствовать адгезии, фиброзная, ворсистая поверхность пластины активно срастается с тканями организма.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отдаленные результаты оперативных вмешательств изучены в сроки до 6 месяцев. У одного пациента развился кавернит (со стороны, противоположной иссечению бляшки), в связи с чем выполнено вскрытие и дренирование кавернозных тел. При этом гнойно-некротического расплавления имплантата не отмечено. У всех остальных больных послеоперационный период протекал без осложнений, спонтанные эрекции появлялись на 1–2-е сутки после операции. Всех пациентов выписывали на 7–8-е сутки под наблюдение уролога поликлиники. Половой жизнью разрешалось жить после операции не ранее чем через 1,5 месяца. Все пациенты были удовлетворены результатами лечения, эректильная функция сохранена, отсутствовали боли и укорочение полового члена при эрекции.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной Щ., 42 года, госпитализирован в урологическую клинику Александровской больницы 18.08.2014.

Диагноз: болезнь Пейрони. Жалобы на искривление полового члена в дорсолатеральном направлении, боли при эрекции, невозможность совершения полового акта. Болен в течение 12 месяцев, неоднократно проводили консервативную терапию без положительного эффекта. Объективно: состояние удовлетворительное. *Status localis*: наружные половые органы развиты правильно,

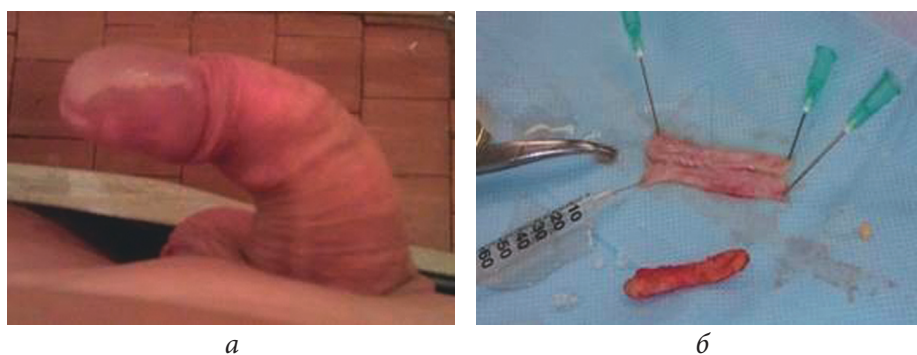


Рис. 2. Больной П., 45 лет. Болезнь Пейрони, угол искривления полового члена более 60 градусов (*а*), пластика бляшки вены *v. safenamagna* (*б*). Подробные этапы операции — в тексте

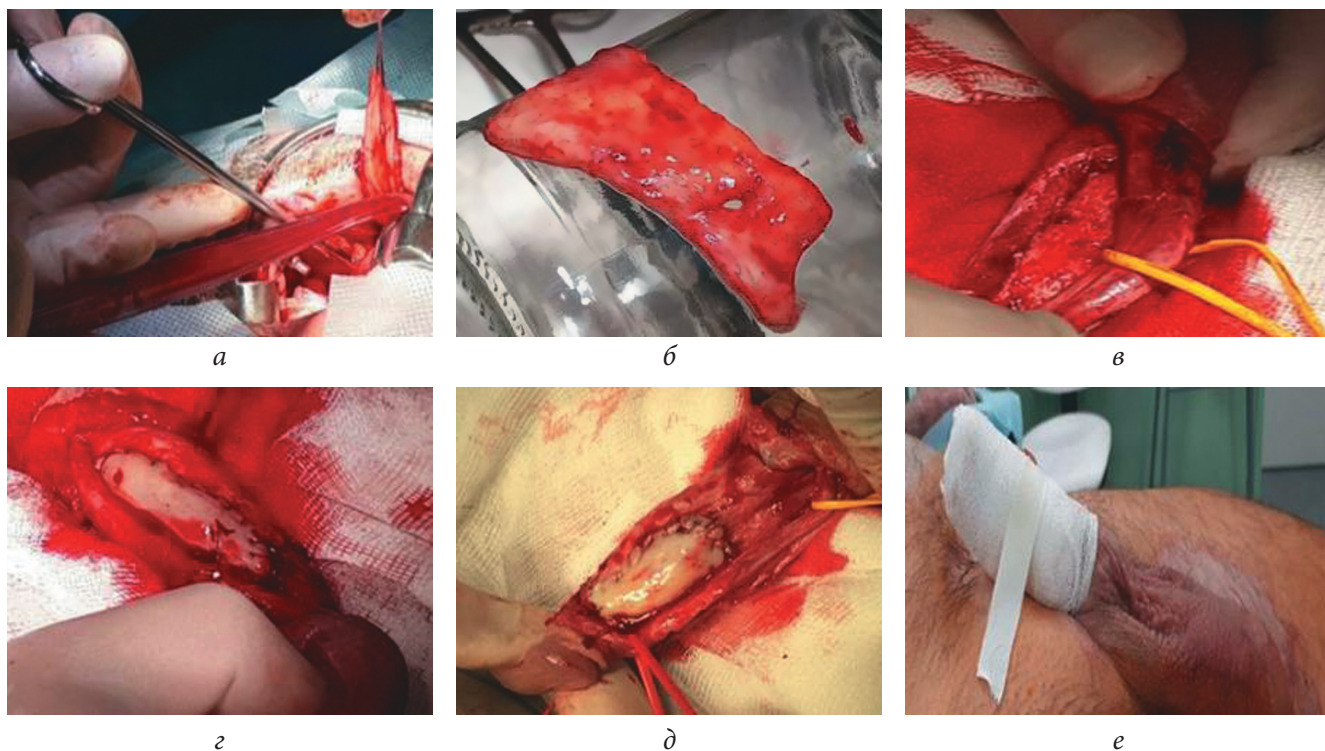


Рис. 3. Больной, 54 года. Буккальная пластика бляшки слизистой щеки. Этапы операции: *а* — забор трансплантата из слизистой оболочки щеки; *б* — лоскут тщательно очищают микрохирургическими инструментами; *в, г* — лоскут моделируют в зависимости от дефекта белочной оболочки; *д* — трансплантат фиксируют швами к белочной оболочке; *е* — на половой член накладывают поддерживающую повязку

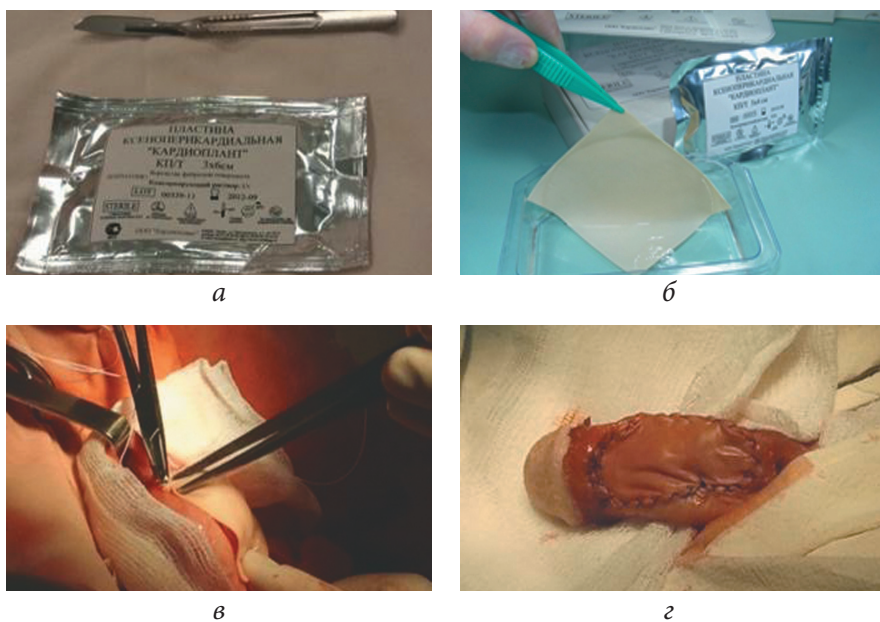


Рис. 4. Пластика бляшки бычьим ксеноперикардом. Этапы операции: *а, б* — ксеноперикард теленка отечественного производства «БИОПЛАМ» и подготовка ксеноперикарда к имплантации; *в, г* — фиксация ксеноперикарда к белочной оболочке

по мужскому типу. По дорсальной поверхности полового члена пальпируется плотная бляшка размером 3,5 × 2,5 × 0,4 см. При медикаментозной эрекции имеется дорсолатеральное искривление полового члена до 90 градусов.

19.08.2014 выполнено хирургическое вмешательство. Техника операции: под эндотрахеальным наркозом и после обработки операционного поля кожным антисептиком, отступя от венечной борозды 5 мм, производили круговой разрез. Половой член «скелетирован от кожи». Кавернозное тело было пунктировано иглой 21-го калибра, и в него введен физиологический раствор, чтобы достичь искусственной эрекции и визуально определить, какое искривление имеется у пациента (выявлено дорсолатеральное искривление до 90 градусов). Произведено два парауретральных разреза, мобилизованы фасция Бука и нервно-сосудистый пучок до белочной оболочки. Повторно вызвана искусственная эрекция, и в месте максимального искривления произведен поперечный разрез белочной оболочки, раздваивающийся на концах, до образования угла 120 градусов. Выполнена тракция полового члена, и дефект белочной оболочки замещен трансплантатом (ксеноперикардальная пластина, шероховатой поверхностью к кавернозным телам). Трансплантат фиксирован биодеградируемой нитью 4–0. Фасция Бука ушита. Крайняя плоть иссечена. Круговой разрез кожи ушит викрилом 4–0. Гемостаз стабилен. Наложена легкая давящая повязка. Мочевой пузырь дренирован катетером Фолея № 18. Послеоперационных осложнений не наблюдалось.

Повторно пациент осмотрен через 6 месяцев после операции, жалобы отсутствовали. При объективном осмотре общее состояние удовлетворительное. Эректильная функция у пациента сохранена, укорочение полового члена и боли при эрекции отсутствовали. Признаков отторжения имплантата не отмечалось.

Накопленный нами опыт свидетельствует о том, что перед оперативным лечением должны быть оценены длина полового члена, степень эректильной деформации и эректильной функции. Прогноз при оперативном лечении болезни Пейрони благоприятный. Оперативное лечение болезни Пейрони показано только в стабильной стадии заболевания, не менее чем через 3 месяца после стабилизации процесса или через 12 месяцев от начала заболевания. Методики, укорачивающие половой член,

должны применяться в качестве метода выбора при угле искривления менее 60 градусов. Заместительная корпоропластика является предпочтительным методом при угле искривления более 60–90 градусов и значительных размерах бляшки. Эффективность корпоропластики у большинства наших пациентов достигала 90–100 %, особенно при использовании ксеноперикарда. Фаллоэндопротезирование полового члена показано при тяжелой степени эректильной дисфункции и при наличии выраженного фиброза кавернозных тел после предварительного выполнения ультразвуковой фармакодоплерографии и динамической кавернозографии.

ВЫВОДЫ

Оперативное лечение пациентов с болезнью Пейрони с выполнением заместительной корпоропластики дает положительный клинический эффект в стадии стабилизации бляшки, особенно при использовании ксеноперикарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Урология. Российские клинические рекомендации / Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Urologija. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Ed by Ju.G. Aljaeva, P.V. Glybochko, D.Ju. Pushkar. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)]
2. Калинина С.Н., Тиктинский О.Л., Новиков И.Ф. Фибропластическая индурация полового члена (болезнь Пейрони): Пособие для врачей-урологов. – СПб.: Изд-во СПбМАПО, 2009. [Kalina SN, Tiktinskij OL, Novikov IF. Fibroplasticheskaja induracija polovogo chlena (bolezni' Pejroni). Posobie dlja vrachej-urologov. Saint Petersburg: Izd-vo SPbMAPO; 2009. (In Russ.)]
3. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. – М.: МИА, 2010. [Tiktinskij OL, Kalinina SN, Mihajlichenko VV. Andrologija. Moscow: MIA; 2010. (In Russ.)]
4. Москалева Ю.С., Остапченко А.Ю., Корнеев И.А. Болезнь Пейрони // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5. – № 4. – С. 30–35. [Moskaleva JuS, Ostapchenko AJu, Korneev IA. Peyronie's disease. Urologicheskie vedomosti. 2015;5(4):30-35. (In Russ.)]
5. Sommer F, Schwarzer U, Wassmer G, et al. Epidemiology of Peyronie's disease. *International Journal of Impotence Research*. 2002;14(5):379-383. doi: 10.1038/sj.ijir.3900863.
6. La Pera G, Pescatori ES, Calabrese M, et al. Peyronie's disease: prevalence and association with cigarette smoking: a multicenter population-based study in men aged 50–69 years. *European Urology*. 2001;40(5):525-530. doi: 10.1159/000049830.
7. Щеплев П.А., Данилов И.А., Колотинский А.Б., и др. Клинические рекомендации. Болезнь Пейрони // Андрология и генитальная

- хирургия. — 2007. — № 1. — С. 55–58. [Shheplev PA, Danilov IA, Kolotinskij AB, et al. Klinicheskie rekomendacii. Bolezn' Pejroni. *Andrologija i genital'naja hirurgija*. 2007(1):55-58. (In Russ.)]
8. Москалева Ю.С., Корнеев И.А. Результаты хирургического лечения при болезни Пейрони // Урологические ведомости. — 2017. — Т. 7. — № 1. — С. 25–29. [Moskaleva JuS, Korneev IA. Results of surgical treatment of Peyroni's disease. *Urologicheskie vedomosti*. 2017;7(1)25-29. (In Russ.)]. doi: 10.17816/uroved7125-29.
9. Королева С.В., Ковалев В.А., Лещев Н.В., и др. Выбор метода корпоропластики при болезни Пейрони в зависимости от гемодинамического статуса полового члена // Урология. — 2005. — № 6. — С. 26–30. [Koroleva SV, Kovalev VA, Leshhev NV, et al. Vybora metoda korporoplastiki pri bolezni Pejroni v zavisimosti ot gemodinamicheskogo statusa polovogo chlena. *Urologiya*. 2005;(6):26-30. (In Russ.)]
10. Калмин О.В., Никольский В.И., Федорова М.Г., и др. Морфологические изменения ксеноперикарда в условиях гнойно-воспалительного процесса // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. — 2011. — № 4. — С. 12–20. [Kalmin OV, Nikol'skij VI, Fedorova MG, et al. Morfologicheskie izmenenija ksenoperikarda v uslovijah gnojno-vospalitel'nogo processa. *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*. 2011;(4):12-20. (In Russ.)]
11. Carson CC. Penile prosthesis implantation in the treatment of Peyronie's disease. *Int J Impot Res*. 1998;10(2):125-128. doi: 10.1038/sj.ijir.3900330.
12. Mufti G, Aitchison M, Bramwell SP, et al. Corporeal plication for surgical correction of Peyronie' s disease. *J Urol*. 1990;144(2): 281-282. doi:10.1016/s0022-5347(17)39432-6.

Сведения об авторах:

Светлана Николаевна Калинина — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kalinina_sn@mail.ru.

Владимир Николаевич Фесенко — канд. мед. наук, доцент кафедры урологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: fesvn_spb@mail.ru.

Антон Валерьевич Никольский — канд. мед. наук, врач-уролог отделения урологии. СПб ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург.

Олег Олегович Бурлака — канд. мед. наук, заведующий отделением урологии. СПб ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург. E-mail: burlaka@list.ru.

Information about the authors:

Svetlana N. Kalinina — Doctor of Medical Science, Professor, Urology Department. North-Western State Medical university named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kalinina_sn@mail.ru.

Vladimir N. Fesenko — Candidate of Medical Science, Associate Professor, Urology Department. North-Western State Medical university named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: fesvn_spb@mail.ru.

Anton V. Nikol'skii — Candidate of Medical Science, Urologist, Department of Urology. Aleksandrovskaia Hospital, Saint Petersburg, Russia.

Oleg O. Burlaka — Candidate of Medical Science, Head of Department of Urology. Aleksandrovskaia Hospital, Saint Petersburg, Russia. E-mail: burlaka@list.ru.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, У МУЖЧИН, СОСТОЯЩИХ В БЕСПЛОДНОМ БРАКЕ

© И.А. Корнеев^{1,2}, Р.Д. Зассеев², И.Г. Шевчук¹, А.А. Пелипейченко¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

²АО «Международный центр репродуктивной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Корнеев И.А., Зассеев Р.Д., Шевчук И.Г., Пелипейченко А.А. Распространенность инфекций, передающихся половым путем, у мужчин, состоящих в бесплодном браке // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 30–35. doi: 10.17816/uroved8230-35

Дата поступления: 11.05.2018

Статья принята к печати: 14.06.2018

⊕ **Актуальность.** Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), могут негативно влиять на фертильность мужчин, однако распространенность ИППП среди бесплодных мужчин изучена недостаточно полно. **Цель исследования** — изучить распространенность ИППП у мужчин, обратившихся в Центр репродуктивной медицины по поводу бесплодия в браке. **Материалы и методы.** Работа основана на ретроспективном изучении материалов клинического обследования 307 мужчин (средний возраст — 35 ± 15 лет), последовательно обратившихся в Центр репродуктивной медицины по поводу отсутствия у партнерши беременности естественным путем в течение 4–228 мес. (в среднем — 38 ± 12 мес.). Отделяемое из уретры для обнаружения гонококковой, трихомонадной, хламидийной, микоплазменной, уреоплазменной инфекций было получено у 235 (76,5 %), 232 (75,6 %), 270 (87,9 %), 301 (98,1 %), 300 (97,7 %) мужчин соответственно, кровь для диагностики сифилиса, гепатитов В и С, ВИЧ, ВПГ и ЦМВ сдали 229 (74,6 %), 224 (73 %), 227 (73,9 %), 230 (74,9 %), 233 (75,9 %), 232 (75,6 %) пациентов соответственно. Данные лабораторных исследований были подвергнуты статистической обработке. **Результаты.** Отрицательные результаты всех проведенных исследований получены у 94 (30,6 %) мужчин, не было выявлено пациентов с хламидийной и трихомонадной инфекциями. Гонококковая, микоплазменная и уреоплазменная инфекции были обнаружены у 1 (0,4 %), 6 (2,6 %) и 14 (4,7 %) мужчин соответственно, положительные результаты тестирования на сифилис, гепатит В и С, ВИЧ, ВПГ и ЦМВ были получены у 1 (0,4 %), 2 (0,9 %), 6 (2,6 %), 1 (0,4 %), 177 (76 %) и 133 (57 %) пациентов соответственно. **Заключение.** У мужчин, состоящих в бесплодном браке, имеется высокая распространенность ИППП. Полученные данные открывают перспективы для дальнейших исследований взаимосвязей между наличием ИППП, параметрами эякулята и результатами лечения бесплодия.

⊕ **Ключевые слова:** мужское бесплодие; инфекции, передающиеся половым путем.

PREVALENCE OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES AMONG MEN FROM INFERTILE COUPLES

© I.A. Korneyev^{1,2}, R.D. Zasseev², I.G. Shevchuk¹, A.A. Pelipejchenko²

¹Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²International Centre for Reproductive Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Korneyev IA, Zasseev RD, Shevchuk IG, Pelipejchenko AA. Prevalence of sexually transmitted diseases among men from infertile couples. *Urologicheskie vedomosti*. 2018;8(2):30-35. doi: 10.17816/uroved8230-35

Received: 11.05.2018

Accepted: 14.06.2018

Introduction. Sexually transmitted diseases (STDs) can potentially disrupt male fertility; however, the prevalence data for STDs among men from infertile couples is controversial. **Aim.** The aim of the study was to estimate the prevalence of STDs among men from infertile couples seeking medical assistance in an assisted reproductive technology clinic. **Materials and methods.** We retrospectively studied the medical records of 307 men (mean age: 35 ± 15 years) consecutively attending an outpatient reproductive clinic for infertility treatment. Duration of the infertile period varied from 4 to 228 months (mean: 38 ± 12 months). We collected urethral swab specimen to investigate the presence of *Neisse-*

ria gonorrhoeae, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*, and *Ureaplasma* species in 235 (76.5%), 232 (75.6%), 270 (87.9%), 301 (98.1%), and 300 (97.7%) men, respectively. Blood tests for syphilis, hepatitis B and C, human immunodeficiency virus (HIV), human herpesvirus (HHV), and cytomegalovirus (CMV) were conducted in 229 (74.6%), 224 (73%), 227 (73.9%), 230 (74.9%), 233(75.9%), and 232 (75.6%) men, respectively, and statistical analysis of the data was performed. **Results.** Remarkably, all tests were negative in 94 (30.6%) men, and no patient had *T. vaginalis* or *C. trachomatis* infection. However, *N. gonorrhoeae*, *Mycoplasma*, and *Ureaplasma* were detected in 1 (0.4%), 6 (2.6%), and 14 (4.7%) men, respectively. Syphilis, hepatitis B and C, HIV, HSV, and CMV tests were positive in 1 (0.4%), 2 (0.9%), 6 (2.6%), 1(0.4%), 177 (76%), and 133 (57%) men, respectively. **Conclusions.** The prevalence of STDs is high among men from infertile couples. Further studies are warranted to investigate the relationship between STDs and male infertility.

⊗ **Keywords:** male infertility; sexually transmitted diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Бесплодие в браке — это актуальная проблема, по поводу которой к врачу обращается примерно 15 % супружеских пар, при этом примерно в каждом втором случае выявляется мужской фактор, препятствующий наступлению беременности [1]. Несмотря на развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и совершенствование методов диагностики, позволяющих выявить причины снижения фертильности, в последние несколько лет в России наблюдается увеличение числа пациентов с первичным и вторичным бесплодием [2, 3]. Около трети состоящих в бесплодном браке мужчин сообщают о том, что ранее перенесли заболевания, вызванные инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), при этом у таких пациентов часто обнаруживают снижение показателей эякулята [4]. Опубликованы работы, подтверждающие негативное влияние возбудителей этих заболеваний на мужскую фертильность, которое может реализоваться через различные патологические механизмы, нарушающие нормальную работу гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, транспорт спермы, сперматогенез и жизнеспособность сперматозоидов. Несмотря на то, что исследовательскими группами были опубликованы данные о более высокой распространенности некоторых ИППП, среди бесплодных мужчин по сравнению с мужчинами, ставшими отцами, выводы авторов о роли ИППП в проблеме бесплодия в браке оказались противоречивыми. В то время как некоторые авторы продемонстрировали, что гонококки, трихомонады, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, вирусы гепатита В и С, герпеса, а также цитомегаловирус, ВИЧ и сифилис снижают способность мужчин становиться отцами или препятствуют рождению здорового ребенка, другие специалисты эти данные не подтверждают [5–8]. Формирование

единой точки зрения по этим вопросам во многом затрудняет существенные различия распространенности ИППП в разных странах, связанные с национальными особенностями ведения регистров при диагностике и условиями оказания медицинской помощи, включая возможность безрецептурного приобретения лекарственных средств и распространенность самолечения [9]. В отечественной литературе опубликовано недостаточное количество работ, посвященных распространенности ИППП среди мужчин, состоящих в бесплодном браке, в связи с этим было выполнено настоящее исследование.

Цель исследования — изучить распространенность ИППП у мужчин, обратившихся в Центр репродуктивной медицины по поводу бесплодия в браке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на ретроспективном изучении материалов клинического обследования 307 мужчин (средний возраст — 35 ± 15 лет), обратившихся в Центр репродуктивной медицины по поводу отсутствия у партнерши беременности естественным путем в течение 4–228 мес. (в среднем — 38 ± 12 мес.). Всем мужчинам рекомендовали пройти обследование согласно клиническим рекомендациям Российского общества урологов [10] в соответствии с руководством, предложенным ВОЗ в 2010 г. [11], а также предлагали выполнить тесты на наличие возбудителей инфекционных заболеваний, передающихся половым путем, в соответствии с положениями приказа МЗ РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Отделяемое из уретры для обнаружения гонококковой, трихомонадной, хламидийной, микоплаз-

менной, уреоплазменной инфекций было получено у 235 (76,5 %), 232 (75,6 %), 270 (87,9 %), 301 (98,1 %), 300 (97,7 %) мужчин соответственно, кровь для диагностики сифилиса, гепатитов В и С, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловируса (ЦМВ) сдали 229 (74,6 %), 224 (73 %), 227 (73,9 %), 230 (74,9 %), 233 (75,9 %), 232 (75,6 %) пациента соответственно.

Отделяемое из уретры было получено уретральным зондом. Диагностику трихомонадной и гонококковой инфекции проводили на основании микроскопического исследования мазков, окрашенных по Граму, хламидийной инфекции — по результатам посева на среду McCoу, микоплазменной и уреоплазменной инфекций — по результатам посева на питательные среды IST bioMerieux, о наличии сифилиса судили по результатам определения в крови антител к бледной трепонеме. Также определяли антитела класса М, G к вирусу иммунодефицита человека 1, 2, антигену вирусных гепатитов В и С, антигенов вирусов простого герпеса 1 и 2 и цитомегаловируса. Полученные результаты лабораторных исследований были занесены в таблицу и подвергнуты статистической обработке.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отрицательные результаты всех проведенных исследований на наличие ИППП были получены у 94 (30,6 %) мужчин. Не было выявлено ни одного пациента с хламидийной или трихомонадной инфекцией, а гонококковая, микоплазменная и уреоплазменная инфекции были обнаружены у 1 (0,4 %), 6 (2,6 %) и 14 (4,7 %) мужчин соответственно. Положительные результаты тестирования на сифилис,

гепатит В и С, ВИЧ, ВПГ и ЦМВ были получены у 1 (0,4 %), 2 (0,9 %), 6 (2,6 %), 1 (0,4 %), 177 (76 %) и 133 (57 %) пациентов соответственно. Распределение ИППП, которые были выявлены у состоящих в бесплодном браке мужчин, в порядке убывания частоты выявления представлено в табл. 1.

Моноинфекция была обнаружена у 81 (38 %) из 213 мужчин, имевших ИППП. Присутствие одновременно двух, трех, четырех и пяти ИППП было выявлено у 95 (30,9 %), 30 (9,8 %), 6 (2 %) и 1 (0,3 %) пациента соответственно. Наиболее часто встречающимися комбинациями возбудителей ИППП оказались сочетания цитомегаловируса и вируса герпеса — у 84 (36,2 %) пациентов, цитомегаловируса, вируса герпеса и уреоплазм — у 23 (9,9 %) пациентов, микоплазм и уреоплазм — у 5 (1,7 %) пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

ИППП представляют собой актуальную и социально значимую проблему — ежегодно в мире выявляют около 350 миллионов новых заболеваний, в России в 2008 г. зарегистрировано 611 634 случая ИППП, что составило 403,5 на 100 000 населения [12]. Хламидиоз на протяжении многих лет остается одной из наиболее часто выявляемых ИППП во многих странах мира, в то время как доля больных гонореей и сифилисом снизилась [13]. При этом эпидемиологические исследования показали, что около 90 % населения земного шара являются носителями по крайней мере одного из вирусов герпеса, у 60–65 % в крови выявляются специфические противовирусные антитела, однако у многих из них заболевание протекает бессимптомно [14]. По данным популяционных исследований, 45–100 % мужчин и женщин серопозитивны к цитомегаловирусу [15, 16]. В структуре заболеваемости в 2008 г. в России наибольшая доля приходилась на трихомониаз (38,9 %) и хламидийную инфекцию (20,8 %), наименьшая — на вирусные ИППП, в том числе генитальный герпес (5,3 %), сифилис был выявлен в 13,9 %, а гонококковая инфекция — в 13,1 % случаев, при этом относительно 1997 г. число больных ИППП уменьшилось в 3,2 раза [17]. Частота обнаружения *Ureaplasma spp.* и *M. hominis* широко варьирует в различных популяционных группах, составляя от 10 до 50 % (по данным ряда авторов — до 80 %). *Ureaplasma* и *M. hominis* могут выявляться у клинически здоровых лиц (в 5–20 % наблюдений). Согласно мнению

Таблица 1

Частота встречаемости инфекций, передающихся половым путем, у мужчин, состоящих в бесплодном браке

Инфекции, передающиеся половым путем	Число мужчин, %
Герпес	177 (76)
Цитомегаловирус	133 (57)
Уреоплазменная инфекция	58 (19,3)
Микоплазменная инфекция	14 (4,7)
Гепатит С	6 (2,6)
Гепатит В	2 (0,9)
Гонококковая инфекция	1 (0,4)
Сифилис	1 (0,4)
ВИЧ	1 (0,4)
Хламидийная инфекция	0 (0)
Трихомонадная инфекция	0 (0)

экспертов ВОЗ, за последние годы во всех странах наблюдается тенденция к увеличению распространенности гепатитов В и С, в России на 100 тыс. населения в 2009 г. приходилось 152,4 и 150,8 больного соответственно [18, 19]. При этом в мире снижается число случаев первичного ВИЧ-инфицирования: так, в 2012 г. было выявлено 2,3 миллионов заболевших, что на 34 % меньше по сравнению с аналогичным показателем в 2000 г. [20].

Полученные в настоящей работе данные в целом подтвердили современные представления о распространенности ИППП. Лидирующие позиции по распространенности у бесплодных мужчин занимают вирусные инфекции: герпес и цитомегаловирус, после которых следуют уреоплазменная и микоплазменная инфекции. Согласно нашим данным, частота встречаемости этих ИППП у бесплодных мужчин находится в рамках диапазона значений, которые получали ранее другие авторы, применяя аналогичные методы диагностики в популяционных исследованиях. Следует отметить, что некоторые специалисты ставят под сомнение целесообразность использования серологических тестов для оценки неблагоприятного воздействия герпетической и цитомегаловирусной инфекций на сперму и репродуктивное здоровье, отдавая предпочтение ПЦР-диагностике эякулята, которая имеет более высокую чувствительность при выявлении пациентов, нуждающихся в противовирусной терапии [21].

Более высокая, по сравнению с популяционной, частота встречаемости вирусных гепатитов С и В, обнаруженная нами в подгруппе бесплодных мужчин, соответствует результатам аналогичных работ, выполненных в других странах [22], авторы которых отметили, что у больных гепатитом мужчин наблюдаются менее высокие показатели объема эякулята, концентрации и подвижности сперматозоидов.

Согласно результатам метаанализа 14 исследований, *U. parvum* и *M. genitalium* не вызывают бесплодия у мужчин в отличие от *U. urealyticum* и *M. hominis*, способных к адгезии и дестабилизации мембран сперматозоидов [23]. Поэтому, несмотря на обнаруженную нами сравнительно высокую частоту встречаемости микоплазменной и уреоплазменной инфекций, применение методов диагностики, регламентированных порядком использования ВРТ, не позволило нам отличить пациентов, нуждающихся в восстановлении репродуктивного здоровья, от мужчин — носителей

условно-патогенных микроорганизмов, не оказывающих негативного влияния на фертильность.

В нашей работе было обнаружено по одному (0,4 %) бесплодному мужчине с сифилисом, ВИЧ и гонококковой инфекцией. Ввиду относительно небольшого числа наблюдений, полученные в этой группе данные трудно интерпретировать, сопоставляя с показателями распространенности этих ИППП среди населения в целом. При этом очевидно, что они позволяют считать диагностику этих опасных инфекций среди бесплодных пар в нашей стране оправданной, в то время как не все зарубежные специалисты высказывались за ее внедрение или сохранение ввиду крайне низкой выявляемости этих заболеваний [24, 25].

В нашем исследовании не было обнаружено бесплодных мужчин — носителей хламидийной и трихомонадной инфекций. При этом, согласно современным представлениям, эти ИППП широко распространены и поражают различные элементы репродуктивной системы мужчин и женщин, способствуя снижению их фертильности. Одной из возможных причин их низкой выявляемости в нашей работе может быть не связанная с их клиническими проявлениями причина обращения в центр. В то же время многие из обследованных мужчин при сборе анамнеза информировали о том, что ранее уже прошли успешное лечение по поводу вызванных этими возбудителями воспалительных заболеваний половых органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проделанная работа продемонстрировала высокую распространенность ИППП у мужчин, состоящих в бесплодном браке. Противоречивые мнения специалистов о роли, которую ИППП играют в патогенезе мужского бесплодия, и полученные данные открывают перспективы для дальнейших исследований взаимосвязей между наличием ИППП, параметрами эякулята и результатами применения ВРТ для преодоления проблемы бесплодия.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril.* 2013;99(5):1324-31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.037.

2. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. / Росстат. – М., 2017. – 170 с. [Zdravookhraneniye v Rossii. Statisticheskii sbornik / Rosstat. Moscow; 2017. 170 p. (In Russ.)]
3. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356.
4. Носова Г.Г., Федорцова Ю.В., Корнеев И.А., и др. Изучение факторов риска развития бесплодия у мужчин, обратившихся в Центр вспомогательных репродуктивных технологий // Урологические ведомости. – 2013. – Т. 3. – № 3. – С. 18–21. [Nosova GG, Fedortsova YuV, Korneev IA. Male infertility risk factors in men seeking care in ART center. *Urologicheskie vedomosti.* 2013;3(3):18-21. (In Russ.)]
5. Fode M, Fusco F, Lipshultz L, et al. Sexually Transmitted Disease and Male Infertility: A Systematic Review. *EurUrol Focus.* 2016;2(4):383-393. doi:10.1016/j.euf.2016.08.002.
6. Abusarah EA, Awwad ZM, Charvalos E, et al. Molecular detection of potential sexually transmitted pathogens in semen and urine specimens of infertile and fertile males. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;77(4):283-286. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.05.018.
7. Бочарова Е.Н., Брагина Е.Е., Гусак Ю.К. Герпетическое инфицирование сперматозоидов при неудачах использования репродуктивных технологий и спонтанном прерывании беременности // Урология. – 2007. – № 3. – С. 59–63. [Bocharova EN, Bragina E E, Gusak YuK. Gerpeticheskoye infitsirovaniye spermatozoidov pri neudachakh ispol'zovaniya reproduktivnykh tekhnologii i spontannom preryvanii beremennosti. *Urologiya.* 2007;(3):59-63. (In Russ.)]
8. Абдулмеджидова А.Г., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В., и др. Связь бессимптомной формы генитального герпеса с бесплодием у мужчин // Урология. – 2007. – № 3. – С. 56–59. [Abdulmedzhidova AG, Kurilo LF, Shileiko LV, et al. Svyaz bessimptomnoi formy genital'nogo gerpesa s besplodiem u muzhchin. *Urologiya.* 2007;(3):56-59. (In Russ.)]
9. Иванова М.А., Виноградова С.А., Вартапетова Н.В., и др. Анализ заболеваемости населения Российской Федерации инфекциями, передаваемыми половым путем, за период с 1997 по 2008 г. // Электронный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2009. – № 3(11). [Ivanova MA, Vinogradova SA, Vartapetova NV, et al. Analiz zabolevaemosti naseleeniya Rossiiskoi Federatsii infektsiyami, peredavaemyimi polovym putem, za periods 1997 po 2008 gg. *Elektronnyi zhurnal "Sotsialnye aspekty zdorovya naseleniya"*, 2009;3(11). (In Russ.)]. Доступно по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/138/30/lang, ru/>. Ссылка активна на 24.04.2018.
10. Чалый М.Е., Ахвледиани Н.Д., Харчилава Р.Р. Мужское бесплодие. Российские клинические рекомендации // Урология. – 2016. – № 1. – С. 2–16. [Chaly ME, Akhvlediani ND, Kharchilava RR. Muzhskoye besplodie. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. *Urologiya.* 2016;(1):2-16. (In Russ.)]. doi: 10.18565/urol.2017.2-supplement.4-19.
11. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
12. Шевченко А.Г. Социально-экономическая эффективность целевых медицинских осмотров по выявлению инфекций, передаваемых половым путем: Дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2008. [Shevchenko AG. Sotsial'no-ekonomicheskaya effektivnost' tselevykh meditsinskikh osmotrov po vyavleniyu infektsii, peredavaemykh polovym putem. [dissertation] Moscow; 2008. (In Russ.)]. Доступно по: <http://mednet.ru/images/stories/files/abstracts/shevchenkoag.pdf>. Ссылка активна на 24.04.2018.
13. Da Ros CT, Schmitt CS. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. *Asian J Androl.* 2008;10(1):110-114. doi:10.1111/j.1745-7262.2008.00367.x.
14. Xu F, Schillinger JA, Sternberg MR, et al. Seroprevalence and coinfection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in the United States, 1988-1994. *J Infect Dis.* 2002;185(8):1019-1024. doi: 10.1086/340041.
15. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. *Clin Infect Dis.* 2010;50(11):1439-47. doi: 10.1086/652438.
16. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010;20(4):202-213. doi: 10.1002/rmv.655.
17. Вирусные гепатиты в Российской Федерации 2009. Справочник / Под ред. Г.Г. Онищенко, А.Б. Жебруна. – СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2009. [Virusnye gepatity v Rossiiskoi Federatsii 2009. Spravochnik. Ed by G.G. Onishchenko, A.B. Zhebrun. Saint Petersburg: NIIEM im. Pastera; 2009. (In Russ.)]
18. Шаханина И.Л., Радута О.И. Вирусные гепатиты в России: официальная статистика и экономические потери // Вирусные гепатиты. – 2001. – № 6(18). – С. 3–6. [Shakhanina IL, Raduto OI. Virusnye gepatity v Rossii: ofitsial'naya statistika i ekonomicheskie poteri. *Virusnye gepatity.* 2001;6(18):3-6. (In Russ.)]
19. Hope VD, Eramova I, Capurro D. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol Infect.* 2014;142(2):270-286. doi: 10.1017/S0950268813000940.
20. Fettig J, Swaminathan M, Christopher S, et al. Global Epidemiology of HIV. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(3):323-337. doi: 10.1016/j.idc.2014.05.001.
21. Kapranos N, Petrakou E, Anastasiadou C, Kotronias D. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. *Fertil Steril.* 2003;79:1566-1570. doi: doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00370-4.

22. Lao TT, Mak JSM, Li TC. Hepatitis B virus infection status and infertility causes in couples seeking fertility treatment-Indicator of impaired immune response? *Reprod Immunol*. 2017;77(4). doi: 10.1111/aji.12636.
23. Huang C, Zhu HL, Xu KR, et. al. Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2015;3(5):809-816. doi: 10.1111/andr.12078.
24. Lattes S, Freour T, Mirallie S, et al. Interest of systematic syphilis serology testing prior to assisted reproductive technology cycles: a retrospective study in Nantes, France. *Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013;42(3):262-4. doi: 10.1016/j.jgyn.2013.02.004.
25. Marcus SF, et. al. The case for routine HIV screening before IV F treatment: A survey of UKIVF centre policies. *Human Reproduction*. 2000;1657-61. doi: 10.1093/humrep/15.8.1657.

Сведения об авторах:

Игорь Алексеевич Корнеев — д-р мед. наук, профессор, кафедра урологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: iakorneyev@yandex.ru.

Руслан Дзамболатович Засеев — врач-уролог. АО «Международный центр репродуктивной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: r.zasseev@gmail.com.

Илья Глебович Шевчук — студент. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

Ангелина Андреевна Пелипейченко — студент. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

Information about the authors:

Igor A. Korneyev — Doctor of Medical Science, Professor, Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: iakorneyev@yandex.ru.

Ruslan D. Zasseev — Urologist. International Centre for Reproductive Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: r.zasseev@gmail.com.

Ilya G. Shevchuk — Student. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

Angelina A. Pelipejchenko — Student. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ САРКОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

© А.А. Яковенко

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Для цитирования: Яковенко А.А. Современный взгляд на методы коррекции саркопении у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 36–42. doi: 10.17816/uroved8236-42

Дата поступления: 25.04.2018

Статья принята к печати: 05.06.2018

🌀 **Цель исследования.** Оценить эффективность использования комбинированной терапии постдилуционной онлайн-гемодиализацией и препаратом кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела в сутки для коррекции саркопении у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, с адекватным уровнем потребления основных нутриентов. **Пациенты и методы.** Обследовано 645 больных, получающих лечение гемодиализом. У всех пациентов оценивали нутриционный статус с целью выявления пресаркопении и саркопении. Определяли уровень лептина и интерлейкина-6 сыворотки крови. Пациенты с признаками саркопении были разделены на три группы в зависимости от метода лечения. **Результаты.** Исследование продемонстрировало эффективность использования комбинированной терапии постдилуционной онлайн-гемодиализацией на постоянной основе и препаратом кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела в сутки для коррекции саркопении у гемодиализных пациентов. **Заключение.** Комбинированную терапию постдилуционной онлайн-гемодиализацией и кетоаналогами аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела в сутки можно считать одним из патогенетически обоснованных методов коррекции саркопении у пациентов, получающих программный гемодиализ, с адекватным потреблением основных нутриентов.

🌀 **Ключевые слова:** саркопения; постдилуционная онлайн-гемодиализация; кетоаналоги аминокислот; гемодиализ.

CURRENT TREATMENT METHODS FOR SARCOPENIA IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS

© А.А. Jakovenko

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Jakovenko AA. Current treatment methods for sarcopenia in patients undergoing hemodialysis. *Urologicheskie ведомosti*. 2018;8(2):36-42. doi: 10.17816/uroved8236-42

Received: 25.04.2018

Accepted: 05.06.2018

Aim. To evaluate the effectiveness of combined post-dilution online hemodiafiltration therapy and ketoanalogue amino acid medications at a dose of 0.2 g/kg of ideal body weight/day for sarcopenia-correcting interventions in patients on hemodialysis with adequate intake of essential nutrients. **Materials and methods.** In total, 645 patients undergoing hemodialysis were examined. Nutritional status of all patients was evaluated to identify pre-sarcopenia and sarcopenia. In addition, leptin and interleukin-6 serum levels were determined. The patients with signs of sarcopenia were divided into three groups depending on the treatment method. **Results.** We demonstrated the effectiveness of combined post-dilution online hemodiafiltration therapy and ketoanalogue amino acids at a dose of 0.2 g/kg of ideal body weight/day for correction of sarcopenia in patients on hemodialysis. **Conclusion.** Combined therapy with post-dilution online hemodiafiltration therapy and ketoanalogue amino acids at a dose of 0.2 g/kg of ideal body weight/day is regarded as a pathogenetically grounded method for correction of sarcopenia in patients on hemodialysis with adequate intake of essential nutrients.

🌀 **Keywords:** sarcopenia; post-dilution online hemodiafiltration; ketoanalogue amino acids; hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Одно из проявлений белково-энергетической недостаточности (БЭН) у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, представлено дефицитом массы скелетной мускулатуры, сопровождающимся снижением ее функциональной активности [1, 2]. Данные изменения массы и функциональной активности скелетной мускулатуры полностью укладываются в синдром саркопении. Саркопения — это синдром, характеризующийся прогрессирующей генерализованной потерей массы и функциональной активности скелетной мускулатуры, что ведет к увеличению рисков неблагоприятных исходов, таких как физическая нетрудоспособность, низкое качество жизни и смерть. Диагноз саркопении ставится при обязательном сочетании у пациента дефицита массы скелетной мускулатуры и снижения ее функциональной активности (силы и/или работоспособности). При наличии у пациента только дефицита массы скелетной мускулатуры без нарушения ее функциональной активности ставится диагноз пресаркопении [3].

Симптомы саркопении встречаются в среднем у каждого третьего пациента на программном гемодиализе и имеют тенденцию к неуклонному нарастанию [4]. Саркопения служит независимым прогностическим фактором заболеваемости и смертности у гемодиализных пациентов [5]. Среди причин развития саркопении у гемодиализных больных наиболее значимым является гиперкатаболизм белка, обусловленный характерными для терминальной почечной недостаточности нарушениями обмена веществ, влиянием факторов, связанных с самой процедурой гемодиализа, воздействием на организм потенциально «уремических токсинов» (в том числе лептина), хроническим воспалительным стрессом [6]. В настоящее время одним из основных методов коррекции саркопении у данной когорты пациентов является изменение рациона пациента за счет увеличения дозы потребления пищевого белка с 1,1 до 1,4 г/кг идеальной массы тела в сутки [7]. Однако при этом отмечается увеличение продукции азотистых метаболитов, выраженности метаболического ацидоза и гиперфосфатемии, что значительно ухудшает состояние фосфорно-кальциевого обмена и увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф, а также требует увеличения времени самой гемодиализной терапии [7]. Также с целью коррекции

саркопении у гемодиализных больных применяют препараты, обладающие анаболическими свойствами: андрогены, рекомбинантный гормон роста человека, инсулиноподобный фактор роста-1 человека [8, 9]. К недостаткам данного способа коррекции саркопении можно отнести значимое увеличение риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений из-за возникающих грубых изменений липидного спектра, развитие тяжелого повреждения гепатоцитов, а у мужчин — рост маркеров повреждения ткани предстательной железы. Использование препаратов пептидного гормона грелина, который способствует нарастанию массы скелетной мускулатуры за счет значимого увеличения аппетита, стимуляции секреции гормона роста и подавления продукции лептина, в широкой клинической практике затруднительно из-за короткого периода полувыведения и необходимости частого парентерального введения препарата, а также его высокой стоимости [10]. В связи с этим разработка простого и вместе с тем эффективного метода коррекции саркопении остается актуальной проблемой практического здравоохранения. Одним из наиболее перспективных методов коррекции саркопении у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, следует считать перевод пациента на постоянную терапию постдилюционной онлайн-гемодиализацией с обязательным контролем потребления пищевого белка (1,1 г белка/кг идеальной массы тела в сутки) и добавлением к терапии препарата кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела в сутки.

Цель исследования — оценить эффективность использования комбинированной терапии постдилюционной онлайн-гемодиализацией и препаратом кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела в сутки для коррекции саркопении у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, с адекватным уровнем потребления основных нутриентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 645 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом, среди них 300 мужчин и 345 женщин в возрасте $58,8 \pm 6,9$ года. Все больные получали лечение программным гемодиализом в течение $6,9 \pm 2,1$ года. Лечение проводили бикарбонатным гемодиализом на аппаратах «искусственная почка» с использованием воды, подвергнутой

глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов площадью 1,2–2,0 м². Сеансы диализа проводили три раза в неделю по 4–5,5 часа. В исследовании у всех пациентов оценивали нутриционный статус с целью выявления пресаркопении и саркопении. Нутриционный статус определяли с помощью MIS (Malnutrition Inflammation Score) и учетной формы № 003/У (приказ Минздрава России от 05.08.2003 № 330 (ред. от 24.11.2016) «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации»). Оценку функциональной активности скелетной мускулатуры осуществляли с использованием шкал MIS и SGA (субъективная глобальная оценка). Всем пациентам выполнено традиционное клиничко-лабораторное обследование. Для контроля ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где указывали качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение недели. В качестве нормативов потребления основных питательных веществ использовали рекомендации ERBP (European Renal Best Practice, 2007) [7]: адекватное потребление пищевого белка — 1,1 г/кг идеальной массы тела в сутки, энергетическая ценность суточного рациона — 30–35 ккал/кг идеальной массы тела в сутки.

Для оценки компонентного состава тела использовали два метода:

- калиперометрию с использованием электронного цифрового калипера КЭЦ-100–1-И-Д Твес с расчетом жировой массы тела, считая нормальным содержание жира в организме 10–23 % от общей массы тела (ОМТ); окружности мышц плеча (ОМП), считая нормальной окружность в пределах 23–25,5 см у мужчин и 21–23 см у женщин;
- биоимпедансометрию с использованием восьмиточечного тетраполярного мультисигментного биоимпедансометра InBody.

Уровень лептина сыворотки крови определяли при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов (DVC, Канада) в соответствии с инструкцией производителя. Диапазон референсных значений уровня лептина сыворотки крови составлял для мужчин 2–5,6 нг/мл и для женщин 3,7–11,1 нг/мл. Уровень интерлейкина-6 вычисляли с помощью Human 8-plexApanel (171-A11080) фирмы Bio-Rad (США) методом, основанным на селективном связывании

определяемых цитокинов и сорбированных на поверхности микрочастиц антител. Диапазон референсных значений уровня интерлейкина-6 составил менее 7,0 пг/мл.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном — по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных — с помощью χ^2 критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Расчеты осуществляли при помощи пакета прикладных статистических программ STATISTICA Ver. 8.0 (StatSoft, Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании результатов анализа пищевых дневников было выявлено, что среди 645 обследуемых было 625 (97 %) пациентов с адекватным потреблением основных нутриентов и 20 (3 %) пациентов с неадекватным потреблением основных нутриентов. Последние были исключены из дальнейшего исследования. По результатам оценки компонентного состава тела и оценки функциональной активности скелетной мускулатуры у 173 (28 %) пациентов была диагностирована пресаркопения, у 135 (21 %) пациентов — саркопения. Пациенты без признаков пресаркопении и саркопении также были исключены из дальнейшего исследования. Из 308 пациентов с адекватным потреблением основных нутриентов в сочетании с документированной пресаркопенией или саркопенией при помощи метода Монте-Карло случайным образом отобрали 150 человек, которых распределили на три группы:

- 1-я группа (группа гемодиализации) была переведена с лечения классическим программным гемодиализом на постдилюционную он-

лайн-гемодиализацию на постоянной основе с сохранением обычного рациона (содержание пищевого белка — 1,1 г/кг идеальной массы тела в сутки);

- 2-я группа (группа гемодиализации и усиленного питания) была переведена с лечения классическим программным гемодиализом на постдилюционную онлайн-гемодиализацию на постоянной основе с увеличением потребления пищевого белка до 1,4 г/кг идеальной массы тела в сутки;
- 3-я группа (группа гемодиализации и кетоаналогов аминокислот) была переведена с лечения классическим программным гемодиализом на постдилюционную онлайн-гемодиализацию на постоянной основе с добавлением к обычному рациону (содержание пищевого белка — 1,1 г/кг идеальной массы тела в сутки) кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела в сутки.

В связи с тем что основной терапевтической мишенью нашего исследования являлась коррекция дефицита массы скелетной мускулатуры, который служит основным критерием для диагностики как пресаркопении, так и саркопении, в дальнейшем исследовании разделение пациентов в группах по признаку пресаркопении/саркопении не проводилось.

При сравнительном анализе групп на момент начала исследования по возрасту пациентов, длительности заместительной почечной терапии программным гемодиализом, уровню лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови, а также уровню основных лабораторных и инструментальных показателей нутриционного статуса, компонентного состава тела статистически значимых различий обнаружено не было. В каждой группе отмечалась умеренная гиперлептинемия, повышенный уровень интерлейкина-6, а также незначительно выраженный метаболический ацидоз. Пациенты, отмечающие снижение двигательной активности как по данным MIS, так и по данным SGA, достоверно превалировали над пациентами без нарушения двигательной активности во всех трех группах.

За пациентами осуществляли динамический контроль и через 6 и 12 месяцев у них повторно оценивали основные показатели нутриционного статуса (лабораторные и инструментальные), показатели компонентного состава тела, характер двигательной активности, уровень лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови, а также традиционные клиничко-лабораторные показатели.

Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 сыворотки крови, а также показателей компонентного состава тела у пациентов 1-й группы представлена в табл. 1.

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 сыворотки крови, а также показателей компонентного состава тела у пациентов 1-й группы

Показатель	До начала исследования (n = 50)	Через 6 месяцев (n = 50)	Через 12 месяцев (n = 50)	$P_{1/2}$	$P_{1/3}$	$P_{2/3}$
Лептин, нг/мл	11,5 ± 2,1	10,9 ± 1,8	9,6 ± 1,4	0,128	< 0,001	< 0,001
Интерлейкин-6, пг/мл	8,4 ± 0,8	8,1 ± 0,6	7,3 ± 0,5	0,037	< 0,001	< 0,001
Общий белок, г/л	65,6 ± 4,7	63,9 ± 3,5	61,8 ± 3,2	0,042	< 0,001	0,002
Трансферрин, г/л	1,89 ± 0,25	1,84 ± 0,28	1,73 ± 0,23	0,430	< 0,001	0,034
Альбумин, г/л	36,1 ± 0,5	34,6 ± 0,7	33,1 ± 0,4	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,96 ± 0,11	1,92 ± 0,17	1,87 ± 0,14	0,165	0,111	0,034
pH	7,35 ± 0,10	7,34 ± 0,10	7,35 ± 0,20	0,618	0,999	0,752
Индекс массы тела, кг/м ²	24,3 ± 2,1	23,9 ± 2,7	24,1 ± 1,9	0,410	0,618	0,147
Окружность мышц плеча по данным калиперометрии, см	21,9 ± 1,6	21,6 ± 1,9	21,1 ± 1,5	0,395	0,011	0,669
Масса скелетной мускулатуры по данным биоимпедансометрии, %	33,1 ± 3,2	32,9 ± 2,7	30,4 ± 2,9	0,736	< 0,001	< 0,001
Снижение двигательной активности по данным MIS, количество человек	34 (68 %)	34 (68 %)	35 (70 %)	0,999	0,672	0,672
Снижение двигательной активности по данным SGA, количество человек	35 (70 %)	34 (68 %)	33 (66 %)	0,828	0,523	0,672

В 1-й группе пациентов через 6 месяцев наблюдения было отмечено достоверное снижение в сыворотке крови уровней общего белка, альбумина. Через 12 месяцев снижение уровней общего белка и альбумина продолжилось. Также через 12 месяцев наблюдения определялось достоверно значимое снижение массы скелетной мускулатуры по данным калиперометрии и биоимпедансометрии. При этом значимого увеличения доли пациентов, отмечающих снижение двигательной активности как по данным MIS, так и по данным SGA отмечено не было.

Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 сыворотки крови, а также показателей компонентного состава тела у пациентов 2-й группы представлена в табл. 2.

Во 2-й группе пациентов через 6 месяцев от начала лечения было отмечено статистически значимое увеличение общего белка и альбумина сыворотки крови. При этом значимого нарастания данных показателей к 12-му месяцу лечения не наблюдалось. Однако при этом повысилось содержание в сыворотке крови неорганического фосфора, несколько увеличилась выраженность метаболического ацидоза. Увеличилась масса скелетной мускулатуры по данным биоимпедансометрии и калиперометрии, хотя это и не сопровождалось значимым уменьшением числа лиц со снижением двигатель-

ной активности как по данным MIS, так и по данным SGA.

Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови, а также показателей компонентного состава тела у пациентов 3-й группы представлена в табл. 3.

В 3-й группе пациентов за 6 месяцев наблюдения было отмечено достоверное нарастание в сыворотке крови общего белка, альбумина и трансферрина при статистически значимом снижении уровня неорганического фосфора в сыворотке крови. При этом нарастание уровня общего белка, альбумина и трансферрина сыворотки крови сохранялось и к 12-му месяцу наблюдения. Также отмечалось статистически значимое увеличение массы скелетной мускулатуры по данным антропометрии и биоимпедансометрии. При этом в отличие от первых двух групп уменьшилось число пациентов, отмечающих снижение двигательной активности как по данным MIS, так и по данным SGA.

После завершения исследования был проведен сравнительный анализ основных показателей нутриционного статуса, компонентного состава тела, уровня лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови, а также основных лабораторных показателей у пациентов во всех группах с целью оценки эффективности проводимой терапии.

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 сыворотки крови, а также показателей компонентного состава тела у пациентов 2-й группы

Показатель	До начала исследования (n = 50)	Через 6 месяцев (n = 50)	Через 12 месяцев (n = 50)	$P_{1/2}$	$P_{1/3}$	$P_{2/3}$
Лептин, нг/мл	11,2 ± 2,1	10,0 ± 1,9	9,2 ± 1,6	0,026	< 0,001	0,024
Интерлейкин-6, пг/мл	8,8 ± 0,7	8,3 ± 0,5	7,5 ± 0,6	0,016	< 0,001	0,028
Общий белок, г/л	65,2 ± 5,6	67,5 ± 4,1	67,9 ± 5,7	0,021	0,018	0,688
Трансферрин, г/л	1,91 ± 0,31	1,98 ± 0,22	2,09 ± 0,27	0,195	0,002	0,027
Альбумин, г/л	35,8 ± 0,6	37,1 ± 0,5	37,3 ± 0,8	< 0,001	< 0,001	0,137
Неорганический фосфор, ммоль/л	2,08 ± 0,09	2,13 ± 0,11	2,13 ± 0,12	0,014	0,020	0,999
pH	7,34 ± 0,20	7,34 ± 0,10	7,33 ± 0,20	0,803	0,752	0,999
Индекс массы тела, кг/м ²	23,7 ± 2,8	24,2 ± 2,6	24,8 ± 2,7	0,357	0,048	0,260
Окружность мышц плеча по данным калиперометрии, см	22,1 ± 1,4	22,7 ± 1,5	23,1 ± 1,6	0,041	0,0012	0,200
Масса скелетной мускулатуры по данным биоимпедансометрии, %	32,2 ± 1,8	33,7 ± 2,3	33,9 ± 2,2	< 0,001	< 0,001	0,657
Снижение двигательной активности по данным MIS, количество человек	32 (64 %)	28 (60 %)	26 (56 %)	0,680	0,414	0,685
Снижение двигательной активности по данным SGA, количество человек	33 (66 %)	28 (60 %)	26 (56 %)	0,534	0,305	0,685

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 сыворотки крови, а также показателей компонентного состава тела у пациентов 3-й группы

Показатель	До начала исследования (n = 50)	Через 6 месяцев (n = 50)	Через 12 месяцев (n = 50)	$P_{1/2}$	$P_{1/3}$	$P_{2/3}$
Лептин, нг/мл	11,6 ± 1,8	10,5 ± 2,1	9,3 ± 1,4	0,028	< 0,001	< 0,001
Интерлейкин-6, пг/мл	8,3 ± 0,9	7,9 ± 0,7	7,2 ± 0,6	0,042	< 0,001	< 0,001
Общий белок, г/л	64,9 ± 4,4	66,8 ± 4,1	71,9 ± 3,8	0,027	< 0,001	< 0,001
Трансферрин, г/л	1,94 ± 0,28	2,09 ± 0,31	2,35 ± 0,34	0,011	< 0,001	< 0,001
Альбумин, г/л	35,7 ± 0,9	38,1 ± 1,1	42,3 ± 1,3	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,95 ± 0,18	1,89 ± 0,11	1,78 ± 0,16	< 0,001	< 0,001	< 0,001
pH	7,34 ± 0,10	7,35 ± 0,21	7,36 ± 0,12	0,761	0,367	< 0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	23,9 ± 3,1	24,2 ± 3,4	24,4 ± 3,5	0,148	0,263	0,712
Окружность мышц плеча по данным калиперометрии, см	21,8 ± 2,1	22,7 ± 2,3	23,7 ± 2,4	< 0,001	< 0,001	0,035
Масса скелетной мускулатуры по данным биоимпедансометрии, %	31,9 ± 2,8	33,2 ± 3,1	36,7 ± 3,3	0,03	< 0,001	< 0,001
Снижение двигательной активности по данным MIS, количество человек	33 (66 %)	23 (46 %)	19 (38 %)	0,044	< 0,001	0,417
Снижение двигательной активности по данным SGA, количество человек	33 (66 %)	28 (56 %)	23 (46 %)	0,044	< 0,001	0,417

Таблица 4

Общая сравнительная характеристика групп через 12 месяцев исследования

Показатель	1-я группа (n = 50)	2-я группа (n = 50)	3-я группа (n = 50)	$P_{1/2}$	$P_{1/3}$	$P_{2/3}$
Лептин, нг/мл	9,6 ± 1,4	9,2 ± 1,6	9,3 ± 1,4	0,458	0,542	0,634
Интерлейкин-6, пг/мл	7,3 ± 0,5	7,5 ± 0,6	7,2 ± 0,6	0,569	0,363	0,565
Общий белок, г/л	61,8 ± 3,2	67,9 ± 5,7	71,9 ± 3,8	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Трансферрин, г/л	1,73 ± 0,23	2,09 ± 0,27	2,35 ± 0,34	< 0,001	< 0,001	0,035
Альбумин, г/л	33,1 ± 0,4	37,3 ± 0,8	42,3 ± 1,3	< 0,001	< 0,001	0,018
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,87 ± 0,14	2,13 ± 0,12	1,78 ± 0,16	< 0,001	0,048	< 0,001
pH	7,35±0,20	7,33±0,20	7,36±0,12	< 0,001	0,037	< 0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	24,1 ± 1,9	24,8 ± 2,7	24,4 ± 3,5	0,364	0,448	0,738
Окружность мышц плеча по данным калиперометрии, см	21,1 ± 1,5	23,1 ± 1,6	23,7 ± 2,4	< 0,001	< 0,001	0,044
Масса скелетной мускулатуры по данным биоимпедансометрии, %	30,4 ± 2,9	33,9 ± 2,2	36,7 ± 3,3	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Снижение двигательной активности по данным MIS, количество человек	35 (70 %)	26 (56 %)	19 (38 %)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Снижение двигательной активности по данным SGA, количество человек	33 (66 %)	26 (56 %)	23 (46 %)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Общая сравнительная характеристика групп через 12 месяцев исследования представлена в табл. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе продемонстрировано, что перевод пациента на постоянную терапию постдилюционной онлайн-гемодиализацией с целью коррекции саркопении значительно снижает уровень лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови, что ведет к уменьшению гидролиза белка и расщепления мышечного белка

путем активации ядерного фактора транскрипции-kB (NF-kB), или ubiquitin-proteasome proteolytic system, что, в свою очередь, обуславливает значительное увеличение массы скелетной мускулатуры, нормализацию показателей белкового обмена и в конечном счете уменьшение выраженности БЭН [11]. Данный эффект постдилюционной онлайн-гемодиализации достигается за счет высокой скорости ультрафильтрации, повышенного размера пор диализной мембраны, ее толщины и способности к адсорбции

протеинов плазмы крови [12]. Также в ряде работ показана возможность постдилюционной онлайн-гемодиализации значительно снижать выраженность окислительного стресса, уровень маркеров эндотелиальной дисфункции, улучшать контроль анемии, что, в свою очередь, также способствует коррекции саркопении [13]. К основным клиническим недостаткам постдилюционной онлайн-гемодиализации относят повышенную потерю в диализат альбумина, аминокислот, витаминов, что значительно ухудшает нутриционный статус пациента и усугубляет выраженность дефицита массы скелетной мускулатуры, БЭН [14]. В связи с этим добавление в рацион пациента с адекватным уровнем потребления основных нутриентов (белок 1,1 г/кг идеальной массы тела в сутки) кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела в сутки позволяет полностью нивелировать потерю белка и аминокислот в диализат при постдилюционной онлайн-гемодиализации без усиления выраженности гиперфосфатемии и метаболического ацидоза, как это происходит при увеличении потребления пищевого белка до 1,4 г/кг идеальной массы тела в сутки при обычном рационе. Также усиление потребления белка за счет кетоаналогов аминокислот, а не за счет обычного рациона (пищевого белка) ведет к более значимому снижению выраженности гипоальбуминемии вследствие более высокой биологической доступности кетоаналогов аминокислот, а также по причине нахождения в препаратах, их содержащих, сбалансированного состава всех незаменимых и заменимых аминокислот.

ВЫВОДЫ

Таким образом, комбинированную терапию постдилюционной онлайн-гемодиализацией и кетоаналогами аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела в сутки можно считать одним из патогенетически обоснованных методов коррекции саркопении у пациентов, получающих программный гемодиализ, с адекватным потреблением основных нутриентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391-398. doi: 10.1038/sj.ki.5002585.
2. Giglio J, Kamimura MA, Lamarca F, et al. Association of Sarcopenia With Nutritional Parameters, Quality of Life, Hospitalization, and Mortality Rates of Elderly Patients on Hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2018;28(3):197-207. doi: 10.1053/j.jrn.2017.12.003.
3. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
4. Bataille S, Serveaux M, Carreno E, et al. The diagnosis of sarcopenia is mainly driven by muscle mass in hemodialysis patients. *Clin Nutr.* 2017;36(6):1654-1660. doi: 10.1016/j.clnu.2016.10.016.
5. Kittiskulnam P, Chertow GM, Carrero JJ, et al. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. *Kidney Int.* 2017;92(1):238-247. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.024.
6. Kittiskulnam P, Carrero JJ, Chertow GM, et al. Sarcopenia among patients receiving hemodialysis: weighing the evidence. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(1):57-68. doi: 10.1002/jcsm.12130.
7. European best practice guidelines Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(Suppl.2):45-87.
8. Supasyndh O, Satirapoj B, Aramwit P, et al. Effect of oral anabolic steroid on muscle strength and muscle growth in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(2):271-279. doi: 10.2215/CJN.00380112.
9. Kopple JD, Cheung AK, Christiansen JS, et al. A large-scale randomized clinical trial of growth hormone in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(12):4095-4103. doi: 10.1093/ndt/gfr363.
10. Collden G, Tschop MH, Muller TD. Therapeutic Potential of Targeting the Ghrelin Pathway. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):E798. doi: 10.3390/ijms18040798.
11. Alix PM, Guebre-Egziabher F, Soulage CO. Leptin as an uremic toxin: Deleterious role of leptin in chronic kidney disease. *Biochimie.* 2014;105:12-21. doi: 10.1016/j.biochi.2014.06.024.
12. Nube MJ, Peters SAE, Blankestijn PJ, et al. Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration: a cause-specific analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(3):548-555. doi:10.1093/ndt/gfw381.
13. Molina P, Vizcaino B, Molina MD, et al. The effect of high-volume online haemodiafiltration on nutritional status and body composition: the ProtEin Stores prEservaTion (PESET) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; [Epub ahead of print]. doi:10.1093/ndt/gfx342.
14. Vega A, Quiroga B, Abad S, et al. Albumin leakage in online hemodiafiltration, more convective transport, more losses? *Ther Apher Dial.* 2015;19(3):267-271. doi:10.1111/1744-9987.12247.

Сведения об авторах:

Александр Александрович Яковенко — канд. мед. наук, доцент, кафедра нефрологии и диализа. ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: leptin-rulit@mail.ru.

Information about the authors:

Aleksandr A. Jakovenko — Candidate of Medical Science, Associate Professor, Department of Nephrology and Dialysis. FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: leptin-rulit@mail.ru.

ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ЯИЧКА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОРХЭКТОМИЮ, В АСПЕКТЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

© И.С. Шорманов¹, Д.Н. Щедров²

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль;

² ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль

Для цитирования: Шорманов И.С., Щедров Д.Н. Особенности протезирования яичка у пациентов, перенесших орхэктомию, в аспекте медико-социальной реабилитации // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 43–52. doi: 10.17816/uroved8243-52

Дата поступления: 25.04.2018

Статья принята к печати: 14.06.2018

☉ **Цель исследования** — оптимизировать показания, методики, а также сроки протезирования яичка после его заворота в подростковом возрасте с учетом оценки качества жизни пациентов в разные сроки после операции. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 70 пациентов, утративших гонаду после торсии с критической ишемией в возрасте 11–18 лет, в среднем — в $15,5 \pm 2,3$ года. У 49 пациентов выполнено эндопротезирование после орхэктомии по поводу перекрута. У 21 пациента протезированию предшествовала орхэктомия по поводу атрофии сохраненного после перекрута яичка. Интервал от острого эпизода до эндопротезирования составлял от 6 месяцев до 15 лет. Применяли три техники имплантации протеза яичка: протезирование паховым доступом без ушивания входа в мошонку ($n = 14$); протезирование паховым доступом с ушиванием входа в мошонку по оригинальной методике ($n = 34$); протезирование мошоночным доступом ($n = 22$). Проведена оценка удовлетворенности пациентов при различных исходах заворота яичка по разработанному нами оригинальному опроснику. **Результаты.** Ушивание входа в мошонку снижает риск миграции импланта в проксимальном направлении. Доступ через мошонку лишен указанного недостатка, однако повышает риск воспалительных осложнений. Эстетический результат протезирования напрямую зависит от возраста, в котором выполнена орхэктомия: чем старше пациент, перенесший операцию, тем лучше косметический эффект. Наиболее благоприятные результаты протезирования отмечают, если с момента заворота прошло не более трех лет, все неудовлетворительные результаты — если прошло более пяти лет с момента перекрута яичка. **Выводы:** 1) протезирование яичка является неотъемлемым этапом реабилитации пациента после орхэктомии по поводу заворота яичка; 2) протезирование паховым доступом по предложенной оригинальной методике оптимально с технической точки зрения и обеспечивает наиболее физиологичное стояние импланта; 3) результаты протезирования напрямую зависят от срока, прошедшего после первичной операции; 4) осложнения при протезировании яичка можно минимизировать при накоплении опыта и осуществлении рациональной профилактики; 5) оценка качества жизни пациентов подтверждает необходимость протезирования гонады после ее утраты как для косметической компенсации потери органа, так и для психоэмоциональной и социальной реабилитации.

☉ **Ключевые слова:** яичко; протезирование; подростки; эффективность; осложнения; профилактика; качество жизни.

MEDICAL AND SOCIAL REHABILITATION FOLLOWING TESTICULAR PROSTHESIS IN POST-ORCHIECTOMY PATIENTS

© I.S. Shormanov¹, D.N. Shchedrov²

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

² Yaroslavl Regional Pediatric Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

For citation: Shormanov IS, Shchedrov DN. Medical and social rehabilitation following testicular prosthesis in post-orchiectomy patients. *Urologicheskie vedomosti*. 2018;8(2):43-52. doi: 10.17816/uroved8243-52

Received: 25.04.2018

Accepted: 14.06.2018

Aim. The aim of this study was to optimize indications and techniques and to develop the optimal timing for testicular prosthesis following inversion in adolescence considering the assessment of quality of life of patients at different times following the surgery. **Materials and methods.** We observed 70 patients with gonadal loss following critical ischemia

(torsion) at ages 11-18 years (average, 15.5 ± 2.3 years). In total, 49 patients underwent joint replacement after orchiectomy due to torsion. In 21 patients, prosthetics were preceded by orchiectomy for testicular atrophy as a result of twisting. The interval from an acute episode to joint replacement ranged from 6 months to 15 years. Three techniques for testicular prosthesis implantation were applied: prosthetics with inguinal access without suturing the scrotal entrance ($n = 14$); prosthetics with inguinal access with suturing the scrotal entrance by the originally developed technique ($n = 34$); and a prosthetic scrotum ($n = 22$). Patient satisfaction was assessed based on the different outcomes of testicular inversion according to the originally developed questionnaire. **Results.** Suturing the scrotal entrance reduces the risk of implant migration in the proximal direction due to anatomical prerequisites. Scrotal access does not have this drawback but increases the risk of inflammatory complications. The esthetic result of prosthetics depends on patient's age during orchiectomy. Older patients tend to have better cosmetic results. The most favorable results of prosthetics are noted at the time that has passed since the turn – no more than 3 years; all unsatisfactory results are noted at the time of more than 5 years since the twist. Testicular prosthesis increases social adaptation of patients after gonadal loss and improves their quality of life. **Conclusions.** 1. Testicular prosthesis is an essential stage of patient rehabilitation after an orchiectomy for inversion. 2. Prosthetic inguinal access by the originally developed technique is optimal from a technical perspective and provides the most physiological standing of the implant. 3. Prosthetics results directly depend on the period following the initial operation. 4. Testicular prosthesis complications can be minimized with the accumulation of knowledge and surgical experience and their rational prevention. 5. Assessment of patients' quality of life illustrates the necessity of gonadal prosthetics for cosmetic compensation of organ loss and psycho-emotional and social rehabilitation

Keywords: testicular; prosthetics; adolescents; efficacy; complications; prevention; quality of life.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эндопротезирование яичка у детей и подростков — новое направление как в хирургии заворота яичка, так и в детской реконструктивной андрологии вообще. Его необходимость не вызывает сомнений, а установку импланта рассматривают как важную процедуру, имеющую целью восстановление эстетически приемлемого вида мошонки и предотвращение психологических последствий обладания «пустой» мошонкой [1].

Первые публикации о протезировании яичка у взрослых относятся к 30-м гг. XX в. Установку импланта выполняли по различным поводам, заворот яичка среди них не был ведущим. В 1980-е гг. был накоплен значительный опыт проведения подобных операций. Лидерство в данном направлении принадлежит S.M.D. Marshal (1986) [2]. Автор собрал данные о 2533 случаях протезирования, из них 527 по поводу заворота у детей и подростков. По его данным, заворот яичка был поводом для протезирования в 17 % случаев; остальными причинами протезирования являлись гипоплазия яичка и анорхизм (35 %), удаление яичка вследствие опухоли (23 %), рака простаты (16 %), эпидидимита и орхита (8 %), травмы (1 %). Несколько меньший опыт (424 пациента) представлен J. Adshead et al. в 2001 г. [3]. В отечественной литературе наибольшее количество наблюдений описано А.Б. Окуловым (2001) [4] — 224 пациента до 18 лет. Следует отметить, что количество публикаций по протезированию яичек невелико как в отечественной, так

и в зарубежной литературе, а публикации последних лет единичны.

К настоящему времени эндопротезирование яичка прочно заняло свое место в реконструктивной генитальной хирургии, в том числе и при завороте яичка. Целесообразность его выполнения по психологическим и косметическим показаниям доказана и уже не дискутируется. Между тем данная проблема связана с решением ряда вопросов. До сих пор обсуждаются следующие темы: оптимальный возраст для протезирования, подбор размеров импланта, виды имплантов, методики протезирования, осложнения при протезировании, удовлетворенность результатом. Это оставляет поле для дальнейших исследований.

Остается открытым вопрос о сроках протезирования. Возможно выполнение операции протезирования одномоментно с удалением гонады, однако это осуществимо только при отсутствии воспалительных изменений оболочек. Другие авторы предлагают выполнять ее отсроченно, через 3–6 месяцев, когда сформируется окончательно рубец на мошонке, что важно при использовании пахового доступа [5].

Существует мнение о необходимости протезирования в два этапа, когда устанавливают имплант минимально возможного размера вскоре после удаления собственного яичка, а в последующем выполняют протезирование имплантом, соответствующим собственному второму яичку [6]. Методика позволяет поставить второй имплант

в «подготовленную» мошонку достаточного объема без натяжения покровов и нарушения их трофики, но имеет и отрицательные стороны: необходимость повторного вмешательства, травматичность, необходимость выделять меньший имплант из спаек в полости с риском повреждения оболочек [7]. Некоторые авторы используют двухэтапное протезирование только при орхэктомии в раннем возрасте, когда присутствует гипоплазия мошонки [8]. Другие авторы предпочитают имплантировать протез, соответствующий родному яичку по размерам в подростковом возрасте, определяя при этом размер импланта по данным УЗИ [5]. Следует критично относиться к УЗИ-размерам и имплантировать протез несколько больший, так как собственное яичко находится в оболочках, которые увеличивают его объем, а имплантация осуществляется практически под кожу [9]. С.Ю. Комарова (2017) [8] указывает на целесообразность имплантации в возрасте 13–17 лет. А.Б. Окулов. (2001), выполняя операции в возрастном диапазоне 7–18 лет, считает оптимальным возраст 13–17 лет [4]. Ю.Ю. Мадыкин и др. (2012) [9] имплантировали яичко с 17 лет, однако данная возрастная граница связана с тем, что автор работал преимущественно со взрослыми пациентами.

Помимо возрастного аспекта и размеров контралатеральной гонады следует учитывать и размеры полового члена для формирования пропорционально эстетичных половых органов [8].

В настоящее время предложено два основных вида имплантов:

- жидкие импланты, размещаемые в мошонке пункционно. Распространенный в практике состав был предложен А.Б. Окуловым (2011) [4] и представляет собой диметакрилат тридекаэти-

ленгликоль в сочетании с водой в соотношении 13–24 : 64–86,8 %. Г.А. Макаров и Г.И. Чепурной (2002) предложили использовать в качестве импланта-наполнителя стерильный гидрогель ПААГ 6-й степени плотности [10]. Существует и имеет некоторое практическое значение метод протезирования с использованием резервуара, заполненного солевым раствором [11]. Ранее предлагавшиеся методики с использованием парафина, поролоновой губки, пластмассы АКР-10 на сегодняшний день имеют только историческое значение;

- силиконовые импланты, имеющие определенную форму. Наиболее широкое применение в клинической практике находят изделия следующих производителей: ЗАО «МедСил» (Россия, Мытищи), ЗАО «МИТ» (Россия, Железнодорожный), ООО «ПКО Каучук» (Россия, Ростов-на-Дону), Mertor/Coloplast (США), Eurosilicone 26cc (США). В настоящее время подавляющее большинство случаев протезирования выполняется именно с применением силиконовых имплантов.

Из применяющихся сегодня методик установки силиконовых имплантов принципиально выделяют две — имплантацию паховым [2, 8, 12] и мошоночным [9] доступами. В первом случае осуществляют доступ по паховой складке, формируют тоннель в мошонку, если там присутствует атрофированное яичко, выполняют орхофуникулэктомию с высокой перевязкой семенного канатика и имплантацию в подготовленную полость [12]. Во втором случае доступ осуществляют в полость мошонки непосредственно через ее покровы [9]. Техническое исполнение методик подробно описано в литературе, и та и другая имеют как преимущества, так и недостатки [2] (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение методик протезирования яичка по S.M.D. Marshal (1986) [2]

Критерий	Паховый доступ	Мошоночный доступ
Удаление семенного канатика до внутреннего пахового кольца	Возможно и технически легко осуществимо	Невозможно
Сложности гемостаза в полости мошонки	Возможны	Практически отсутствуют
Травматичность	Большая	Меньшая
Герметичность полости мошонки	Герметична	Герметичности нет
Риск инфицирования импланта	Минимальный	Возможен
Эффект выталкивания	Возможен	Практически отсутствует
Нарушения трофики покровов мошонки	Возможны	Маловероятны
Косметический результат	Остается рубец в паховой области	Рубец на мошонке практически не виден

Таблица 2

Осложнения протезирования яичка

Автор	Доступ	Отторжение, %	Инфицирование, %	Гематома, %	Нагноение, %	Сморщивание импланта, %	Болевой синдром, %	Всего, %
S.M.D. Marshal [2]	П	2,2	1	1,3	0,5	–	1,2	6,2
	М	3,5	1	1	0,5	–	1	7,0
Ю.Ю. Мадькин и др. [9]	М	5,8	11,4	–	5,8	3,2	2	28,2
A.P. Doherty et al. [13]	П	–	–	–	–	3,1	–	3,1
L. Incrocci et al. [14]	П	–	–	–	3,3	–	3,3	6,6

Примечание: П — паховый, М — мошоночный

Скудность публикаций о протезировании яичка обуславливает некоторую неясность и в вопросе осложнений протезирования, вместе с тем он напрямую связан с методиками имплантации (табл. 2). Так, риск отторжения импланта и инфекции области оперативного вмешательства достоверно выше при использовании мошоночного доступа, так как при нем всегда сохраняется негерметичность швов и контакт протеза с внешней средой [11]. Отдельные авторы представили случаи деструкции силиконового импланта [13]. Однако существуют публикации, содержащие значительное количество клинических наблюдений в отсутствие осложнений [8].

Важным аспектом протезирования является реалистичность ожиданий и удовлетворенность результатом операции. Удовлетворенность, согласно данным анкетирования больных, наступает в 65–70 % случаев, относительная удовлетворенность — еще в 20 % [12]. Неудовлетворение результатами связано с осложнениями и в большей степени с завышенными ожиданиями от протезирования. От реимплантации протеза после его отторжения отказывается около половины пациентов [9], предпочитая иметь косметический дефект нежели подвергаться повторной операции, опасаясь ее неудачи.

В настоящее время в урологической литературе рассматривается вопрос протезирования только как медицинская проблема без оценки ее психологической и социальной значимости [9]. В психологической литературе также не затрагиваются вопросы социальной и психологической реабилитации. Данное положение относится как к взрослому, так и к подростковому контингенту.

Все вышеуказанные спорные вопросы оставляют место для дискуссии и дальнейшего поиска оптимальных решений, что определяет актуальность представляемой работы.

Целью настоящего исследования стала оптимизация выбора показаний, методики, а также сроков протезирования яичка после его заворота в подростковом возрасте с учетом оценки качества жизни пациентов в разные сроки после операции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протезирование яичка выполняли 70 пациентам, утратившим гонаду после торсии с критической ишемией. В одном случае осуществляли протезирование тестикулы с двух сторон после билатерального синхронного заворота. Пяти пациентам выполняли этапное эндопротезирование с последующим увеличением объема импланта пропорционально увеличению объема собственной тестикулы. В 49 случаях выполнено эндопротезирование после орхэктомии, произведенной ранее. В 21 случае установке импланта предшествовала орхэктомия атрофированного яичка. Во всех случаях констатирована атрофия яичка III степени, потеря объема составляла более 80 %.

Временной интервал от острого эпизода до эндопротезирования составлял от 6 месяцев до 15 лет, что связано с выполнением протезирования в последние годы у пациентов, оперированных в более раннем периоде. Последние 6 лет этот период не превышал 8 месяцев. Возраст пациентов находился в пределах от 11 до 18 лет, в среднем — $15,5 \pm 2,3$ года. Возрастной состав пациентов представлен в табл. 3.

Таблица 3

Возраст пациентов с выполненным протезированием яичка

Возраст, лет	11	12	13	14	15	16	17
Количество пациентов	2	2	5	12	20	15	14
%	2,9	2,9	7,19	17,19	28,6	21,4	20,0

В процессе накопления опыта имплантации яичка выработаны следующие основные положения проведения вмешательства:

- возраст не менее 15 лет. Данный возраст напрямую коррелирует с приемлемым для протезирования объемом контралатеральной гонады;
- объем контралатеральной собственной гонады не менее 15 см³. Данный параметр определяет минимальное значение объема «взрослой» гонады, при меньшем объеме косметический эффект будет мало приемлем ввиду визуальной разницы размеров собственной гонады и протеза;
- при ургентной ситуации срок после первичной уносящей операции должен составлять не менее 6 месяцев, этого времени достаточно для полного стихания воспалительного процесса и завершения рубцевания в интересующей анатомической зоне;
- планово эндопротезирование целесообразно выполнять одновременно с удалением собственного атрофированного яичка;
- проведение «этапного» эндопротезирования целесообразно только у подростков до начала пубертата с последующей заменой импланта на окончательный в возрасте 16–17 лет, в иных случаях целесообразнее отложить операцию на 1–2 года и выполнить ее одноэтапно.

В настоящей работе мы использовали протезы яичка следующих производителей:

- «МИТ», Россия, Железнодорожный ($n = 24$);
 - Promedon S.A., Аргентина ($n = 39$);
 - Mentor Coloplast, США ($n = 3$);
 - ЗАО «МедСил», Россия, Мытищи ($n = 2$);
 - ПКО «Каучук», Россия, Ростов-на-Дону ($n = 2$).
- Применяли три техники имплантации яичка:
- протезирование паховым доступом без ушивания входа в мошонку ($n = 14$);
 - протезирование паховым доступом с ушиванием входа в мошонку по оригинальной разработанной методике ($n = 34$);
 - протезирование мошоночным доступом ($n = 22$).

1. Протезирование паховым доступом без ушивания входа в мошонку. Методика описана N. Lawrentschuk et al. (2005) [12]. Доступ осуществляют через паховый канал. Формируют тоннель в мошонку тупым путем через паховый канал с раздвижением мягких тканей от корня мошонки в полость. Инструментом (предпочтительно пулевыми щипцами) под визуальным контролем формируют

полость в мошонке, достаточную для размещения импланта. Семенной канатик, если он сохранен, служит ориентиром в направлении формирования тоннеля. После этого в полость мошонки помещают имплант и располагают в ней с соблюдением анатомической оси яичка.

2. Протезирование паховым доступом с ушиванием входа в мошонку. Методика оригинальная, применяется в клинике с 2008 г. и заключается в следующем. Поперечный доступ по паховой складке в паховый канал. Элементы семенного канатика выводят в рану. Мобилизуют их тупым и острым путем вверх до внутреннего пахового кольца и абдоминальной воронки. После выделения элементы прошивают нерассасывающейся нитью (0/0–2/0), перевязывают и пересекают. Тупым и острым путем мобилизуют элементы семенного канатика вниз к мошонке. В случае выполненной ранее орхэктомии элементы выделяют до наложенной на мошоночную часть семенного канатика лигатуры и удаляют вместе с ней. При наличии в мошонке атрофированного яичка его последовательно мобилизуют и удаляют вместе с семенным канатиком. На данном этапе следует опасаться перфорации оболочек мошонки и максимально избегать их травматизации. Выполняют гемостаз в полости мошонки и паховом канале. Тупым путем корнцангом или пулевыми щипцами расширяют полость мошонки соответственно размеру импланта. При формировании полости следует также избегать травматизации оболочек. Пулевыми щипцами имплант помещают в полость мошонки. Полость мошонки ушивают следующим образом: над верхним полюсом импланта накладывают кисетный шов на 5–6 стежков равного размера с использованием атравматического монофиламентного длительно рассасывающегося шовного материала диаметром 4/0 на колющей игле. Шовный материал проводят через все оболочки мошонки — от мясистой до серозной — до сведения тканей. Швы выполняют деликатно, без перфорации покровов мошонки. В завершение осуществляют гемостаз в операционной ране. Накладывают узловое швы на апоневроз. У подростков после 14 лет выполняют пластику стенки пахового канала по Мартынову. Рану послойно ушивают наглухо с наложением внутрикожного шва.

3. Протезирование мошоночным доступом. Данный способ эндопротезирования яичка описан

Ю.Ю. Мадыкиным и др. (2012) [9]. Способ заключается в пахово-мошоночном доступе с разрезом кожи в верхнем углу мошонки, из которого тупым путем формируется полость в соответствующей половине мошонки. В подготовленную полость погружают протез яичка, который фиксируют викриловой нитью к дну мошонки. Рану ушивают отдельными викриловыми швами. На одни сутки в ней оставляют резиновый выпускник.

Интраоперационно независимо от методики проводили антибиотикопрофилактику защищенными пенициллинами однократно в дозе 10 мг/кг веса внутривенно. Курсовой антибактериальной терапии при гладком течении не проводили. В качестве противовоспалительного препарата и обезболивающего назначали нестероидные противовоспалительные препараты на 3–5 дней.

Оценивали качество жизни пациентов с заворотом яичка в различных клинических ситуаци-

ях (орхэктомия, протезирование яичка, атрофия яичка, контрольная группа здоровых подростков). В исследование было включено 155 пациентов в возрасте 17–18 лет, живущих половой жизнью, которых разделили на четыре группы: у 35 выполнена орхэктомия без протезирования, у 45 — протезирование тестикулы, у 35 отмечена атрофия как исход заворота яичка. Контрольную группу составили 40 пациентов без андрологической патологии, которая могла бы исказить результаты исследования. На момент оценки качества жизни срок после острого заворота яичка составил от 1 года до 16 лет, от завершения активного ведения пациента — не менее 6 месяцев.

Опросник составлен на основе шкалы оценки качества жизни SF-36 и опросника ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF) 2004 г., дополнен вопросами специфического характера с учетом конкретной обсуждаемой патологии (табл. 4).

Таблица 4

Опросник оценки качества жизни пациентов после перенесенного заворота яичка

№	Вопрос	Баллы				
		1	2	3	4	5
Часть 1						
1	Качество Вашей жизни пострадало после заболевания?					
2	Ваше состояние физического здоровья субъективно ухудшилось после заболевания?					
3	Ваше состояние психологического комфорта субъективно ухудшилось после заболевания?					
4	Вы нуждаетесь в помощи уролога-андролога для достижения удовлетворения своей жизнью?					
5	Было ли за период после заболевания, что Ваше эмоциональное состояние, обусловленное перенесенным заболеванием, вызывало затруднения в Вашей повседневной деятельности?					
6	Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение периода после заболевания мешало Вам проводить время с семьей, друзьями в социуме?					
7	Изменение состояния, связанное с перенесенным заболеванием, мешает Вам заниматься повседневной деятельностью?					
8	Ваше эмоциональное состояние, связанное с перенесенным заболеванием и его исходом, мешает Вам активно общаться в социуме?					
9	Есть ли у Вас ощущение подавленности после заболевания?					
10	Исход заболевания вызывает у Вас раздражение и неудовлетворение собой в настоящее время?					
Часть 2						
11	Тревожит ли Вас внешний вид ваших половых органов в исходе заболевания?					
12	Для Вас неприемлем внешний вид Ваших половых органов?					
13	Вы не испытываете удовлетворенности в личных взаимоотношениях?					
14	Вы не испытываете удовлетворенности своей сексуальной жизнью?					
15	Вызывает ли у Вас изменение Ваших половых органов боязнь и психологический дискомфорт перед половой близостью?					
16	Приходилось ли Вам отказываться от полового контакта по причине неудовлетворенности своими половыми органами?					
17	Приходилось ли Вам откладывать дебют своей половой жизни по причине перенесенного заболевания?					

Оценка вопросов выполнена в балльной системе от 1 до 5 по нарастанию выраженности изменений, описанных в вопросе (1 — «нет», 2 — «скорее нет», 3 — «и да и нет», 4 — «скорее да», 5 — «да»). Опросник разделен на два блока: вопросы с 1-го по 10-й отражают нарушения общей социальной адаптации, с 11-го по 17-й — адаптацию опрашиваемого в половой сфере. Таким образом, наименьшее количество баллов свидетельствует о наиболее благополучном качестве жизни. Диапазон оценки составляет от 17 баллов (лучший результат) до 85 (худший результат). В первом блоке диапазон баллов составил от 10 до 50, во втором — от 7 до 35.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты протезирования отслежены у 62 пациентов в сроки от 6 месяцев до 15 лет после операции. Протезирование проводилось паховым доступом с ушиванием входа в мошонку на уровне ее корня ($n = 30$), паховым доступом без ушивания входа в мошонку ($n = 11$) и мошоночным доступом ($n = 21$).

Критериями оценки отдаленных результатов служили высота стояния импланта и наличие послеоперационных осложнений.

В табл. 5 представлены отдаленные результаты протезирования яичка.

Хорошими результатами считали расположение яичка на дне или в средней трети мошонки, что со-

ответствует физиологическому, удовлетворительными — в верхней трети мошонки, неудовлетворительным результат признавался при миграции яичка вплотную к корню мошонки и наличию осложнений.

Из представленных данных видно, что ушивание входа в мошонку существенно снижает риск миграции импланта в проксимальном направлении, который при паховом доступе обусловлен анатомическими причинами. Доступ через мошонку лишен указанного недостатка, однако при этом повышается риск воспалительных осложнений. Также обращает на себя внимание прямая зависимость качества протезирования от возраста выполнения орхэктомии: чем в более старшем возрасте удалено яичко, тем больше предпосылок для получения эстетически удовлетворительных результатов.

Данное положение наглядно демонстрируют приведенные ниже рисунки (рис. 1, 2).

Оценка результатов выполненных операций приведена в табл. 6 и 7.

Из приведенных данных видно, что паховый доступ с ушиванием входа в мошонку при сопоставимом количестве удовлетворительных результатов позволяет получить большее количество удовлетворительных и не приводит к неудовлетворительным результатам и осложнениям.

В отношении срока, прошедшего с момента от выполнения орхэктомии до протезирования,

Таблица 5

Отдаленные результаты протезирования различными методиками

Критерий	Паховый доступ с ушиванием входа в мошонку ($n = 30$)	Паховый доступ без ушивания входа в мошонку ($n = 11$)	Мошоночный доступ ($n = 21$)
Расположение яичка в средней трети мошонки	24 (80 %)	6 (54,54 %)	17 (80,95 %)
Расположение яичка в верхней трети мошонки	6 (20 %)	3 (27,27 %)	3 (14,28 %)
Расположение у корня мошонки	–	1 (9,09 %)	–
Отторжение импланта	–	–	1 (4,76 %)
Миграция импланта + сморщивание	–	1 (0,09 %)	–

Таблица 6

Оценка результатов протезирования в зависимости от методики

Результат	Паховый доступ с ушиванием входа в мошонку ($n = 30$)	Паховый доступ без ушивания входа в мошонку ($n = 11$)	Мошоночный доступ ($n = 21$)
Хороший	24 (80 %)	6 (54,54 %)	17 (80,95 %)
Удовлетворительный	6 (20 %)	3 (27,27 %)	3 (14,28 %)
Неудовлетворительный	–	2 (18,18 %)	1 (4,76 %)

Таблица 7

Результаты протезирования в зависимости от времени выполнения орхэктомии

Срок орхэктомии	Хорошие (n = 47)	Удовлетворительные (n = 12)	Неудовлетворительные (n = 3)
До 1 года	15 (32,0 %)	1 (8,3 %)	–
1–3 года	11 (23,4 %)	3 (25 %)	–
3–5 лет	10 (21,3 %)	2 (16,7 %)	–
5–10 лет	5 (10,5 %)	2 (16,7 %)	1 (33,3 %)
Более 10 лет	6 (12,7 %)	4 (33,3 %)	2 (66,7 %)

также отчетливо показана прямая зависимость: наиболее благоприятные результаты отмечены при протезировании на первом году после утраты гонады или до трех лет; все неудовлетворительные результаты приходится на сроки протезирования после пяти лет.

Осложнения отмечены в двух случаях (2,7 %), оба в первые два года освоения методики — соответственно 4-я и 9-я операции протезирования яичка, выполненные в клинике.

В одном случае констатировано отторжение импланта с отхождением его через свищ мошонки. Осложнение развилось у пациента 15 лет через 9 суток после протезирования паховым доступом — отмечены воспалительные изменения покровов над имплантом при отсутствии экссудативного воспаления в полости мошонки (рис. 3). К 16-м суткам на фоне антибактериальной терапии и местного лечения сформировался наружный свищ мошонки с отторжением импланта (рис. 4), что потребовало его удаления через сформировавшийся свищ и выполнение хирургической обработки с закрытием наводящими швами (рис. 5).

По нашему мнению, данное осложнение связано с нарушением трофики стенки мошонки после некорректного формирования полости (повреждение оболочек мошонки при грубом формировании полости для расположения импланта) в условиях малого ее объема и выраженного спаечного процесса, а также вторичного инфицирования вследствие сообщения зоны расположения импланта непосредственно с внешней средой.

Второй случай осложнения — миграция яичка к корню мошонки и вторичное сморщивание импланта. Осложнение отмечено у пациента 16 лет. Имплантация яичка выполнена через 14 лет после орхэктомии. К моменту операции отмечалась атрофия половины мошонки, и вследствие этого была ограничена возможность протезирования яичка не-

обходимого размера. В послеоперационном периоде наблюдался выраженный реактивный отек мошонки. На фоне ранней активации пациента в послеоперационном периоде при осмотре через 6 месяцев после операции яичко, исходно стоящее в средних отделах мошонки, мигрировало к паховому кольцу (рис. 6).

Профилактикой подобного осложнения считается соблюдение следующих положений:

- сокращение временного промежутка между острым заворотом яичка и имплантацией до 6 месяцев;
 - ушивание входа в мошонку после помещения импланта (в данном случае на этапе выбора оптимальной методики протезирования данный компонент операции не выполнялся);
 - использование двухэтапной методики протезирования при резком несоответствии размеров импланта и возможных размеров полости мошонки.
- Эти меры в последующем позволят избежать послеоперационных осложнений.

Проведен сравнительный анализ результатов тестирования в четырех группах пациентов.

В первой части опросника получены следующие результаты: при выполнении орхэктомии без протезирования — 24 балла; при выполнении протезирования тестикулы после орхэктомии — 14 баллов; при атрофии гонады более 50 % — 21 балл; в группе контроля — 13 баллов. Во второй части опросника получены следующие результаты: при выполнении орхэктомии без протезирования — 22 балла; при выполнении протезирования тестикулы после орхэктомии — 9 баллов; при атрофии гонады более 50 % — 21 балл; в группе контроля — 7 баллов. Суммарно в обеих подгруппах опросника получены следующие результаты: при выполнении орхэктомии без протезирования — 46 баллов; при выполнении протезирования тестикулы после орхэктомии — 23 балла; при атрофии гонады более 50 % — 42 балла; в группе контроля — 20 баллов.

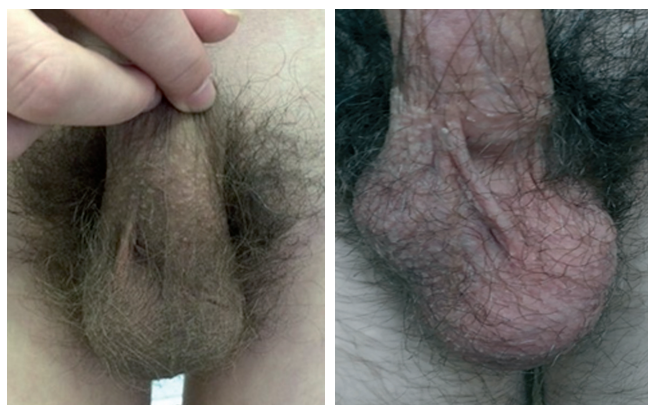


Рис. 1. Больной М., 16 лет. 7 месяцев после протезирования яичка. Стояние импланта в средних отделах мошонки. Орхэктомия выполнена в возрасте 15 лет

Рис. 2. Больной Ш., 15 лет. 8 месяцев после протезирования. Стояние импланта в верхних отделах мошонки. Орхэктомия выполнена в возрасте 2 лет



а

б

Рис. 3. Вид мошонки до операции (а) и по завершении операции (б)



Рис. 4. Отторжение импланта (16-е сутки после эндопротезирования)

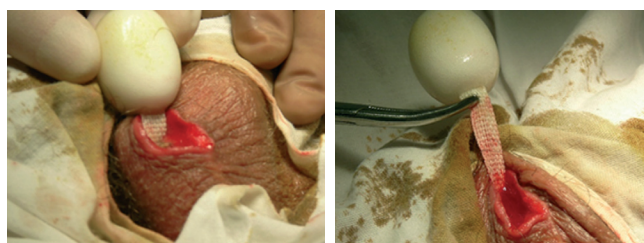


Рис. 5. Удаление импланта и ушивание дефекта мошонки

При анализе первого блока вопросов установлено, что нарушения адаптации преобладают у пациентов с орхэктомией без протезирования, несколько меньше при выраженной атрофии гонады, практически соответствуют в группе контроля после успешного протезирования. При оценке второго блока вопросов, касающихся лично-половой сферы, установлено, что максимальный уровень неудовлетворенности отмечается практически в равной степени при потере гонады и при выраженной ее атрофии. Наименьшая неудовлетворенность наблюдалась при протезировании яичка, результаты данной группы приближаются к контрольной.

Таким образом, из результатов оценки качества жизни следует, что:

- наиболее приближенные к контрольной группе результаты оценки качества жизни отмечаются в случае успешного протезирования яичка в исходе лечения заворота;
- наименьшая удовлетворенность качеством жизни наблюдается при выполнении орхэктомии без протезирования;
- диссонанс между группами пациентов с патологией и контрольной более выражен в лично-половой (часть 2 опросника) сфере, чем в общесоциальной (часть 1 опросника);



Рис. 6. Стояние яичка исходно и через 6 месяцев после операции. Отмечается дислокация импланта к корню мошонки с сокращением размеров мошонки

- протезирование гонады после ее утраты при завороте является частью реабилитации пациента — не только медицинской, но и психосоциальной.

ВЫВОДЫ

1. Протезирование яичка на сегодняшний день является неотъемлемым этапом реабилитации пациента после орхэктомии.
2. Протезирование паховым доступом по предложенной оригинальной методике наиболее оптимально с технической точки зрения и обеспечивает наиболее физиологичное стояние импланта.

3. Результаты протезирования напрямую зависят от срока, прошедшего после первичной операции: чем меньше срок после удаления гонады, тем более анатомичного стояния импланта удастся достигнуть. Наиболее благоприятные результаты отмечаются при протезировании на первом году после утраты гонады или в период до трех лет; все неудовлетворительные результаты приходится на сроки протезирования после пяти лет.
4. Осложнения при протезировании яичка можно свести к минимуму при накоплении опыта протезирования и осуществлении рациональной профилактики.
5. Потеря гонады должна рассматриваться не только как клиническая, но и как психологическая проблема, нарушающая социальную и личностную реабилитацию пациентов.
6. Результаты оценки качества жизни пациента после орхэктомии позволяют считать протезирование этапом не только клинической, но и психосоциальной реабилитации.

Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шилл В-Б, Комхайр Ф, Харгрив Е. Клиническая андрология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 800 с. [Shill V-B, Komhair F, Hargriv E. Klinicheskaya andrologiya. Moscow: GEOTAR- Media; 2011. 800 p. (In Russ).]
2. Marshal SMD. Potential problems with testicular prostheses. *Urology*. 1986;28(5):388-390. doi: 10.1016/0090-4295(86)90068-3.
3. Adsheed J, Khoubehi B, Wood J, Rustin G. Testicular implants and patient satisfaction: a questionnaire-based study of men after orchidectomy for testicular cancer. *BJU International*. 2001;88:559-562. doi: 10.1046/j.1464-4096.2001.02392.x.
4. Окулов А.Б. Хирургическая тактика при заболеваниях органов репродуктивной системы у детей: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. [Okulov AB. Khirurgicheskaya taktika pri zabolevaniyakh organov reproduktivnoi sistemy u detei. [dissertation] Moscow; 2001. (In Russ).]
5. Knight PJ, Vassy LE. The diagnosis and treatment of the acute scrotum in children and adolescents. *Ann Surg*. 1984;200(5):664-673. doi: 10.1097/00000658-198411000-00019.
6. Hajji F, Janane A. Torsion of Undescended Testis. *N Engl J Med*. 2012;336(17):1625. doi: 10.1056/nejmicm1111776.
7. Rivers KK, Rivers E, Stricker HJ, et al. The clinical utility of serologic markers in the evaluation of the acute scrotum. *Acad Emerg Med*. 2000;7(9):1069-1072. doi: 10.1111/j.1553-2712.2000.tb02103.x.
8. Комарова С.Ю., Цап Н.А., Чукреев В.И. Особенности консервативной и оперативной тактики при перекруте яичка. *Детская хирургия*. – 2016. – Т. 20. – № 4. – С. 185–188. [Komarova SYu, Tsap NA, Chukreev VI. Peculiarities of conservative and surgical treatment of testicular torsion. *Children's surgery*. 2016;20(4):185-188. (In Russ).]. doi: 10.18821/1560-9510-2016-20-4-185-188.
9. Мадькин Ю.Ю., Золотухин О.В., Фирсов О.В. О некоторых особенностях протезирования яичек. Материалы 8-го конгресса «Мужское здоровье»; Апрель 26-28, 2012; Ереван. – С. 73–74. [Madykin JuJu, Zolotuhin OV, Firsov OV. O nekotorykh osobennostyah protezirovaniya jaichek. (Conference proceedings) VIII Kongress "Muzhskoe zdorov'e"; 2012 Apr 26-28; Erevan. P. 73-74. (In Russ).]
10. Патент РФ на изобретение № 2231300/ 07.08.2002. Макаров Г.А., Чепурной Г.И. Способ протезирования яичек при монорхизме и анорхизме. [Patent RUS No 2231300/ 07.08.2002. Makarov GA, Chepurnoj GI. Sposob protezirovaniya jaichek pri monorhizme i anorhizme. (In Russ).]. Доступно по: <http://www.bankpatentov.ru/node/93116>.
11. Turek PJ, Master V. and The Testicular Prosthesis Group. Safety and effectiveness of a new saline filled testicular prosthesis. *J Urol*. 2004;172(4):1427-1430. doi: 10.1097/01.ju.0000139718.09510.a4
12. Lawrentschuk N, Webb DR. Inserting testicular prostheses: a new surgical technique for difficult cases. *BJU International*. 2005;95(7):1111-1114. doi: 10.1111/j.1464-410x.2005.05476.x.
13. Doherty AP, Mannion BM, Moss JJ, et al. Spread of silicone to inguinal lymph nodes from a leaking testicular prosthesis: a cause for chronic fatigue? *BJU International*. 2000;86(9):1090. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00961.x.
14. Incrocci L, Bosch JL, Slob AK. Testicular prostheses: body image and sexual functioning. *BJU Int*. 1999;84(9):1043-1045. doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.00347.x.

Сведения об авторах:

Игорь Сергеевич Шорманов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией. ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль. E-mail: i-s-shormanov@yandex.ru.

Дмитрий Николаевич Щедров — канд. мед. наук, заведующий отделением детской урологии-андрологии. ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль. E-mail: shedrov.dmitry@yandex.ru.

Information about the authors:

Igor S. Shormanov — Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Urology and Nephrology. Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia. E-mail: i-s-shormanov@yandex.ru.

Dmitriy N. Shchedrov — Candidate of Medical Science, Head of the Pediatric Urology of Andrology unit. Yaroslavl Regional Pediatric Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia. E-mail: shedrov.dmitry@yandex.ru.



АРТЕРИОВЕНОЗНЫЕ КОНФЛИКТЫ У МУЖЧИН С УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

© А.А. Капто^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ, Москва;

² ООО «Медицинская академия „Генезис“», Москва

Для цитирования: Капто А.А. Артериовенозные конфликты у мужчин с урологической патологией // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 53–63. doi: 10.17816/uroved8253-63

Дата поступления: 15.05.2018

Статья принята к печати: 28.06.2018

В настоящей работе проведен анализ данных об артериовенозных конфликтах у мужчин с точки зрения уролога и андролога. Наименее изученной и спорной с позиции принятия решения оказалась подвздошная венозная компрессия и варикозная болезнь вен органов малого таза у мужчин. Полученные данные свидетельствуют о необходимости пересмотра традиционных и общепринятых позиций в отношении тактики ведения пациентов с варикоцеле.

Ключевые слова: артериовенозные конфликты; синдром аортomezентериального сдавления; синдром орехокола; синдром Мея – Тюрнера; варикоцеле; варикозная болезнь малого таза у мужчин.

ARTERYOVENOUS CONFLICTS IN MEN WITH UROLOGICAL PATHOLOGY

© А.А. Капто^{1,2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science of the Russian Federation. Moscow, Russia;

² Medical academy "Genesis", Moscow, Russia

For citation: Kapto AA. Arteriovenous conflicts in men with urological pathology. *Urologicheskie vedomosti*. 2018;8(2):53-63. doi: 10.17816/uroved8253-63

Received: 15.05.2018

Accepted: 28.06.2018

For the present study, we analyzed previously known and current data on arteriovenous conflicts in men from the perspective of urologists and andrologists. The least studied and controversial decision-making position was for iliac venous compression and pelvic varicose veins in men. The data testify to the need to revise the traditional and generally accepted positions for managing varicocele.

Keywords: arteriovenous conflicts; aorto-mesenteric compression syndrome; nutcracker syndrome; May-Thurner syndrome; varicocele; pelvic varicose disease in men.

Несмотря на то, что артериовенозные конфликты были описаны 176 лет тому назад, их роль в развитии урологической патологии изучена недостаточно. Если тактика ведения пациентов с аортomezентериальной венозной компрессией, клинически проявляющейся реносперматическим типом варикоцеле, общепризнана, то подходы к лечению илеосперматического типа варикоцеле, обусловленного подвздошной венозной компрессией, являются предметом дискуссии. Также в дальнейшем изучении нуждается патогенез варикозной болезни

вен малого таза у мужчин вследствие артериовенозных конфликтов и варикоцеле.

АОРТМЕЗЕНТЕРИАЛЬНАЯ И АОРТОВЕРТЕБРАЛЬНАЯ ВЕНОЗНАЯ КОМПРЕССИЯ (SUPERIOR MESENTERIC ARTERY SYNDROME, SMA SYNDROME)

Синдром верхней брыжеечной артерии (рис. 1) был впервые описан австрийским профессором С. Rokitansky в учебнике по анатомии в 1842 г. [1]. Этим термином обозначается компрессия двенад-

цатиперстной кишки верхней брыжеечной артерией, клинически проявляющаяся послеобеденной болью в эпигастральной области, тошнотой, рвотой, анорексией и потерей веса. Известны несколько названий этого синдрома:

- 1) синдром аортomezентериальной артериальной компрессии [2];
- 2) синдром артериomezентериальной дуоденальной компрессии [3];
- 3) синдром дуоденальной сосудистой компрессии [4];
- 4) синдром верхней брыжеечной артерии [5];
- 5) синдром компрессии верхней брыжеечной артерией [6];
- 6) Wilkie's syndrome [7];
- 7) Cast syndrome [8].

СИНДРОМ ОРЕХОКОЛА (NUTCRACKER SYNDROME)

В 1937 г. анатом L.C.B. Grant впервые описал синдром сдавления левой почечной вены верхней брыжеечной артерией (рис. 2) [9]. Классическая клиническая триада симптомов при синдроме аортomezентериального сдавления левой почечной вены (гематурия, варикоцеле и боли в левом боку) была впервые описана в 1950 г. A.R. El-Sadr и A. Mina [10]. В 1972 г. A. DeScherper описал случай макрогематурии, связанный с аортomezентериальной компрессией, и назвал его Nutcracker phenomenon (синдром орехокола) [11].

Синдром аортomezентериального сдавления левой почечной вены служит причиной лабильной венной почечной гипертензии и вторичной декомпенсации клапанов левой яичковой или яичниковой вены (реносперматический тип варикоцеле). При математической обработке данных МРТ- и КТ-флебографии определяются критерии аортomezентериальной компрессии. Величина аортomezентериального угла в норме составляет 28–65°, а величина аортomezентериальной дистанции в норме — 10–34 мм [12, 13]. При этом величина аортomezентериального угла положительно коррелирует с индексом массы тела [14].

ЗАДНИЙ СИНДРОМ ОРЕХОКОЛА (POSTERIOR NUTCRACKER SYNDROME)

Термин posterior nutcracker phenomenon относится к гипертензии в ретроаортальной левой почечной вене вследствие ее компрессии между аортой и позвоночным столбом [15]. Частота

этой патологии оценивается в 1,7–3,7 % [16, 17]. В 5,7 % наблюдений левая почечная вена раздваивается, охватывая аорту кольцом (так называемое почечное, венозное кольцо или кольцевидная почечная вена) [18]. В настоящее время выделяют четыре типа ретроаортальной левой почечной вены (рис. 3) [19].

Posterior nutcracker phenomenon вызывает стабильную венную почечную гипертензию и вторичную декомпенсацию клапанов левой яичковой или яичниковой вены (реносперматический тип варикоцеле). Оперативное лечение артериовенозных конфликтов верхнего уровня включает в себя следующие методики:

- флеблиз левой почечной вены (открытое выделение левой почечной вены из фиброза между аортой и верхней брыжеечной артерией) [20];
- транспозицию левой почечной вены или ренокавальную реимплантацию (рис. 4) [21];
- обходное шунтирование левой почечной вены синтетическими сосудистыми протезами или подкожными венами конечностей [22];
- гонадокавальное обходное шунтирование [23];
- транспозицию левой гонадной вены [24];
- транспозицию верхней брыжеечной артерии или мезоаортальную транспозицию [25];
- эндоваскулярное стентирование левой почечной вены [26];
- открытое экстраваскулярное (наружное) стентирование левой почечной вены [27];
- лапароскопическое экстраваскулярное (наружное) стентирование левой почечной вены [28];
- пластику вены с наложением заплат [29];
- переднюю нефропексию с иссечением варикозно расширенных вен почки [30];
- эмболизацию левой гонадной вены [31];
- баллонную ангиопластику [32];
- аутотрансплантацию от живого донора [33];
- нефрэктомия (1 наблюдение) [34].

Вместе с тем декомпенсация клапанного аппарата яичковой вены — процесс необратимый. Даже после устранения венной почечной гипертензии восстановление нормального кровотока по яичковой вене сомнительно.

ПОДВЗДОШНАЯ ВЕНОЗНАЯ КОМПРЕССИЯ

Компрессия левой общей подвздошной вены и фиброзные спайки в ней впервые были описаны немецким патологом R. Virchow в 1851 г., отметив-

шим, что глубокие илеофemorальные тромбозы встречались слева в 5 раз чаще, чем справа [35]. В 1908 г. J.P. McMurrich при проведении 57 аутопсий обнаружил обструкцию левой общей подвздошной вены в 30 % случаев [36]. В 1943 г. W.E. Ehrlich и E.V. Krumbhaar при проведении 412 аутопсий выявили обструкцию левой общей подвздошной вены в 23,8 % случаев, в 4 % случаев отметили возможную ее незначительную обструкцию, а в 1,8 % случаев — другие изменения подвздошных вен (рис. 5, 6) [37].

R. May и J. Thurner в 1957 г. при аутопсии 430 трупов обнаружили сдавление левой общей подвздошной вены правой общей подвздошной артерией к телу позвонка в 19–22 % случаев [38]. В англоязычной литературе синдром сдавления левой общей подвздошной вены чаще называют May-Thurner syndrome (синдром Мея–Тюрнера) (рис. 7).

D. Negus et al. (1968) выявили обструкцию левой общей подвздошной вены в 14 % случаев при обследовании 100 пациентов [39]. В 1978 г. N. Usui et al. обнаружили гипертрофию *tunica media* и фиброзные спайки в левой общей подвздошной вене в 50 % случаев при аутопсии 90 трупов и только у одного из них — в правой общей подвздошной вене [40]. По данным H.C. Vagon et al. (2000), бессимптомное сдавление левой общей подвздошной вены у взрослого населения встречается в 16–20 % случаев [41]. Таким образом, подвздошная венозная компрессия является широко распространенной патологией и встречается в человеческой популяции в 14–50 % случаев (в среднем — в 32 % случаев).

Анатомические варианты подвздошной венозной компрессии

Правосторонний синдром Мея–Тюрнера был впервые описан R.M. Burke et al. (2006) у 62-летней женщины, у которой в течение 4 лет отмечались глубокие венозные тромбозы с ТЭЛА и был установлен фильтр в нижнюю полую вену [42]. Варианты без тромботической компрессии подвздошных вен (nonthrombotic iliac vein lesion, NIVL) были описаны S. Raju и P. Neglen в 2006 г. [43]. Авторы определили четыре варианта артериовенозных конфликтов (рис. 8):

1) классическая левосторонняя проксимальная компрессия за счет сдавления левой общей подвздошной вены правой общей подвздошной артерией (Left proximal NIVL);

2) правосторонняя проксимальная компрессия за счет сдавления правой общей подвздошной вены правой общей подвздошной артерией (Right proximal NIVL);

3) левосторонняя дистальная компрессия за счет сдавления левой наружной подвздошной вены левой внутренней подвздошной артерией (Left distal NIVL);

4) правосторонняя дистальная компрессия за счет сдавления правой наружной подвздошной вены правой общей подвздошной артерией (Right distal NIVL).

H. Mitsuoka et al. (2013) при аутопсии 28 трупов (12 мужчин и 16 женщин, средний возраст — 82,5 года) выявили два варианта аномалий аорты по месту пересечения (перекрестка) правой общей подвздошной артерии: группа А — полное или частичное сдавление правой общей подвздошной артерией левой общей подвздошной вены (бифуркация аорты на нижнем уровне) в 19 (68 %) случаях; группа В — правая общая подвздошная артерия сдавливает нижнюю полую вену (бифуркация аорты на высоком уровне) в 9 (32 %) случаях (рис. 9) [44].

Фиброзные спайки (шварты) в компрессированной подвздошной вене являются неотъемлемым патогенетическим звеном этого заболевания.

H. Mitsuoka et al. (2014) при аутопсии 28 трупов выявили спайки в просвете вен в 6 (21,4 %) случаях (у 3 мужчин и у 3 женщин). Распространенность спаек составляла 15,8 % в группе А (полное или частичное сдавление правой общей подвздошной артерией левой общей подвздошной вены) и 33,3 % в группе В (правая общая подвздошная артерия сдавливает нижнюю полую вену) (рис. 10, 11) [44].

U.V. Jeon et al. (2010) предложили классификацию морфологических изменений левой общей подвздошной вены при синдроме Мея–Тюрнера: тип 1 — фокальная компрессия правой общей подвздошной артерией, тип 2 — диффузная атрофия левой общей подвздошной вены, тип 3 — рубцовая облитерация левой общей подвздошной вены (рис. 12) [45].

При математической обработке данных МРТ- и КТ-флебографии были определены критерии подвздошной венозной (вертебро-артериальной) компрессии, которые включали в себя определение величины нижнего люмбарно-лордозного угла (lower lumbar lordosis angle, LLLA) (норма — 134,33–136,76°) и диаметра подвздошного венозно-

Таблица 1

Классификация подвздошной венозной компрессии по R. Englund (2017) [47]

Вид нарушения	Стадия 0	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3	Стадия 4а	Стадия 4б
Компрессия	–	+	+	+	+	+
Обструкция	–	–	+	+	+	+
Коллатерализация	–	–	+	+	+	+
Фиброзные спайки	–	–/+	–/+	+	+	+
Смежный венозный сегмент	–	–	–	–	+	+
Дистальный венозный сегмент (подколенный, бедренный)	–	–	–	–	–	+

го туннеля (diameter of the iliac vein tunnel, IVTD) (норма — 4,18–4,50 мм) [46].

R. Englund (2017) обследовал и пролечил 61 пациента с компрессией левой общей подвздошной вены и по результатам флебографии предложил свою классификацию этого состояния (табл. 1) [47]. Показанием к ангиопластике и стентированию являлись 2-я стадия заболевания в 20 % случаев, 3-я стадия — в 100 % случаев, 4а стадия — в 71,4 % случаев и 4б стадия — в 75 % случаев [47].

Гипертензия в бассейне левой общей подвздошной вены вследствие ее компрессии между правой общей подвздошной артерией и телом пятого поясничного позвонка (синдром Мея – Тюрнера) служит причиной не только венозного полнокровия органов малого таза, но и ретроградного кровотока по левой вене мышцы, поднимающей яичко, в гроздевидное сплетение левого яичка и его придатка (илеосперматический тип варикоцеле).

Естественное течение синдрома сдавления левой общей подвздошной вены, также называемого синдромом сдавления подвздошной вены, выступает предпосылкой к развитию илеофemorального тромбоза. В 1965 г. F.V. Cockett и M.L. Thomas описали 35 пациентов с илеофemorальным тромбозом в сочетании с компрессией подвздошной вены. Развернутую клиническую картину илеофemorального тромбоза у больных с синдромом сдавления подвздошной вены называют синдромом Коккета — по фамилии автора, давшего описание клинической картины этого заболевания [48].

Лечение синдрома компрессии левой общей подвздошной вены (синдрома Мея – Тюрнера) в основном проводят рентгенохирургически, оно включает в себя следующие этапы (рис. 13) [49]:

1) периоперационную флебографию, как правило, показывающую коллатеральное кровообращение левой общей подвздошной вены под правой общей подвздошной артерией;

2) баллонную венопластику левой общей подвздошной вены;

3) установку стента в левую общую подвздошную вену;

4) контрольную флебографию, показывающую проходимость обеих общих подвздошных вен и отсутствие коллатерального кровообращения.

M.D. Bomalaski et al. (1993) описали необычный случай варикоцеле у молодого человека вследствие синдрома компрессии левой общей подвздошной вены. Варикоцеле было вызвано венозными коллатеральными и было устойчиво к хирургической перевязке яичковой вены. Этот случай иллюстрирует необходимость отказа от стандартной хирургической техники в подобных ситуациях [50]. 28.03.2017 в Городской клинической больнице им. Е.О. Мухина г. Москвы пациенту 38 лет с рецидивным двусторонним варикоцеле (5 операций в анамнезе), болями в области таза, эректильной дисфункцией и варикозной болезнью вен органов малого таза при синдроме Мея – Тюрнера впервые была выполнена операция — рентгенэндоваскулярная ангиопластика и стентирование левой общей и левой наружной подвздошных вен с положительным эффектом (рис. 14) [51].

Выраженная тазовая симптоматика на фоне рецидивного варикоцеле, наличие компрессии подвздошных сосудов и коллатерального кровообращения, по данным флебографии, служили признаками илеопельвикальной венозной гипертензии и определили показания к ангиопластике и стентированию левой общей подвздошной вены. Оперативное лечение синдрома подвздошной венозной компрессии включало в себя следующие этапы: 1) пункцию вены (бедренной, подколенной, яремной) под контролем УЗИ; 2) мультипроекционную интраоперационную флебографию, показывающую коллатеральное кровообращение левой подвздошной вены; 3) баллонную ангиопла-

стику левой подвздошной вены; 4) имплантацию одного стента в левую подвздошную вену; 5) постдилатацию стентированного сегмента; 6) контрольную флебографию, показывающую проходимость левой подвздошной вены и отсутствие коллатерального кровообращения. Послеоперационное ведение больного включало в себя: 1) антикоагулянтную терапию — ривароксабан 20 мг в сутки — 6 месяцев после операции; 2) ультразвуковое ангиосканирование подвздошных сосудов в 1-е сутки, через 2 недели и через 1, 3, 6 месяцев после операции. В ближайшем послеоперационном периоде (в течение часа) жалобы на боли в области малого таза практически исчезли, а через неделю после операции пациент отметил восстановление эрекции без какой-либо специфической терапии. Результат оказался стойким в течение 10 месяцев наблюдения.

Позднее J.R. Stern et al. в июле 2017 г. сообщили о стентировании левой общей подвздошной вены у 22-летнего пациента с рецидивным левосторонним варикоцеле вследствие синдрома Мея – Тюрнера. По данным авторов, это было первое сообщение об успешном лечении резистентного к обычным хирургическим вмешательствам варикоцеле вследствие синдрома Мея – Тюрнера с помощью эндовенозного стентирования [52].

Общим следствием артериовенозных конфликтов верхнего и нижнего уровней является развитие варикоцеле у мужчин и овариоварикоцеле у женщин. Существует большое количество классификаций варикоцеле. Условно их можно разделить на два типа: клинические, описывающие выраженность варикоцеле, и патогенетические, описывающие гемодинамические изменения у этих пациентов. Всемирная организация здравоохранения (WHO, 1993, 1997) рекомендует следующую классификацию варикоцеле: III степень, когда расширенные вены сплетения выпячиваются сквозь кожу мошонки и легко пальпируются; II степень, когда расширенные вены в мошонке не видны, но легко пальпируются; I степень, когда расширенные вены в мошонке не видны и не пальпируются, за исключением их расширения при пробе Вальсальвы; субклиническое варикоцеле, когда нет клинически выраженного варикоцеле, но его признаки выявляются с помощью скротальной термографии или при ультразвуковом доплеровском исследовании. В.L. Coolsaet (1980) представил результаты ангиографического обследования 67 па-

циентов с левосторонним варикоцеле. С помощью венографии почек, внутренней яичковой и общей подвздошной вен были выделены три типа варикоцеле (рис. 15): 1) во внутренней яичковой вене (реносперматический); 2) в экстрафуникулярных венах, что было вызвано обструкцией общей подвздошной вены, куда они впадают (илеосперматический); 3) в обеих системах одновременно (смешанный) [53].

По данным Е.Б. Мазо и др. (1999), илеостимуляционный венозный рефлюкс имеет место у 20,3 % (2-й и 3-й гемодинамические типы) взрослых больных с варикоцеле и у 60 % пациентов с рецидивом варикоцеле [54]. Обобщая данные литературы и исходя из наличия или отсутствия артериовенозных конфликтов, А.А. Капто (2016) предложил для практического использования собственную классификацию варикоцеле: 1-й тип — артериовенозные конфликты есть, гипертензионное верхнего уровня, nutcracker syndrome; 2-й тип — артериовенозные конфликты есть, гипертензионное верхнего уровня, posterior nutcracker syndrome; 3-й тип — артериовенозные конфликты есть, гипертензионное нижнего уровня, синдром Мея – Тюрнера; 4-й тип — артериовенозных конфликтов нет, гипертензионное симптоматическое, сдавление яичковой вены содержимым пахового канала или элементами семенного канатика (паховая грыжа, киста, липома); 5-й тип — артериовенозных конфликтов нет, идиопатическое, дисплазия соединительной ткани, врожденная несостоятельность клапанного аппарата вен [55]. Анализ вариантов венозного оттока в норме и при различных вариантах артериовенозных конфликтов, исходя из концепции венозного анастомотического узла яичка и его придатка, позволяет заключить, что при всех вариантах варикоцеле происходит усиление венозного оттока от яичка и его придатка по вене семявыносящего протока в венозное сплетение простаты (рис. 16) [55].

Н. Sakamoto и Y. Ogawa (2008) исследовали взаимосвязь между варикоцеле и простатическим венозным сплетением у 209 мужчин (средний возраст — 35,3 года). По данным скротальной доплерэхографии у 68 мужчин варикоцеле не было выявлено, у 94 было одностороннее варикоцеле и 47 имели двустороннее варикоцеле. Средний диаметр простатического венозного сплетения и пиковая скорость антеградного кровотока в простатическом венозном сплетении были выше у мужчин

с двусторонним варикоцеле и ниже у больных с односторонним варикоцеле и у тех, у кого варикоцеле не было выявлено ($p < 0,01$). Мужчины с односторонним варикоцеле имели большую среднюю пиковую скорость антеградного кровотока, чем те, у кого варикоцеле не было выявлено ($p < 0,05$). У всех мужчин диаметр простатического венозного сплетения положительно коррелировал с диаметром правого и левого лозовидного сплетения ($p < 0,0001$). Таким образом, было установлено, что варикоцеле, особенно двустороннее, связано с венозными аномалиями простаты [56]. Опубликованы результаты флебографии, во время которой контрастирование гроздевидного сплетения на отсроченных снимках сопровождалось контрастированием вен простатического и пузырного сплетения (рис. 17) [57].

Определяя тактику ведения пациентов, необходимо учитывать выраженность гемодинамических нарушений в малом тазу. А.И. Неймарк и др. (2013) предложили выделять варикоцеле двух видов: 1) изолированное варикоцеле — минимальные нарушения гемодинамики в правом семеннике, без вовлечения в патологический процесс предстательной железы; 2) варикоцеле в сочетании с тазовой конгестией — нарушения затрагивают не только левое яичко, но и контрлатеральный семенник и предстательную железу [58].

Полученные А.А. Капто и др. (2016) данные свидетельствуют о том, что обнаружение расширенных вен парапростатического сплетения по данным ТРУЗИ указывает на наличие варикоцеле и связанного с ним венозного полнокровия простаты. При этом варикоз простаты всегда выявляется на стороне варикоцеле и может быть ипсилатеральным при одностороннем варикоцеле и билатеральным при двустороннем (рис. 18). Это позволяет определить варикоцеле как причину не только гипотрофии яичка и патоспермии, но и тазовых нарушений, связанных с венозным полнокровием [59].

Таким образом, при артериовенозных конфликтах и варикоцеле наблюдаются два параллельных патогенетических механизма, определяющих спектр клинических проявлений (рис. 19): венозное полнокровие органов мошонки как причина патоспермии и гипотрофии яичка и венозное полнокровие органов малого таза как причина простатопатии, дизурии, тазовой боли, эректильной дисфункции и геморроя.

Синдром тазовой флебопатии включает в себя следующие основные клинические проявления: 1) варикоцеле; 2) варикоз вен кожи мошонки, полового члена и нижних конечностей; 3) простатопатии (хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак простаты); 4) венозную недостаточность полового члена с развитием эректильной дисфункции; 5) геморрой; 6) синдром хронических тазовых болей; 7) дизурию в форме обструктивной и/или ирритативной симптоматики. Клинико-лабораторными признаками венозного полнокровия органов малого таза у мужчин являются: 1) гематурия; 2) гемоспермия; 3) наличие эритроцитов в секрете предстательной железы; 4) ухудшение показателей эякулята в виде патоспермии и патологических изменений в спермоплазме.

Критериями отбора пациентов для диагностики подвздошной венозной компрессии могут быть следующие:

- 1) рецидивное или, точнее, «не исчезающее после операции» варикоцеле (с нашей точки зрения, термин «рецидивное варикоцеле» подразумевает его появление после исчезновения и не является корректным в случаях, когда после операции варикоцеле либо уменьшается в размерах, либо остается таким же);
- 2) появление правостороннего или двустороннего варикоцеле после левосторонней варикоцельэктомии;
- 3) отсутствие соответствия между значительным расширением вен парапростатического венозного сплетения и в меньшей степени выраженным варикоцеле — клинически и по данным УЗИ органов мошонки;
- 4) варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей, полового члена и мошонки;
- 5) геморрой;
- 6) «тазовая симптоматика» — болевой синдром, дизурия, веногенная эректильная дисфункция (патологический венозный дренаж).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что синдром Мея – Тюрнера может быть причиной рецидивного варикоцеле. Современный диагностический алгоритм у пациентов с варикоцеле не ориентирован на выявление этого синдрома. Показания к традиционному хирургическому лечению варикоцеле у пациентов с синдромом Мея – Тюрнера нуждаются в пересмотре ввиду его неэффективности [60].

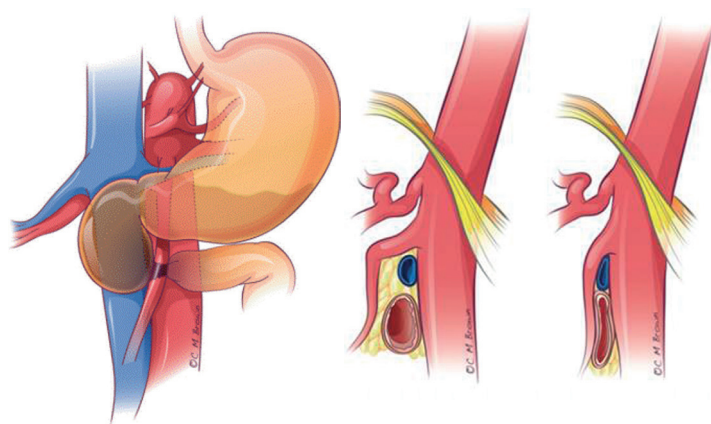


Рис. 1. Синдром верхней брыжеечной артерии. Вид во фронтальной проекции: компрессия двенадцатиперстной кишки верхней брыжеечной артерией (слева), вид в сагиттальной проекции — норма (посередине), вид в сагиттальной проекции — компрессия двенадцатиперстной кишки верхней брыжеечной артерией (справа)

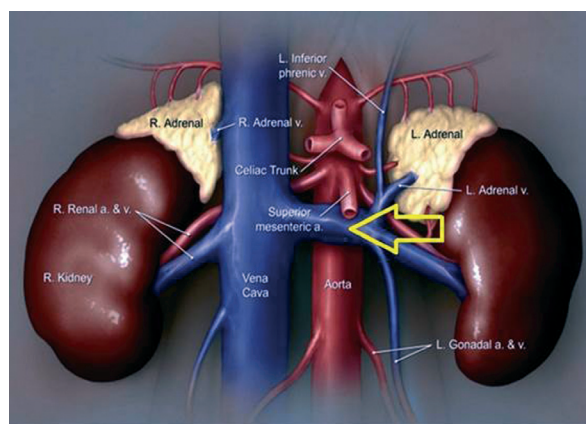


Рис. 2. Синдром орехокола (Nutcracker syndrome). Стрелкой указано место аортomesenterиальной компрессии левой почечной вены

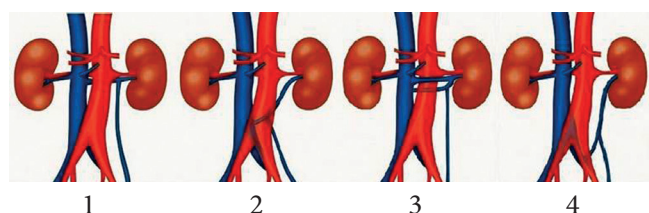


Рис. 3. Типы ретроаортальной левой почечной вены по J.K. Nam et al. (2010) [19]: тип 1 — горизонтальная; тип 2 — косая, впадающая в нижнюю полую вену на уровне L₄₋₅; тип 3 — кольцевидная; тип 4 — анастомозирующая с левой общей подвздошной веной

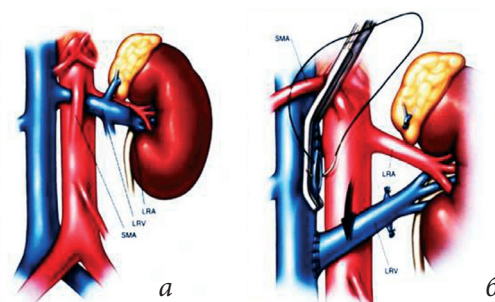


Рис. 4. Транспозиция левой почечной вены: а — аортomesenterиальная компрессия левой почечной вены; б — транспозиция левой почечной вены с пересечением и перевязкой левой надпочечниковой и левой яичковой вен

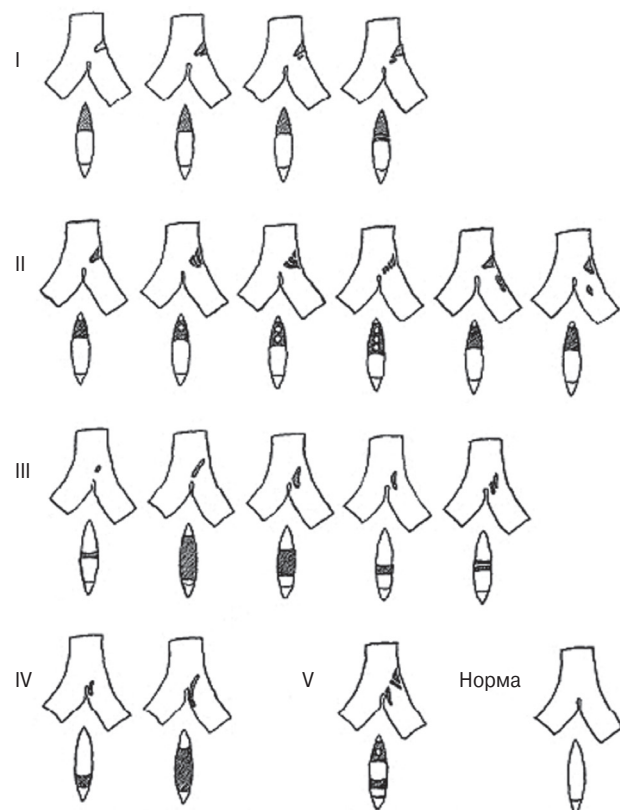


Рис. 6. Различные виды обструкции левой общей подвздошной вены в передне-задней и боковой проекциях по W.E. Ehrlich, E.B. Krumbhaar (1943) [37]

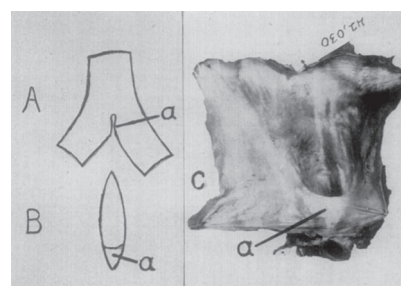


Рис. 5. Нормальный вид левой общей подвздошной вены в передне-задней и боковой проекциях по W.E. Ehrlich, E.B. Krumbhaar (1943) [37]

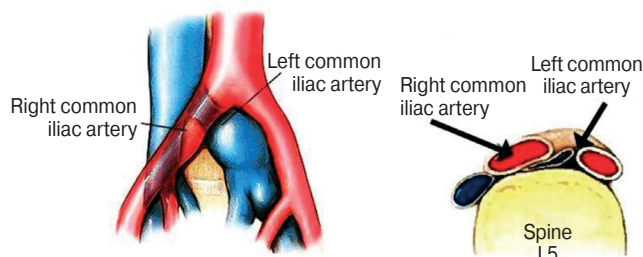


Рис. 7. Сдавление левой общей подвздошной вены правой общей подвздошной артерией к телу 5-го позвонка (синдром Мея — Тюрнера)

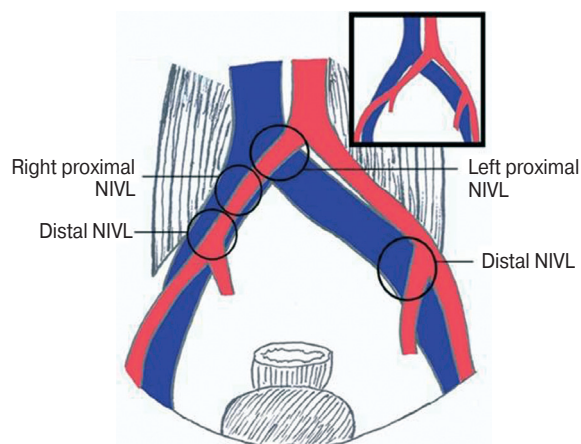


Рис. 8. Варианты бестромботической подвздошной венозной компрессии (nonthrombotic iliac vein lesion, NIVL), S. Raju и P. Neglen (2006) [43]

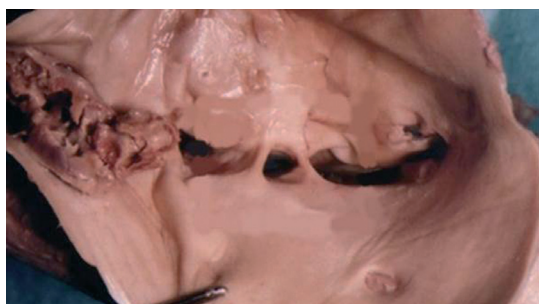


Рис. 10. Шварты (синехии, спайки) в просвете левой общей подвздошной вены [44]

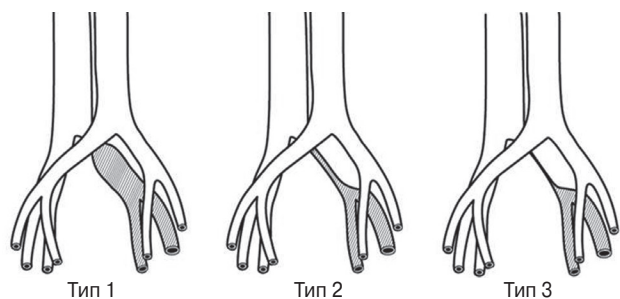


Рис. 12. Классификация морфологических изменений левой общей подвздошной вены при синдроме Мея – Тюрнера по U.B. Jeon et al. (2010): тип 1 — фокальная компрессия правой общей подвздошной артерией; тип 2 — диффузная атрофия левой общей подвздошной вены; тип 3 — рубцовая облитерация левой общей подвздошной вены

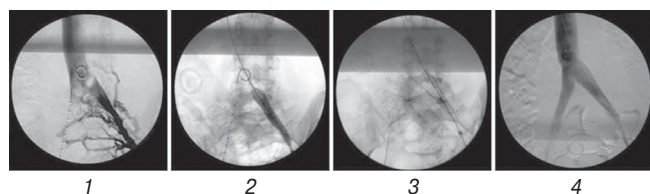


Рис. 13. Эндovasкулярное лечение синдрома компрессии левой общей подвздошной вены: 1 — перооперационная флебография; 2 — баллонная венопластика; 3 — установка стента в левую общую подвздошную вену; 4 — контрольная флебография

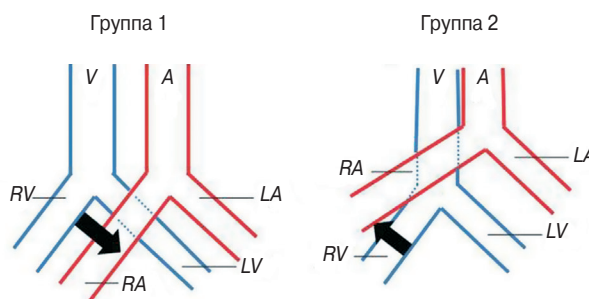


Рис. 9. Классификация сосудистых аномалий по месту перекрещивания правой общей подвздошной артерией по H. Mitsuoka et al. (2013) [44]: A — брюшная аорта; V — нижняя полая вена; RA — правая общая подвздошная артерия; LA — левая общая подвздошная артерия; RV — правая общая подвздошная вена; LV — левая общая подвздошная вена

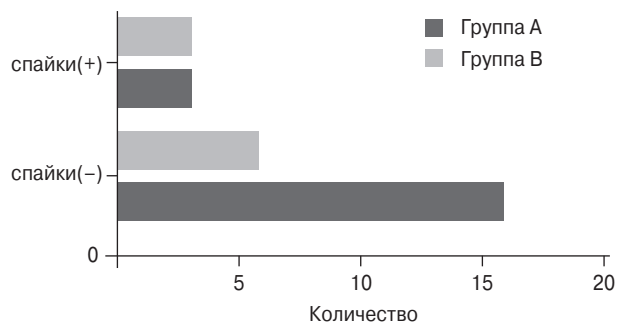


Рис. 11. Распространенность спаек в просвете вен по H. Mitsuoka et al. (2014) [44]. Группа А — полное или частичное сдавление правой общей подвздошной артерией левой общей подвздошной вены (бифуркация аорты на нижнем уровне); группа В — правая общая подвздошная артерия сдавливает нижнюю полую вену (бифуркация аорты на высоком уровне)



Рис. 14. В.Ф. Харпунов, Р.Э. Мамедов, А.А. Капто. Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина. Первая баллонная ангиопластика и стентирование левой общей подвздошной и левой наружной подвздошных вен мужчине с синдромом Мея – Тюрнера и варикозной болезнью вен органов малого таза

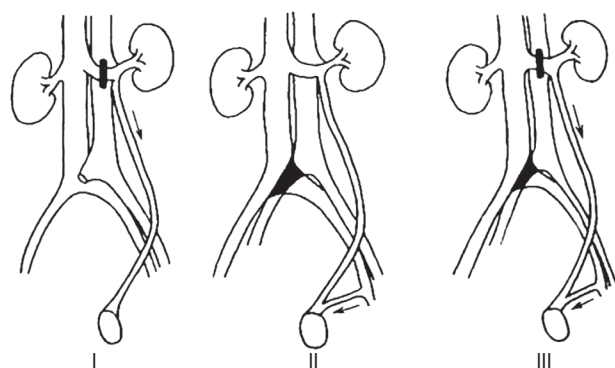


Рис. 15. Классификация варикоцеле по V.L. Coolsaet (1980) [53]: I — реносперматический тип; II — илеосперматический тип; III — смешанный тип



Рис. 16. Венозный отток от яичка при различных гемодинамических типах варикоцеле по А.А. Капто (2016) [55]

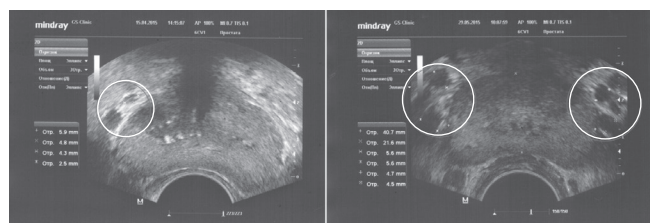


Рис. 18. ТРУЗИ предстательной железы у пациентов с левосторонним (слева) и двусторонним варикоцеле (справа). Отмечается варикозное расширение вен парапростатического венозного сплетения на стороне локализации варикоцеле



Рис. 17. Ретроградная почечная флеботестикулография. Контрастирование парапростатического венозного сплетения на стороне варикоцеле. Слева — преобладает сброс через внутреннюю подвздошную вену. Посередине и справа — преобладает сброс через вену семявыносящего протока

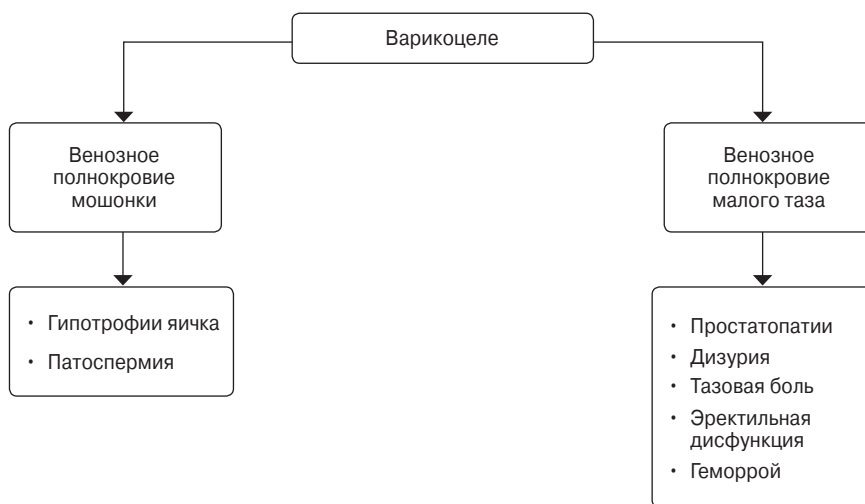


Рис. 19. Два параллельных патогенетических механизма у пациентов с варикоцеле

ЛИТЕРАТУРА

- Rokitansky C. Handbuch der pathologischen Anatomie, ed. 1. Wien: Braunmüller und Seidel; 1842. — Vol. 3. — P. 187.
- Dietz UA, Debus ES, Heuko-Valiati L, et al. Das aortomesenteriale Kompressionssyndrom. *Der Chirurg.* 2000;71(11):1345-1351. (In German). doi: 10.1007/s001040051224.
- Anderson WC, Vivit R, Kirsh IE, Greenlee HB. Arteriomesenteric duodenal compression syndrome. Its association with peptic ulcer. *Am J Surg.* 1973;125(6):681-689. doi: 10.1016/0002-9610(73)90165-7.
- Battilana A, Crespi B, Rabughino G, et al. Two cases of duodenal vascular compression syndrome. *Minerva Med.* 1989;80(8): 815-820 (In Italian).
- Hines JR, Gore RM, Ballantyne GH. Superior mesenteric artery syndrome. Diagnostic criteria and therapeutic approaches. *Am J Surg.* 1984;148(5):630-632. doi: 10.1016/0002-9610(84)90339-8.
- Lee CS, Mangla JC. Superior mesenteric artery compression syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1978;70(2):141-150.
- Wilkie DPD. Chronic duodenal ileus. *Am J Med Sci.* 1927; 173(5):643-648.
- Sapkas G, O'Brien JP. Vascular compression of the duodenum (cast syndrome) associated with the treatment of spinal deformities. A report of six cases. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1981;98(1): 7-11. doi: 10.1007/bf00389703.
- Grant JCB. Method of anatomy. Baltimore: Williams & Wilkins; 1937. 158 p.

10. El Sadr AR, Mina A. Anatomical and surgical aspects in the operative management of varicoceles. *Urol Cutaneous Rev.* 1950;54(5):257-62.
11. De Schepper A. "Nutcracker" phenomenon of the renal vein and venous pathology of the left kidney. *J Belg Rad.* 1972;55(5):507-11. (In Dutch).
12. Felton BM, White JM, Racine MA. An uncommon case of abdominal pain: superior mesenteric artery syndrome. *West J Emerg Med.* 2012;13(6):501-512. doi: 10.5811/westjem.2012.6.12762.
13. Vulliamy P, Hariharan V, Gutmann J, Mukherjee D. Superior mesenteric artery syndrome and the 'nutcracker phenomenon'. *BMJ Case Rep.* 2013;bcr2013008734. doi: 10.1136/bcr-2013-008734.
14. Ozkurt H, Cenker MM, Bas N, et al. Measurement of the distance and angle between the aorta and superior mesenteric artery: normal values in different BMI categories. *Surg Radiol Anat.* 2007;2(97):595-599. doi: 10.1007/s00276-007-0238-9.
15. Shokeir AA, el-Diasty TA, Ghoneim MA. The nutcracker syndrome: new methods of diagnosis and treatment. *Br J Urol.* 1994;74(2):139-143. doi: 10.1111/j.1464-410x.1994.tb16574.x.
16. Arslan H, Etlik O, Ceylan K, et al. Incidence of retro-aortic left renal vein and its relationship with varicocele. *Eur Radiol.* 2005;15(8):1717-20. doi: 10.1007/s00330-004-2563-2.
17. Trigaux JP, Vandroogenbroek S, De Wispelaere JF, et al. Congenital anomalies of the inferior vena cava and left renal vein: evaluation with spiral CT. *J Vasc Interv Radiol.* 1998;9(2):339-345. doi: 10.1016/s1051-0443(98)70278-7.
18. Hohenfellner M, Steinbach F, Schultz-Lampel D, et al. The nutcracker syndrome: new aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Urol.* 1991;146:685-688. doi: 10.1016/s0022-5347(17)37893-x.
19. Nam JK, Park SW, Lee SD, Chung MK. The clinical significance of a retroaortic left renal vein. *Korean J Urol.* 2010;51(4):276-280. doi: 10.4111/kju.2010.51.4.276.
20. Pastershank SP. Left renal vein obstruction by a superior mesenteric artery. *J Can Assoc Radiol.* 1974;25:52-54.
21. Stewart BH, Reiman G. Left renal venous hypertension "nutcracker" syndrome. Managed by direct renocaval reimplantation. *Urology.* 1982;20(4):365-369. doi: 10.1016/0090-4295(82)90457-5.
22. Shaper KR, Jackson JE, Williams G. The nutcracker syndrome: an uncommon cause of haematuria. *Br J Urol.* 1994;74(2):144-6. doi: 10.1111/j.1464-410x.1994.tb16575.x.
23. Scultetus AH, Villavicencio JL, Gillespie DL. The nutcracker syndrome: its role in the pelvic venous disorders. *J Vasc Surg.* 2001;34(5):812-819. doi: 10.1067/mva.2001.118802.
24. Hartung O, Barthelemy P, Berdah SV, Alimi YS. Laparoscopy-assisted left ovarian vein transposition to treat one case of posterior nutcracker syndrome. *Ann Vasc Surg.* 2009;23(3):413.e13-413.e16. doi: 10.1016/j.avsg.2008.08.026.
25. Thompson PN, Darling RC3rd, Chang BB, et al. A case of nutcracker syndrome: treatment by meso-aortic transposition. *J Vasc Surg.* 1992;16(4):663-665. doi: 10.1016/0741-5214(92)90176-9.
26. Neste MG, Narasimham DL, Belcher KK. Endovascular stent placement as a treatment for renal venous hypertension. *J Vasc Interv Radiol.* 1996;7(6):859-861. doi: 10.1016/s1051-0443(96)70861-8.
27. Barnes RW, Fleisher HL, Redman JF, et al. Meso-aortic compression of the left renal vein (the so-called nutcracker syndrome): Repair by an ew stenting procedure. *J Vasc Surg.* 1988;8(4):415-21. doi: 10.1067/mva.1988.avs0080415.
28. Scultetus AH, Villavicencio LL, Gillespie DL. The nutcracker syndrome: Its role in the pelvic venous disorders. *J Vasc Surg.* 2001;34(5):812-819. doi: 10.1067/mva.2001.118802.
29. Andrianne R, Limet R, Waltregny D, deLeval J. Haematuria caused by nutcracker syndrome: Postoperative confirmation of its presence. *Prog Urol.* 2002;12(6):1323-1326. (In French).
30. Wendel RG, Crawford ED, Hehman KN. The nutcracker phenomenon: An unusual cause for renal varicosities with haematuria. *J Urol.* 1980;123(5):761-763. doi: 10.1016/s0022-5347(17)56121-2.
31. d'Archembeau O, Maes M, De Schepper AM. The pelvic congestion syndrome: role of the "nutcracker phenomenon" and results of endovascular treatment. *JBR-BTR.* 2004;87(1):1-8.
32. Takahashi Y, Sano A, Matsuo M. Aneffective "transluminal balloon angioplasty" therapy for pediatric chronic fatigue syndrome with nutcracker phenomenon. *Clin Nephrol.* 2000;53:77-78.
33. Chuang CK, Chu SH, Lai PC. The nutcracker syndrome managed by autotransplantation. *J Urol.* 1997;157:1833-1834. doi: 10.1097/00005392-199705000-00083.
34. Hohenfellner M, Steinbach F, Schultz-Lampel D, et al. The nutcracker syndrome: new aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Urol.* 1991;146(3):685-688. doi: 10.1016/s0022-5347(17)37893-x.
35. Virchow R. Ueber die Erweiterung Kleinerer Gefäße. *Arch Path Anat.* 1851;3:4279. (In German).
36. McMurrich JP. Congenital Adhesions in the Common Iliac Vein. *Proc Ass Am Anat.* 1906-1908;1:78.
37. Ehrich WE, Krumbhaar EB. A frequent obstructive anomaly of the mouth of the left common iliac vein. *Am Heart J.* 1943;23:737-750.
38. May R, Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology.* 1957;8(5):419-27. doi: 10.1177/000331975700800505.
39. Negus D, Fletcher EW, Cockett FB, et al. Compression and band formation at the mouth of the left common iliac vein. *Br J Surg.* 1968;55:369-74. doi: 10.1002/bjs.1800550510.
40. Usui N, Muraguchi K, Yamamoto H, et al. Ilium and femoral vein thrombosis. *Surgery.* 1978;40:983.
41. Baron HC, Shams J, Wayne M. Iliac vein compression syndrome: a new method of treatment. *Am Surg.* 2000;66(7):653-655.
42. Burke RM, Rayan SS, Kasirajan K, et al. Unusual case of right-sided May-Thurner syndrome and review of its management. *Vascular.* 2006;14(1):47-50. doi: 10.2310/6670.2006.00012.
43. Raju S, Neglen P. High prevalence of nonthrombotic iliac vein lesions in chronic venous disease: A permissive role in pathogenicity. *J Vasc Surg.* 2006;44(1):136-143. doi: 10.1016/j.jvs.2006.02.065.

44. Mitsuoka H, Ohta T, Hayashi S, et al. Histological Study on the Left Common Iliac Vein Spur. *Ann Vasc Dis. J Jpn Coll Angiol.* 2013;53:43-47. doi: 10.7133/jca.53.43.
45. Jeon UB, Chung JW, Jae HJ, et al. May-Thurner syndrome complicated by acute iliofemoral vein thrombosis: helical CT venography for evaluation of long-term stent patency and changes in the iliac vein. *AJR.* 2010;195(3):751-757. doi: 10.2214/ajr.09.2793.
46. Ou-Yang L, Lu G. Underlying Anatomy and Typing Diagnosis of May-Thurner Syndrome and Clinical Significance An Observation Based on CT. *Spine.* 2016;41(21):E1284-E1291. doi: 10.1097/brs.0000000000001765.
47. Englund R. Towards a Classification of Left Common Iliac Vein Compression Based on Triplanar Phlebography. *Surgical Science.* 2017;8(1):19-26. doi: 10.4236/ss.2017.81003.
48. Cockett FB, Thomas ML. The iliac compression syndrome. *Br J Surg.* 1965;52(10):816-821.
49. Mickley V, Schwagierek R, Rilinger N, et al. Left iliac venous thrombosis caused by venous spur: treatment with thrombectomy and stent implantation. *J Vasc Surg.* 1998;28(3):492-497. doi: 10.1016/s0741-5214(98)70135-1.
50. Bomalaski MD, Mills JL, Argueso LR, et al. Iliac vein compression syndrome: an unusual cause of varicocele. *J Vasc Surg.* 1993;18(6):1064-1068. doi: 10.1016/0741-5214(93)90564-3.
51. Капто А.А. Эндоваскулярная хирургия подвздошных вен при двустороннем варикоцеле и варикозной болезни вен органов малого таза у мужчин // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 1. – С. 11–17. [Капто АА. Endovascular surgery of the iliac veins with bilateral varicocele and varicose veins of the pelvic organs in men. *Urologicheskie ведомosti.* 2018;8(1):11-17. (In Russ.).] doi: 10.17816/uroved8111-17.
52. Stern JR, Patel VI, Cafasso DE, et al. Left-Sided Varicocele as a Rare Presentation of May-Thurner Syndrome. *Ann Vasc Surg.* 2017;42:305.e13-305.e16. doi: 10.1016/j.avsg.2017.03.161.
53. Coolsaet B.L.R.A. The varicocele syndrome: venography determining the optimal level for surgical management. *J Urol.* 1980;124:833-839. PMID: 7441834. doi: 10.1016/S0022-5347(17)55688-8.
54. Мазо Е.Б., Тирси К.А., Дмитриев Д.Г., и др. Ультразвуковой тест и скротальная доплер-эхография в предоперационной диагностике гемодинамического типа варикоцеле // Урология и нефрология. – 1999. – № 3. – С.22–26. [Mazo EB, Tirsi KA, Dmitriev DG, et al. Ul'trazvukovoj test i skrotal'najadoppler-jehografija v predoperacionnoj diagnostike gemodinamicheskogo tipa varikocele. *Urologija i nefrologija.* 1999;(3):22-26. (In Russ.)]
55. Капто А.А. Клинические аспекты сосудистой анатомии у пациентов с варикоцеле (лекция) // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 2. – С. 70–79. [Капто АА. Klinicheskie aspekty sosudistoj anatomii u pacientov s varikocele (lekcija). *Experimental and clinical urology.* 2016;(2):70-79. (In Russ.)]
56. Sakamoto H, Ogawa Y. Is varicocele associated with underlying venous abnormalities? Varicocele and the prostatic venous plexus. *J Urol.* 2008;180(4):1427-1431. doi: 10.1016/j.juro.2008.06.048.
57. Gat Y, Gornish M, Heiblum M, Joshua S. Reversal of benign prostate hyperplasia by selective occlusion of impaired venous drainage in the male reproductive system: novel mechanism, new treatment. *Andrologia.* 2008;40(5):273-281. doi: 10.1111/j.1439-0272.2008.00883.x.
58. Неймарк А.И., Попов И.С., Газаматов А.В. Особенности микроциркуляции предстательной железы и гонад у юношей, страдающих изолированным варикоцеле и варикоцеле в сочетании с тазовой конгестией // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. – № 2. – С.56–60. [Nejmark AI, Popov IS, Gazamatov AV. Osobennosti mikrocirkuljacji predstate'noj zhelezy i gonad u junoshej, stradajushhii izolirovannym varikocele i varikocele v sochetanii s tazovoj kongestiej. *Experimental and clinical urology.* 2013;(2):56-60. (In Russ.)]
59. Капто А.А. Феномен варикоза простаты у пациентов с варикоцеле. Сб. тезисов 11-го Конгресса Профессиональной ассоциации андрологов России. Май 25-28, 2016; Сочи, Дагомыс. – С. 15–16. [Капто АА. Fenomen varikoza prostaty u pacientov s varikocele. (Conference proceedings) XI Kongress Professional'noj associacii andrologov Rossii. 2016 May 25-28; Sochi, Dagomys. P. 15-16. (In Russ.)]
60. Капто А.А. Эндоваскулярная хирургия подвздошных вен при двустороннем варикоцеле и варикозной болезни вен органов малого таза у мужчин // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 1. – С. 11–17. [Капто АА. Endovascular surgery of the iliac veins with bilateral varicocele and varicose veins of the pelvic organs in men. *Urologicheskie ведомosti.* 2018;8(1):11-17. (In Russ.).] doi: 10.17816/uroved8111-17.

Сведения об авторе:

Александр Александрович Капто — канд. мед. наук, доцент кафедры клинической андрологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ, Москва; заведующий урологическим отделением ООО «Медицинская академия „Генезис“», Москва. E-mail: alexander_kapto@mail.ru.

Information about the author:

Alexandr A. Kapto — Candidate of Medical Science, Associate Professor, Department of Clinical Andrology, Faculty of Professional Development of Medical Workers of Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia of Ministry of Education and Science of the Russian Federation. Moscow, Russia; Medical academy "Genesis", Moscow, Russia. E-mail: alexander_kapto@mail.ru.

ИНГИБИТОРЫ PD-1/PD-L1 В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ОТ МЕДИАТОРА ИММУННОГО ОТВЕТА К ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

© А.И. Горелов^{1,5}, А.С. Симбирцев², Д.А. Журавский¹, А.А. Горелова^{3,4}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

² ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург;

³ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁴ ФСПБ ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург;

⁵ СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург

Для цитирования: Горелов А.И., Симбирцев А.С., Журавский Д.А., Горелова А.А. Ингибиторы PD-1/PD-L1 в лечении рака мочевого пузыря: от медиатора иммунного ответа к таргетной терапии // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 64–72. doi: 10.17816/uroved8264-72

Дата поступления: 26.04.2018

Статья принята к печати: 05.06.2018

Актуальность. Лечение рака мочевого пузыря (РМП) охватывает не только традиционные хирургические и химиотерапевтические методы, но и иммунотерапию. Недавние обзоры показывают, что злокачественные клетки уклоняются от иммунного ответа. Исследования продемонстрировали важность поиска стимуляции иммунного ответа против опухоли как альтернативы БЦЖ-терапии. Данный литературный обзор описывает применение в качестве иммунотерапевтических агентов ингибитора PD-1 (program death-1) и его лиганда (PD-L1). **Цель** — обзор современных ингибиторов PD-1, PD-L1 в качестве иммунотерапевтических агентов в лечении РМП. **Материалы и методы.** Нами проведен расширенный поиск в MEDLINE/Pubmed и Embase оригинальных статей, тезисов конференций, обзоров литературы на английском языке, опубликованных в период с 2015 по 2018 г., при помощи ключевых слов: БЦЖ-устойчивый РМП, PD-1, PD-L1, B7-H1, CD274, туберкулез, гранулема. **Результаты.** PD-1/PD-L1-пути могут быть использованы злокачественными клетками для подавления иммунного ответа. Ингибиторы рецепторов PD-1/PD-L1 применяли в клинических исследованиях при метастатических уротелиальных карциномах со значительной эффективностью и ограниченными побочными эффектами. PD-L1 был предложен в качестве прогностического маркера РМП. **Заключение.** PD-1 представляет собой один из ключевых рецепторов, регулирующих иммунный ответ. Вещества, воздействующие на его лиганд PD-L1, были успешно опробованы на пациентах с метастатическим уротелиальным раком. Для стандартизации применения ингибитора PD-1 требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; иммунотерапия; ингибиторы PD-1; PD-L1; БЦЖ.

A REVIEW OF THE PD-1/PD-L1 CHECKPOINT IN BLADDER CANCER: FROM MEDIATOR OF IMMUNE ESCAPE TO TARGET FOR TREATMENT

© A.I. Gorelov^{1,5}, A.S. Simbirtsev², D.A. Zhuravskii¹, A.A. Gorelova^{3,4}

¹ St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² Institute of Highly Pure Biopreparations, FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia;

⁴ St. Luke's Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia;

⁵ Pokrovskaya Municipal Hospital, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gorelov AI, Simbirtsev AS, Zhuravskiy DA, Gorelova AA. A review of the PD-1/PD-L1 checkpoint in bladder cancer: from mediator of immune escape to target for treatment. *Urologicheskie vedomosti*. 2018;8(2):64-72. doi: 10.17816/uroved8264-72

Received: 26.04.2018

Accepted: 05.06.2018

Treatment of bladder cancer has evolved over time to include the traditional modalities of chemotherapy and surgery, and it has been greatly impacted by the use of immunotherapy. Modern immunotherapy focuses on checkpoint

protein inhibitors, which are molecules impeding immune function, thereby allowing unregulated tumor cell growth and proliferation. Several immune checkpoint targets (programmed death ligand-1 [PD-L1], programmed cell death protein-1 [PD-1], and cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 [CTLA-4]) have received the most attention in the treatment of bladder cancer, whereas inhibitor agents have either been approved or are in late-stage development. This review describes the most recent data on PD-L1-inhibiting agents, found on the surface of tumor cells, and PD-1, found on activated T and B cells and macrophages. **Aim.** A review of modern PD-1 and PD-L1 inhibitors as target immunotherapeutic agents for the treatment of bladder cancer. **Materials and methods.** We performed a comprehensive literature review using MEDLINE/PubMed and EMBASE. **Results.** The PD-1/PD-L1 pathway is possibly manipulated by cancer cells to suppress the immune system. PD-1/PD-L1 blockade has been tested in clinical trials for various malignancies, including metastatic urothelial carcinoma, with significant response rates and limited adverse effects. PD-L1 expression has mixed results as a prognostic marker for bladder cancer. **Conclusions.** PD-1 is a key receptor mediating immune escape, and agents targeting its ligand, PD-L1, have already been successful in patients with metastatic urothelial cancer. Further research is warranted to standardize the criteria for PD-L1 positivity and to optimize its use in the treatment of bladder cancer.

🔑 **Keywords:** Bladder cancer; PD-L1 inhibitor; PD-1 inhibitor; BCG; immunotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) — пятое по распространенности онкологическое заболевание в США, на его долю приходится 74 000 новых случаев в год (4,5 % от всех новообразований), смертность составляет 16 000 в год. 75 % от числа всех случаев РМП приходится на неинвазивную форму, стандартом лечения которой является трансуретральная резекция (ТУР) стенки мочевого пузыря с адьювантной внутрипузырной терапией. У пациентов с высоким риском (T1, G3, CIS) единственный способ снижения частоты рецидивирования и прогрессирования представлен внутрипузырной БЦЖ-терапией [1]. Устойчивость к БЦЖ-терапии, токсичность, а также нехватка самих вакцин заставляет искать альтернативные агенты иммунотерапии РМП. Эта потребность вскоре может быть решена путем применения ингибиторов контрольных точек в качестве терапевтического подхода. Контрольные точки (checkpoints) препятствуют работе лимфоцитов и других клеток иммунной системы, что приводит к неконтролируемой пролиферации злокачественных клеток. Различные белки и рецепторы, такие как PD-1 (programmed cell death protein-1), PD-L1 (programmed death ligand-1), а также CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4), наиболее интересны для разработки методов лечения РМП. Уже имеются несколько утвержденных препаратов, ингибиторов PD-1, PD-L1, которые используют для лечения меланомы, немелкоклеточного рака легких (НМКРЛ), почечно-клеточного рака (ПКР) и др. В данном обзоре приводятся последние данные применения препаратов — ингибиторов PD-L1, PD-1 в качестве терапевтического агента рака мочевого пузыря.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен расширенный поиск в MEDLINE/Pubmed и Embase оригинальных статей, тезисов конференций, обзоров литературы на английском языке, опубликованных в период с 2015 по 2018 г., при помощи ключевых слов: БЦЖ-устойчивый РМП, PD-1, PD-L1, B7-H1, CD274, туберкулез, гранулема.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рождение иммунотерапии

В 1892 г. William B. Coley опубликовал сообщение о регрессии неоперабельной опухоли у молодой девушки с поверхностной стрептококковой инфекцией [2]. Он предположил наличие иммунного ответа против злокачественных клеток. W.B. Coley является пионером в иммунотерапии онкологических заболеваний. Он впервые стал использовать инъекции различных антигенов, названных «токсинами Колея», пациентам с нерезектабельными карциномами в надежде стимулировать иммунный ответ против опухоли. Впервые возможную связь между микобактериальной инфекцией и развитием противоопухолевого иммунитета обнаружил и описал Raymond Pearl [3]. Исследуя аутопсийный материал, он обнаружил, что пациенты, умершие от рака, редко имели туберкулез, в свою очередь, пациенты, страдающие туберкулезом, никогда не умирали от онкологического заболевания. Lloyd Old позже продемонстрировал, что у мышей, вакцинированных аттенуированной вакциной *Mycobacterium bovis*, имелся возможный противоопухолевый иммунитет [4]. Подобные эксперименты позволили начать клиническое применение иммунотерапии (БЦЖ-терапии) меланомы и в последующем РМП [5].

БЦЖ-терапия немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

В 1970-х гг. Alvaro Morales описал внутривезикулярное применение вакцины БЦЖ при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (НМИРМП) и отметил снижение рецидива у 7 из 10 пациентов [6]. В последующем БЦЖ-терапия стала стандартом лечения НМИРМП высокого риска, следующая за ТУР. Недавний метаанализ рандомизированных исследований продемонстрировал преимущество применения БЦЖ-терапии по сравнению с Митомицином С (снижение риска развития рецидива на 32 %) [7].

Точный механизм действия БЦЖ неизвестен. Возможно, он заключается в активации врожденного иммунитета, усилении синтеза цитокинов и цитотоксичности макрофагов. Приобретенный иммунный ответ включает в себя антитело-опосредованную иммунную реакцию и клеточный ответ с участием Т-лимфоцитов. Несмотря на успех БЦЖ-терапии, у 30 % пациентов развивается устойчивость к вакцине. У БЦЖ-нечувствительных пациентов «золотым стандартом» является радикальная цистэктомия. В последние годы возникла проблема нехватки в достаточном количестве агентов для создания вакцины. Вследствие этих сложностей существует необходимость поиска высокочувствительной терапии РМП, снижающей риски развития рецидива и прогрессии заболевания.

Механизмы опухолевой защиты

Иммунная система играет решающую роль в определении и контроле пролиферации опухолевых клеток. Опухолевые клетки способны вырабатывать различные механизмы защиты и уклонения от иммунного ответа. Например, меланома может влиять на экспрессию адгезивных молекул, что обуславливает снижение миграции эффекторных кле-

ток к опухоли [8]. Опухоль также способна вырабатывать устойчивость к Т-клеточному иммунному ответу. Меланома, рак молочной железы и шейки матки вырабатывают ингибитор сериновой протеазы, которая отвечает за апоптоз опухолевых клеток [9].

Ингибиторы контрольных точек

Был изучен альтернативный механизм взаимодействия иммунной системы и опухолевых клеток. Ингибиторы контрольных точек играют важную роль в устойчивой работе Т-клеточного иммунного ответа. Одним из примеров таких ингибиторов является *цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин* (CTLA-4). CTLA-4 экспрессируется на Т-клетках, CTLA-4 конкурирует с рецептором CD28 за лиганд семейства В7 (В7-1 и В7-2). Однажды связавшись с лигандом В7, активированный комплекс CTLA-4 понижает Т-клеточную активность. Моноклональное антитело, направленное против CTLA-4, *ипилимумаб*, блокирует взаимодействие между CTLA-4 и его лигандом В7-2, демонстрируя противоопухолевую активность у пациентов с III и IV стадиями меланомы [10].

Белок PD-1

Активация PD-1 (CD279) схожа с механизмом CTLA-4, включая развитие каскада, который снижает иммунный ответ и аутоиммунную реакцию [11]. Путь активации состоит из рецептора PD-1 и его двух лигандов: *PD-1 лиганд 1* (PD-L1, B7-H1, CD274) и *PD-1 лиганд 2* (PD-L2, B7-DC, CD273). PD-L1 индуцируется с помощью антигенпредставляющих клеток (АПК), включающих Т-лимфоциты, NK (натуральные киллеры), стволовые клетки, а также различные негемопоэтические клетки [12]. PD-L2 экспрессируется меньшей популяцией клеток, его экспрессия индуцируется при определенных условиях и все еще не до конца изучена.

PD-L1 и PD-L2 связывают рецептор PD-1, который экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах, а также АПК (макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты) [13, 14]. PD-L1 взаимодействует с рецептором PD-1 на Т-лимфоците, что приводит к фосфорилированию иммунорецепторов в центральном домене PD-1. После этого фосфатазы SHP-1, SHP-2 взаимодействуют с киназным рецептором Т-лимфоцита, снижая продукцию цитокинов, активацию Т-лимфоцитов, а также таргетный лизис клеток (рис. 1) [15].

Этот физиологический механизм может быть использован вирусами или злокачественными

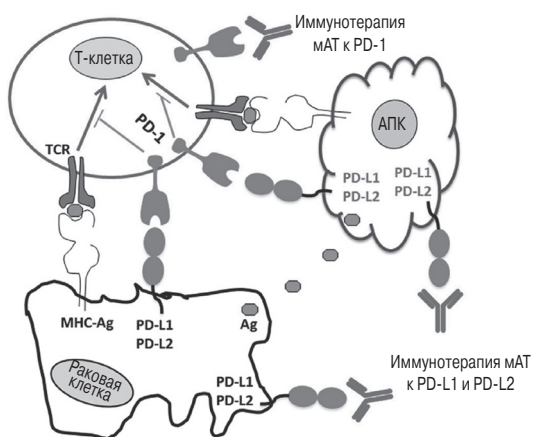


Рис. 1. Путь активации PD-1 [17].

Примечание: МАТ — моноклональные антитела, АПК — антигенпредставляющая клетка

клетками с целью ухода от иммунного ответа, блокировка этого механизма может иметь терапевтическую цель [16].

Главный комплекс гистосовместимости (ГКГС, англ. МНС) экспрессируется на опухолевой клетке, АПК и другие иммунные клетки представляют антиген Т-лимфоцитам. Последующая активация Т-клеточного рецепторного комплекса приводит к экспрессии PD-1 на поверхности Т-лимфоцита. PD-L1 и PD-L2 опухолевых клеток и АПК взаимодействуют с рецепторами PD-1, что приводит к супрессии иммунного ответа. Антитело-опосредованная блокада взаимодействия PD-1/PD-L1 может усилить иммунный ответ.

Эволюция иммунотерапии рака мочевого пузыря

Живая, аттенуированная вакцина БЦЖ (*Bacillus Calmette-Guérin*) представляет собой первый метод иммунотерапии рака мочевого пузыря и является стандартом лечения НМИРМП начиная с 1990 г. Современная иммунотерапия направлена на ингибиторы контрольных путей, которые препятствуют работе лимфоцитов и других клеток иммунной системы, что приводит к неконтролируемой пролиферации злокачественных клеток. Различные белки и рецепторы, такие как PD-1 (programmed cell death protein-1), PD-L1 (programmed death ligand-1), а также CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4), наиболее интересны для разработки методов лечения РМП. Уже имеются несколько утвержденных препаратов, ингибиторов PD-1, PD-L1, которые применяются для лечения меланомы, НКМРЛ, ПКР

и др. В данном обзоре представлены последние данные применения препаратов — ингибиторов PD-L1, PD-1 в качестве терапии РМП. Ингибиторы контрольных путей — эффективная альтернатива для пациентов, которым не показана платиносодержащая терапия.

Уровень экспрессии PD-L1 ассоциирован с тяжестью течения РМП, а также с ответом на таргетную терапию. Было показано, что опухоль, экспрессирующая PD-L1 на опухолевых клетках, чаще была низкодифференцированной, у пациентов чаще возникал рецидив после операции, и они имели более низкую выживаемость [18]. Также высокий уровень экспрессии ассоциирован с устойчивостью к БЦЖ-терапии [19]. Последние исследования не определили различий в уровне экспрессии PD-L1 при инвазивных и неинвазивных формах РМП. Уровень экспрессии PD-L1 на мононуклеарных клетках иммунной системы предсказывает общую выживаемость у пациентов с отдаленными метастазами, которые получали химиотерапию. Иммунотерапия РМП показала свою эффективность из-за наличия активного иммунного ответа, опосредованного Т-лимфоцитами [20]. Ингибиторы контрольных путей применяются для лечения злокачественных заболеваний с 2012 г., однако первый доклад об эффективности их применения с целью лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) был опубликован лишь в 2014 г. [21]. На сегодняшний день интерес к иммунотерапии РМП возрастает. Результаты последних исследований представлены в табл. 1 [22].

Таблица 1
Результаты недавних исследований ингибиторов PD-1/PD-L1 у пациентов с раком мочевого пузыря [22]

Препарат	Название исследования	Фаза исследования	Доза препарата	Факторы включения	Количество пациентов	Общий ответ на терапию (%)	Побочные эффекты
Атезолизумаб	IMvigor210	2	1200 мг в/в каждые 3 нед.	Неоперабельные, после терапии платиной, местнораспространенная/метастатическая уротелиальная карцинома	310	16	Слабость (31 %), тошнота (14 %)
Ниволумаб	CheckMate 032	1/2	3 мг/кг в/в каждые 2 нед.	Метастатическая уротелиальная карцинома после платиносодержащей терапии	78	24 (у пациентов с экспрессией PD-L1 > 1 %)	Повышение уровня липазы (5,1 %), амилазы (3,8 %), слабость (2,6 %), уменьшение нейтрофилов (2,6 %)

Продолжение табл. 1

Препарат	Название исследования	Фаза исследования	Доза препарата	Факторы включения	Количество пациентов	Общий ответ на терапию (%)	Побочные эффекты
Пембролизумаб	KEYNOTE-045	3	200 мг каждые 3 нед.	Метастатическая уротелиальная карцинома, ранее подвергавшаяся терапии	542	21	Зуд (20 %), слабость (14 %), тошнота (11 %), диарея (9 %)
Дурвалумаб		1/2	10 мг/кг каждые 2 нед.	Неоперабельный/ метастатический рак мочевого пузыря	61	31 (общий ответ), 46 (при экспрессии PD-L1), 0 (при отсутствии экспрессии PD-L1)	Слабость (13 %), тошнота (10 %), диарея (8 %)
Авелумаб	JAVELIN Solid Tumor	1b	10 мг/кг в/в каждые 2 нед.	Метастатическая уротелиальная карцинома	129	17 (общий ответ), 50 (при экспрессии PD-L1)	Реакции, связанные с инфузией (23 %), слабость (15 %)

Атезолизумаб

Атезолизумаб (MPDL3280A, atezolizumab) является первым ингибитором PD-L1, показавшим эффективность в отношении РМП [23]. Данное моноклональное антитело было одобрено FDA в мае 2016 г., ожидается одобрение препарата в Европе. Изначально атезолизумаб исследовался в качестве терапии НМКРЛ, был одобрен в 2016 г. На сегодняшний день не завершены испытания в отношении ПКР, меланомы и триплетнегативного рака молочной железы.

Рандомизированное клиническое исследование IMvigor 210 (NCT02108652) (2-я фаза), включающее неоперабельных пациентов ($n = 310$) с местным или распространенным рецидивом уротелиальной карциномы, послужило основой для одобрения атезолизумаба FDA. Данное исследование показало, что 16 % пациентов отвечали на терапию (objective response rate, ORR), у 28 % из ORR имели 5 % уровень экспрессии PD-L1 иммунными клетками через 1,5 года наблюдения [24, 25]. Одногодичная общая выживаемость пациентов с 5 % экспрессией PD-L1 иммунными клетками составила 50 %, что на 16 % выше, чем в общей популяции [24, 25].

Другое исследование демонстрирует эффективность и безопасность атезолизумаба. В исследовании включено 68 пациентов с метастатическим уротелиальным раком, из которых 93 % получали цисплатин. После 6-недельного наблюдения 50 % респондентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (91,7 %) имели ответ на лечение. Атезолизумаб показал свою эффективность у отобранных

пациентов по сравнению с другой спасательной терапией [26].

На основании этих и других клинических испытаний атезолизумаб был одобрен FDA в качестве лекарственного средства рецидивизирующего или метастатического уротелиального рака у пациентов с прогрессией после химиотерапии препаратами платины.

Ниволумаб

Ниволумаб представляет собой моноклональное антитело белка PD-1, считается первым в мире примененным ингибитором PD-1. В 2014 г. в Японии впервые использовали ниволумаб с целью лечения нерезектабельной меланомы. Данное лекарственное средство было в скором порядке одобрено FDA, в США применяется для лечения метастатической меланомы с декабря 2014 г., НМКРЛ с марта 2015 г., ПКР с ноября 2015 г., лимфомы Ходжкина с мая 2016 г., чешуеклеточного рака головы и шеи с ноября 2016 г. Ниволумаб с недавнего времени (2017) используется при прогрессировании уротелиальной карциномы (через год после первой линии платиносодержащей терапии) [27].

Недавнее нерандомизированное исследование (фаза 1–2) CheckMate 032 (NCT01928394) ниволумаба (3 мг/кг в/в), который получали пациенты ($n = 78$) с метастатической уротелиальной карциномой, показало 24 % ORR с уровнем экспрессии PD-L1 1 % на злокачественных клетках, общая выживаемость составила 9,7 месяца [28].

Исследование CheckMate 275 (NCT02387996) по применению ниволумаба у пациентов ($n = 265$)

с метастатической уротелиальной карциномой после первичной терапии продемонстрировали ORR 19,6 % из общего числа, 16,1 % у пациентов с низким уровнем экспрессии PD-L1 (< 1 %) и 28,4 % у пациентов с экспрессией PD-L1 более 5 %, средний период наблюдения составил 7 месяцев [29].

Пембролизумаб

Пембролизумаб — моноклональное антитело PD-1 рецептора, было одобрено FDA в сентябре 2014 г. в США, в июле 2015 г. — в Европе для лечения прогрессирующей меланомы. В октябре 2015 г. пембролизумаб был одобрен в качестве препарата для лечения НМКРЛ с отдаленными метастазами, в октябре 2016 г. — в качестве первой линии терапии НМКРЛ. В августе 2016 г. был одобрен для лечения чешуеклеточного рака головы и шеи. В феврале 2017 г. появились первые исследования применения пембролизумаба при уротелиальной карциноме в качестве первой линии у пациентов, которым не подходит терапия цисплатином, и в качестве второй линии у пациентов с прогрессией либо после платиносодержащей терапии [30].

Эффективность блокировки комплекса PD-L1/PD-1 при РМП была изучена в ходе нескольких клинических испытаний. В фазу 1b клинического исследования, которое изучало ингибитор PD-1 — пембролизумаб (Pembro; МК-3475), было включено 33 пациента с рецидивирующим либо распространенным РМП с частотой экспрессии PD-L1 41 % [31]. Наблюдение длилось 11 месяцев, из всех наблюдаемых у 10 % регистрировался полный ответ на терапию, общая выживаемость составила 9,3 месяца. У 61 % отмечались побочные эффекты: общая слабость ($n = 6$), периферические отеки ($n = 4$) и тошнота ($n = 3$).

Другое исследование KEYNOTE-012 (NCT01848834) изучало применение пембролизумаба (10 мг/кг каждые 2 недели) в качестве второй линии у пациентов с прогрессирующей уротелиальной карциномой ($n = 28$). Исследование (фаза 1b) продемонстрировало следующие результаты: за 12-месячный срок наблюдения ORR составил 25 % из числа всех пациентов, 38 % среди PD-L1-позитивных пациентов (> 1 % экспрессии на клетках опухоли) [32]. Самыми частыми побочными эффектами (18 %) были усталость, периферические отеки (12 %) и тошнота (9 %). 15 % пациентов имели 3–5 побочных эффектов, у одного пациента развился рабдомиолиз [33].

Третья фаза рандомизированного клинического исследования KEYNOTE-045 (NCT02256436), в котором сравнивали эффективность пембролизумаба (200 мг каждые 3 недели) с химиотерапией у пациентов с метастатическим уротелиальным раком, показала общую выживаемость 10,3 месяца в группе пембролизумаба и 7,4 месяца при химиотерапии. Эффективность оценивали без учета уровня экспрессии PD-L1 [34]. ORR был также выше в группе пембролизумаба (21,1 против 11,4 %, $p = 0,0011$).

Перспективы терапии ингибиторами PD-L1/PD-1

В ограниченной серии клинических испытаний ингибиторов PD-L1/PD-1 была продемонстрирована их эффективность в качестве спасательной терапии рефрактерного либо метастатического уротелиального рака. Понимание механизмов взаимодействия рецептора PD-1 и его лиганда поможет выработать подход к лечению рака на более ранних стадиях. Voortjan et al. установили наличие прямой корреляции между уровнем экспрессии гликопротеина B7-H3 при уротелиальной опухоли и белка PD-1. Экспрессия PD-L1, B7-H3 и PD-1 уротелиальной опухолью и метастатической лимфоидной тканью имеет сходство [18]. Если метастатическая опухоль отвечает на системную иммунотерапию, значит, первичная опухоль имеет то же гистологическое строение. При НМИРМП ингибиторы PD-1 могут увеличивать эффективность БЦЖ-терапии. В случае МИРМП ингибиторы могут применяться в качестве более эффективной нео-, адъювантной химиотерапии у определенных пациентов.

PD-L1 как прогностический биомаркер

PD-L1 может применяться в качестве биомаркера при различных опухолях в урологии. Из всех пациентов, подвергшихся радикальной нефрэктомии по поводу ПКР, 24 % показали наличие экспрессии PD-L1 при гистологическом исследовании. У этих пациентов был значимо более высокий риск смерти от ПКР [35]. Экспрессия PD-L1 предвещает низкий ответ на терапию при меланоме, раке яичников, раке легких, однако роль PD-L1 в качестве прогностического фактора РМП остается малоизученной [36].

Из 56 случаев радикальной цистэктомии в 17 % наблюдалась экспрессия PD-L1, что приводило к снижению числа CD8 Т-лимфоцитов [37]. Несмотря на то, что повышенная плотность CD8 Т-лимфоцитов увеличивает онкоспецифическую выживаемость, не было найдено взаимосвязи меж-

ду общей выживаемостью и экспрессией PD-L1 [37]. J. Bellmunt et al. ретроспективно провели исследование 160 гистологических материалов пациентов, подвергшихся ТУР стенки мочевого пузыря либо радикальной цистэктомии. В подгруппе пациентов с метастатическим поражением, получавших терапию препаратами платины ($n = 100$), экспрессия PD-L1 связана с повышением общей выживаемости (18 месяцев) [38].

Другие исследования демонстрируют различные результаты взаимосвязи уровня экспрессии PD-L1 с клиническим ответом. В когорте пациентов ($n = 318$), подвергшихся радикальной цистэктомии, уровень экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками и Т-лимфоцитами был более 5%. Уровень экспрессии PD-L1 коррелировал с более высокой стадией заболевания. Экспрессия PD-L1 опухолью предсказывала все виды выживаемости, а не только раковоспецифическую у пациентов после радикальной цистэктомии в случае нераспространенного процесса [18].

Несколько исследований демонстрируют PD-L1 в качестве надежного прогностического биомаркера. Среди пациентов ($n = 65$) с уротелиальной карциномой, подвергшихся как нефроретерэктомии, радикальной цистэктомии, так и ТУР, более 12,2% пациентов с экспрессией PD-L1 были ассоциированы с низкой степенью дифференцировки опухоли и низким уровнем безрецидивной выживаемости [39]. Многомерная регрессионная модель подтвердила, что уровень экспрессии PD-L1 опухолью связан со степенью дифференцировки опухоли [19]. Wang et al. сравнили патологоанатомические образцы опухоли 50 пациентов РМП с 10 контрольными. Они определили, что 10% уровень экспрессии PD-L1 ассоциирован с низкой дифференцировкой, мышечной инвазией, а также с меньшей общей выживаемостью [40].

Различные и зачастую противоречивые результаты, представленные выше, подтверждают сложность определения взаимосвязи между уровнем экспрессии PD-L1 и клинико-морфологическим ответом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наступает новая эра иммунотерапии. Открытие ингибиторов контрольных точек в этом веке дает надежду пациентам, которые раньше имели низкие шансы на эффективное лечение, включая пациентов с противопоказаниями к проведению циспла-

тиносодержащей терапии. Цисплатин известен тем, что он обладает нефро-, ототоксичностью, часто вызывает рвоту [41]. Ингибиторы PD-L1 представляются достаточно надежной альтернативой с безопасным профилем. В данный момент проводятся многочисленные исследования для определения показаний к применению новых методов иммунотерапии.

Критерии оценки должны быть стандартизированы, чтобы избежать неоднозначных результатов в ходе подготовки гистологического препарата и проведения ИГХ-исследования. Есть несколько вопросов, на которые еще предстоит ответить: 1) может ли PD-L1 служить надежным маркером прогрессии опухоли; 2) следует ли применять иммунотерапию у пациентов с отрицательным результатом экспрессии PD-L1; 3) ингибиторы PD-L1 лишь снижают частоту прогрессирования или могут быть применены на ранних стадиях заболевания; 4) какова надежность иммунотерапии; а также 5) целесообразно ли комбинировать CTLA-4- и PD-1-блокаторы в качестве таргетной терапии?

Сегодня уже нет сомнений, что иммунотерапия изменит стандарт лечения рака мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002;168:1964-1970. doi: 10.1097/00005392-200211000-00016.
2. Starnes CO. Coley's toxins in perspective. *Nature* 1992; 357(6373):11-12. doi: 10.1038/360023b0.
3. Pearl R. Cancer and tuberculosis. *Am J Epidemiol.* 1929;9(1):97-159. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a121646.
4. Old LJ, Clarke, DA, Benacerraf B. Effect of Bacillus Calmette-Guérin Infection on Transplanted Tumours in the Mouse. *Nature.* 1959;184(4682):291-292. doi: 10.1038/184291a0.
5. Baker M, Taub R. BCG in malignant melanoma. *Lancet.* 1973; 301(7812):1117-1118. doi: 10.1016/s0140-6736(73)90423-6.
6. Herr HW, Morales A. History of Bacillus Calmette-Guérin and Bladder Cancer: An Immunotherapy Success Story. *J Urol.* 2008;179(1):53-56. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.122.
7. Malmström P, Sylvester R. POD-7.08: Intravesical Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Non-muscle Invasive Bladder Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Studies. *Urology.* 2008;72(5):S57. doi: 10.1016/j.urology.2008.08.161.
8. Weishaupt C, Munoz KN, Buzney E, et al. T-Cell Distribution and Adhesion Receptor Expression in Metastatic Melanoma. *Clinical*

- Cancer Research*. 2007;13(9): 2549-2556. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-06-2450.
9. Medema JP, de Jong J, Peltenburg LTC, et al. Blockade of the granzyme B/perforin pathway through overexpression of the serine protease inhibitor PI-9/SPI-6 constitutes a mechanism for immune escape by tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(20):11515-11520. doi: 10.1073/pnas.201398198.
 10. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncology*. 2010;11(2):155-164. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70334-1.
 11. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(4):252-264. doi: 10.1038/nrc3239.
 12. Keir ME, Butte MJ, Freeman G, et al. PD-1 and its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annual Review of Immunology*. 2008;26(1):677-704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
 13. Shibahara K, Asano M, Ishida Y, et al. Isolation of a novel mouse gene MA-3 that is induced upon programmed cell death. *Gene*. 1995;166(2):297-301. doi: 10.1016/0378-1119(95)00607-9.
 14. Boussiotis VA, Chatterjee P, Li L. Biochemical Signaling of PD-1 on T Cells and Its Functional Implications. *The Cancer Journal*. 2014;20(4):265-271. doi: 10.1097/ppo.0000000000000059.
 15. Francisco L, Salinas V, Brown K, et al. PD-L1 Regulates the Development, Maintenance and Function of Induced-regulatory T Cells. *Clinical Immunology*. 2009;131,S45. doi: 10.1016/j.clim.2009.03.126.
 16. Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends in Molecular Medicine*. 2015;21(1):24-33. doi: 10.1016/j.molmed.2014.10.009.
 17. Zhou TC, Sankin AI, Porcelli SA, et al. A review of the PD-1/PD-L1 checkpoint in bladder cancer: From mediator of immune escape to target for treatment *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2017;35(1):14-20. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.10.004.
 18. Boorjian SA, Sheinin Y, Crispen PL, et al. T-Cell Coregulatory Molecule Expression in Urothelial Cell Carcinoma: Clinicopathologic Correlations and Association with Survival. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(15):4800-4808. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-08-0731.
 19. Inman BA, Sebo TJ, Frigola X, et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata. *Cancer*. 2007;109(8):1499-1505. doi: 10.1002/cncr.22588.
 20. Zibelman M, Ramamurthy C, Plimack ER Emerging role of immunotherapy in urothelial carcinoma – Advanced disease. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2016;34(12):538-547. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.10.017.
 21. Bellmunt J, Petrylak DP, Powles T, et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280a leads to clinical activity in pts with metastatic urothelial bladder cancer (UBC). *Annals of Oncology*. 2014;25(Suppl.4):iv280. doi: 10.1093/annonc/mdu337.1.
 22. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treatment Reviews*. 2017;54:58-67. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.01.007.
 23. Mann JE Atezolizumab (Tecentriq®). *Oncology Times*. 2017;39(4):31. doi: 10.1097/01.cot.0000513325.52233.f1.
 24. Loriot Y, Rosenberg JE, Powles TB, et al. Atezolizumab (atezo) in platinum (plat)-treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): Updated OS, safety and biomarkers from the Ph II IMvigor210 study. *Annals of Oncology*. 2016;27(Suppl.6): doi: 10.1093/annonc/mdw373.11.
 25. Rosenberg J, Petrylak D, Abidoye O, et al. Atezolizumab in patients (pts) with locally-advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Results from a pivotal multicenter phase II study (IMvigor 210). *European Journal of Cancer*. 2015;51:S720. doi: 10.1016/s0959-8049(16)31942-6.
 26. Sonpavde G, Sternberg CN, Rosenberg JE, et al. Second-line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelium. *The Lancet Oncology*. 2010;11(9):861-870. doi: 10.1016/s1470-2045(10)70086-3.
 27. Daskivich TJ, Belldregun A. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *European Urology*. 2015;67(4):816-817. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.052.
 28. Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1590-1598. doi: 10.1016/s1470-2045(16)30496-x.
 29. Galsky MD, Retz M, Siefker-Radtke AO, et al Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in patients with metastatic urothelial cancer (mUC) who have received prior treatment: Results from the phase II CheckMate 275 study. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl.6). doi: 10.1093/annonc/mdw435.24.
 30. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(2):134-44. doi: 10.1056/nejmoa1305133.
 31. Plimack ER, Gupta S, Bellmunt J, et al. Phase 1b study of pembrolizumab (pembro;mk-3475) in patients (RTS) with advanced urothelial tract cancer. *Annals of Oncology*. 2014;25(Suppl.4). doi: 10.1093/annonc/mdu438.24.
 32. O'Donnell PH, Plimack ER, Bellmunt J, et al. Pembrolizumab (Pembro;MK-3475) for advanced urothelial cancer: Results of a phase IB study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(Suppl.7): 296-296. doi: 10.1200/jco.2015.33.7_suppl.296.
 33. Gupta S, O'Donnell P, Plimack ER, et al. A phase 1b study of pembrolizumab (Pembro;MK-3475) for advanced urothelial cancer.

- The Journal of Urology*. 2015;193(4):e861-e862. doi: 10.1016/j.juro.2015.02.2473.
34. Necchi A, Bellmunt J, De Wit R, et al. Pembrolizumab vs investigator-choice chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer: Phase 3 KEYNOTE-045 study. *European Journal of Cancer*. 2017;72:S2. doi: 10.1016/s0959-8049(17)30092-8.
 35. Thompson RH, Leibovich BC, Dong H, et al. Tumor B7-H1 is Associated with Poor Prognosis in Renal Cell Carcinoma Patients with Long Term Follow-Up. *The Journal of Urology*. 2006;175(4):126. doi: 10.1016/s0022-5347(18)32642-9.
 36. Tang F, Zheng P. Tumor cells versus host immune cells: whose PD-L1 contributes to PD-1/PD-L1 blockade mediated cancer immunotherapy? *Cell & Bioscience*. 2018;8(1). doi: 10.1186/s13578-018-0232-4.
 37. Faraj SF, Munari E, Guner G, et al. Assessment of Tumoral PD-L1 Expression and Intratumoral CD8+ T Cells in Urothelial Carcinoma. *Urology*. 2015;85(3):703.e1-703.e6. doi: 10.1016/j.urology.2014.10.020.
 38. Bellmunt J, Mullane SA, Werner L, et al. Association of PD-L1 expression on tumor-infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma. *Annals of Oncology*. 2015;26(4):812-817. doi: 10.1093/annonc/mdv009.
 39. Nakanishi J, Wada Y, Matsumoto K, et al. Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2006;56(8):1173-1182. doi: 10.1007/s00262-006-0266-z.
 40. Wang Y, Zhuang Q, Zhou S, et al. Costimulatory molecule B7-H1 on the immune escape of bladder cancer and its clinical significance. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, 2009;29(1):77-79. doi: 10.1007/s11596-009-0116-2.
 41. Prestayko AW, D'Aoust JC, Issell BF, et al. Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum II). *Cancer Treatment Reviews*. 1979;6(1):17-39. doi: 10.1016/s0305-7372(79)80057-2.

Сведения об авторах:

Андрей Игоревич Горелов — д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; заведующий урологическим отделением, СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург. E-mail: gorelov_a_i@mail.ru.

Андрей Семенович Симбирцев — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель. ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург.

Дмитрий Александрович Журавский — врач-уролог. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: zhuravskiy.spbu@gmail.com.

Анна Андреевна Горелова — аспирант. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург; врач-уролог, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург.

Information about the authors:

Andrey I. Gorelov — Doctor of Medical Science, Professor, Department of Hospital Surgery, St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Head of the Urological Department, Pokrovskaya Municipal Hospital, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gorelov_a_i@mail.ru.

Andrei S. Simbirtsev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor. Institute of Highly Pure Biopreparations, FMBA of Russia, Saint-Petersburg, Russia.

Dmitrii A. Zhuravskii — Urologist. St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zhuravskiy.spbu@gmail.com.

Anna A. Gorelova — Postgraduate, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia; Urologist, St. Luke's Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia.



ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИСТЭКТОМИИ И ДВУСТОРОННЕГО УРЕТЕРОСИГМОАНАСТОМОЗА У БОЛЬНОЙ С ЭКСТРОФИЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

© Г.В. Учваткин^{1,2}, Н.Г. Капустин², Н.Д. Ерохина¹, И.В. Кузьмин¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

²ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург

Для цитирования: Учваткин Г.В., Капустин Н.Г., Ерохина Н.Д., Кузьмин И.В. Отдаленные результаты цистэктомии и двустороннего уретеросигмоанастомоза у больной с экстрофией мочевого пузыря // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 73–76. doi: 10.17816/uroved8273-76

Дата поступления: 23.04.2018

Статья принята к печати: 28.05.2018

Представлены отдаленные результаты цистэктомии и двустороннего уретеросигмоанастомоза, выполненных по поводу экстрофии мочевого пузыря в возрасте 1 года. Через 36 лет после операции у больной развился гнойный пиелонефрит единственной функционирующей почки, потребовавший выполнения нефрэктомии и перевода больной на хронический гемодиализ.

Ключевые слова: экстрофия мочевого пузыря; двусторонний уретеросигмоанастомоз; уросепсис; септический шок.

LONG-TERM RESULTS OF CYSTECTOMY AND BILATERAL URETEROSIGMOIDOSTOMY IN PATIENTS WITH BLADDER EXSTROPHY

© G.V. Uchvatkin^{1,2}, N.G. Kapustin², N.D. Erokhina¹, I.V. Kuzmin¹

¹Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

For citation: Uchvatkin GV, Kapustin NG, Erokhina ND, Kuzmin IV. Long-term results of cystectomy and bilateral ureterosigmoidostomy in patients with bladder exstrophy. *Urologicheskie vedomosti*. 2018;8(2):73-76. doi: 10.17816/uroved8273-76

Received: 23.04.2018

Accepted: 28.05.2018

In this case report, we present the long-term results of cystectomy and bilateral ureteral and sigma anastomosis performed due to bladder exstrophy in a 1-year-old patient. Purulent pyelonephritis of the single functioning kidney was diagnosed 36 years after the surgery, leading to the need for nephrectomy and chronic hemodialysis.

Keywords: bladder exstrophy; bilateral ureterosigmoidostomy; urosepsis; septic shock.

Экстрофия мочевого пузыря — порок развития мочевой системы, при котором отсутствуют нижне-средняя часть передней брюшной стенки и передняя стенка мочевого пузыря. Считается наиболее тяжелым пороком развития мочевой системы. Экстрофия мочевого пузыря часто сочетается с пороками развития верхних мочевых путей, эписпадией и другими аномалиями (крипторхизм, анальные свищи, открывающиеся в мочевой пузырь либо промежность, выпадение прямой кишки), сопровож-

дается расхождением лонных костей [1]. Экстрофия мочевого пузыря формируется на 5–6-й неделе беременности в результате нарушения развития клоакальной мембраны, закрывающей нижние отделы передней брюшной стенки, и каудального сращения половых бугорков. В результате этого мочевой пузырь оказывается без передней стенки.

Частота экстрофии мочевого пузыря оценивается как 1 : 30 000–1 : 50 000 среди всех новорожденных [2]. У мальчиков этот порок развития

встречается значительно чаще, чем у девочек [3]. На сегодняшний день широко распространена гипотеза, что экстрофия мочевого пузыря является генетически детерминированным заболеванием, о чем, в частности, свидетельствует повышенный риск развития экстрофии мочевого пузыря у близких родственников [4].

Лечение экстрофии мочевого пузыря только хирургическое, причем операцию необходимо выполнять в первые дни жизни ребенка [1]. Впервые оперативное вмешательство у больного с экстрофией мочевого пузыря было осуществлено в 1851 г., когда J. Simon выполнил уретеросигмостомию [5]. В дальнейшем отведение мочи в сигмовидную кишку приобрело широкое распространение, появилось множество модификаций этой операции, однако с накоплением опыта были выявлены серьезные недостатки данного метода. Рецидивирующее течение пиелонефрита, прогрессирование хронической почечной недостаточности, метаболические нарушения, выявление в отдаленном периоде злокачественных опухолей толстой кишки послужили причиной поиска более приемлемых вариантов деривации мочи [6, 7].

Современная концепция восстановления полноценной жизни детей с экстрофией мочевого пузыря заключается в ликвидации недержания мочи, профилактике инфекции мочевыводящих путей, восстановлении наружных половых органов и социальной реабилитации [7–10]. Рекомендуются придерживаться трехэтапного хирургического лечения экстрофии мочевого пузыря: I этап — закрытие мочевого пузыря со сведением лонных костей; II этап — реконструкция эписпадии у мальчиков, которую осуществляют в возрасте 2–3 лет; III этап — пластика шейки мочевого пузыря либо аугментационная цистопластика (если мочевого пузыря недостаточного размера) [1].

Независимо от метода оперативного вмешательства по поводу экстрофии мочевого пузыря в позднем послеоперационном периоде часто развивается рецидивирующий пиелонефрит, мочекаменная болезнь и хроническая почечная недостаточность [11, 12], поэтому такие больные должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением.

В настоящей работе представлен клинический случай, показывающий отдаленные результаты выполненных в детском возрасте цистэктомии и двустороннего уретеросигмоанастомоза у больной с экстрофией мочевого пузыря.

Больная С., 37 лет, переведена из хирургического отделения районной больницы Всеволожского района в отделение реанимации и интенсивной терапии Ленинградской областной клинической больницы 16.03.2017 с диагнозом: «Острый гнойный пиелонефрит слева. Уросепсис. Хроническая почечная недостаточность». При поступлении больная в крайне тяжелом состоянии. В виду выраженного бронхоспазма переведена на искусственную вентиляцию легких. Из беседы с родственниками и изучения записей медицинской документации было выяснено, что у больной имелся порок развития — экстрофия мочевого пузыря. В возрасте 1 года была выполнена цистэктомия и пересадка мочеточников в сигмовидную кишку. В дальнейшем наблюдалась у уролога по месту жительства, отмечались обострения хронического пиелонефрита с частотой 2–3 раза в год с двух сторон. В возрасте 15 лет при контрольном обследовании выявлена вторично-сморщенная правая почка с отсутствием ее функции.

02.03.2017 появились тянущие боли в поясничной области слева, сопровождавшиеся субфебрильной лихорадкой. Лечилась дома самостоятельно. 15.03.2017 отмечено ухудшение состояния, повышение температуры тела до 38 °С с ознобом, усилились боли в поясничной области слева. 16.03.2017 в связи с продолжающейся лихорадкой, болями, снижением количества мочи и эпизодами спутанности сознания в экстренном порядке была доставлена в хирургическое отделение районной больницы.

Результаты объективного осмотра: АД 90/50 мм рт. ст., пульс 91 в минуту, живот мягкий, не вздут. Область левой почки резко болезненна. Суточный диурез около 500 мл. При лабораторных исследованиях отмечается лейкопения до $3,06 \cdot 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение С-реактивного белка до 177 мг/л, креатинина до 780 мкмоль/л, мочевины до 47 ммоль/л, уровень прокальцитонина составил 62 нг/мл (норма 0–0,5 нг/мл). При УЗ-диагностике подтверждение диагноза — вторично-сморщенная правая почка, расщепленный тип строения полостной системы левой почки. При компьютерной томографии — увеличение размеров левой почки с отеком ее паренхимы. На основании этого поставлен диагноз: «Аномалия развития мочевыделительной системы. Экстрофия мочевого пузыря. Хронический пиелонефрит, активная фаза. Уросепсис. Септиче-

ский шок. Вторично-сморщенная правая почка. Состояние после цистэктомии и двустороннего уретеросигмоанатомоза». Проведен консилиум, и было принято решение об оперативном вмешательстве. В связи с наличием единственной функционирующей левой почки и возможностью вынужденной нефрэктомии, больная и ее родственники были информированы о возможности удаления левой почки и перехода на хронический гемодиализ. В ходе оперативного вмешательства выявлена увеличенная в размерах левая почка, плотно спаянная с окружающей клетчаткой, множественные карбункулы, занимающие практически всю поверхность почки, при надсечении которых выделялся густой сливкообразный гной. Принято решение о нежизнеспособности левой почки, с целью ликвидации очага, приведшего к развитию сепсиса, было принято решение о выполнении нефрэктомии слева. Выполнена типичная нефрэктомия с адекватным дренированием забрюшинного пространства (рис. 1). На рану наложены редкие сводящие швы.

Дальнейшее лечение проводилось в условиях отделения интенсивной терапии с применением антибактериальных препаратов широкого спектра действия, введения адреномиметиков. Состояние пациентки оставалось крайне тяжелым. С 18.03.2017 начаты сеансы гемодиализа. На фоне проводимой терапии состояние медленно улучшалось, стабилизировались гемодинамические показатели. Отмечалось снижение уровня прокальцитонина до 1,74 нг/мл, лейкоцитоза до $9,02 \cdot 10^9$ /л. Всего за время лечения выполнено 30 сеансов гемодиализа. 10.04.2017 в состоянии средней степени тяжести пациентка переведена в отделение урологии, где продолжала получать заместительную, восстановительную терапию и ЛФК. В дальнейшем больная выписана в удовлетворительном состоянии для проведения хронического гемодиализа. Через 1 год наблюдения состояние больной удовлетворительное.

Таким образом, данный клинический случай является подтверждением высокого риска развития нарушения функции и инфекционных поражений почек у больных с двусторонним уретеросигмоанатомозом. В настоящее время данная операция из-за высокой частоты осложнений не рассматривается в качестве операции выбора у больных с экстропией мочевого пузыря, наиболее рациональным методом деривации мочи является создание ортотопического мочевого пузыря.

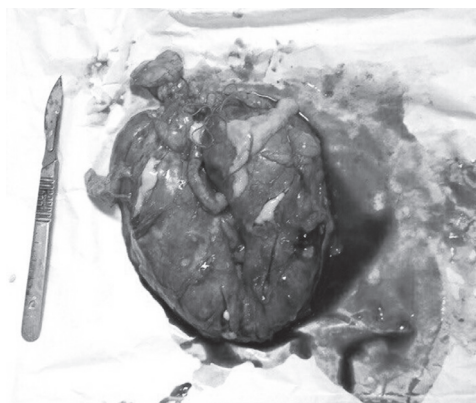


Рис. 1. Удаленная левая почка с множественными карбункулами

Согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России «Экстропия мочевого пузыря» (2015), пациентам, оперированным по поводу этого состояния показано диспансерное наблюдение, включающее в себя: осмотр нейроуролога/уролога (при недержании мочи) — 1 раз в 3–6 месяцев для коррекции терапии; уролога/хирурга (1 раз в 6 месяцев первые 5 лет, затем 1 раз в год и по показаниям); физиотерапевта (не реже 1 раза в год и по показаниям); нефролога — по показаниям (при нарушении функции почек), а также выполнение лабораторных исследований: общего анализа мочи (1 раз в 3 месяца и/или по показаниям); ультразвукового исследования органов мочевой системы (1 раз в 6 месяцев и/или по показаниям); посева мочи с определением чувствительности к антибиотикам (по показаниям при изменениях в анализах мочи) [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Экстропия мочевого пузыря. Клинические рекомендации Союза педиатров России. – 2015 г. – 29 с. [Ekstrofija mochevogo puzyrya. Klinicheskie rekomendacii Sojuza pediatrov Rossii. 2015. 29 p. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_emp.pdf.
2. Siffel C, Correa A, Amar E, et al. Bladder exstrophy: An epidemiologic study from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and an overview of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157(4):321-332. doi: 10.1002/ajmg.c.30316.
3. Hsieh K, O'Loughlin MT, Ferrer FA. Bladder exstrophy and pheontypic gender determination on fetal magnetic resonance imaging. *Urology.* 2005;65(5):998-999. doi: 10.1016/j.urolgy.2004.12.060.
4. Suzuki K, Matsumaru D, Matsushita S, et al. Epispadias and the associated embryopathies: Genetic and developmental basis. *Clin Genet.* 2017;91(2):247-253. doi: 10.1111/cge.12871.

5. Simon J. Ectopia vesicae (absence of the anterior walls of bladder and pubic abdominal parietes); operation for directing the orifices of ureters into the rectum; temporary success; subsequent death; autopsy. *Lancet*. 1852;2(2):568-570.
6. Stockle M, Becht E, Voges G, et al. Ureterosigmoidostomy: an outdated approach to bladder exstrophy? *J Urol (Baltimore)*. 1990;143(4):770-774.
7. Осипов И.Б., Казачков С.А., Смирнова Л.П., Попова Е.Д. Выбор метода оперативного лечения экстрофии мочевого пузыря // Урология и нефрология. – 1996. – № 5. – С. 21–26. [Osipov IB, Kazachkov SA, Smirnova LP, Popova ED. Vybor metoda operativnogo lechenija jekstrofii mochevogo puzyrja. *Urologija i nefrologija*. 1996;(5):21-26. (In Russ.)]
8. Шуваев А.В., Хватынец Н.А. Экстрофия мочевого пузыря: варианты хирургического лечения и контроль за инфекцией мочевых путей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94. – № 3. – С.111–113. [Shuvaev AV, Hvatynec NA. Ekstrofija mochevogo puzyrja: varianty hirurgicheskogo lechenija i kontrol' za infekciej mochevyh putej. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015;94(3):111-113. (In Russ.)]
9. Лебедев Д.А., Осипов И.Б., Бурханов В.В., Сарычев С.А. Эндоскопические вмешательства при экстрофии мочевого пузыря у детей // Воронцовские чтения. Материалы X юбилейной научно-практической конференции. – СПб., 2017. – С. 57–58. [Lebedev DA, Osipov IB, Burhanov VV, Sarychev SA. Endoskopicheskie vmeshatel'stva pri ekstrofii mochevogo puzyrja u detej. In: Voroncovskie chteniya. (Conference proceedings) X jubilejnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya. Saint Petersburg; 2017. P. 57-58. (In Russ.)]
10. O'Kelly F, Keefe D, Herschorn S, et al. Contemporary issues relating to transitional care in bladder exstrophy. *Can Urol Assoc J*. 2018;12(4, Suppl.1):S15-S23. doi: 10.5489/cuaj.5313.
11. Bolduc S, Capolicchio G, Upadhyay J, et al. The fate of the upper urinary tract in exstrophy. *J Urol*. 2002;168(6):2579-2582. doi: 10.1097/01.ju.0000037500.96753.f9.
12. Крышко Д.К., Осипов И.Б., Горелов С.И., Каган О.Ф. Отдаленные результаты реконструктивно-пластических операций на мочевом пузыре, выполненных в детском возрасте // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2008. – Приложение к выпуску 1. – С. 209–218. [Kryshko DK, Osipov IB, Gorelov SI, Kagan OF. Results of reconstructive and plastic operations on urine bladder performed at children's age. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Serija 11. Medicina*. 2008;(Suppl.1):209-218. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Георгий Викторович Учваткин — канд. мед. наук, доцент, кафедра урологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; зав., отделение урологии, ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург; главный внештатный специалист-уролог Ленинградской области. E-mail: uchvatkin-urol@yandex.ru.

Николай Германович Капустин — врач-уролог, урологическое отделение. ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург. E-mail: kapustin.63@list.ru.

Наталья Дмитриевна Ерохина — клинический ординатор, кафедра урологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: eraurolog@mail.ru.

Игорь Валентинович Кузьмин — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kuzminigor@mail.ru.

Information about the authors:

Georgij V. Uchvatkin — Candidate of Medical Science, Associate Professor, Department of Urology, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Head, Urological Unit, Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia; Chief Specialist-Urologist of the Leningrad Region. E-mail: uchvatkin-urol@yandex.ru.

Nikolaj G. Kapustin — Urologist, Urological Unit. Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kapustin.63@list.ru.

Natalija D. Erokhina — Clinical Intern, Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: eraurolog@mail.ru.

Igor V. Kuzmin — Doctor of Medical Science, Professor, Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kuzminigor@mail.ru.



**Учебный план циклов повышения квалификации врачей-урологов
на курсе постдипломного обучения кафедры урологии
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский универси-
тет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ на 2018 год**

Наименование образовательной программы	Длительность (часы)	Даты проведения
Современная клиническая урология	216	29.01–24.02 26.02–24.03 03.09–29.09
Современная клиническая урология. Нейроурология и уродинамика	216	02.04–28.04 29.10–24.11
Эндоурология и лапароскопия	216	14.05–09.06 26.11–22.12
Клиническая андрология	216	01.10–27.10
Современные подходы к диагностике и лечению инфекций мочевых путей и муж- ских половых органов	36	19.02–24.02 19.03–24.03 24.09–29.09
Современные аспекты клинической андрологии	36	22.10–27.10
Современные аспекты нейроурологии. Уродинамические методы исследования	36	23.04–28.04 19.11–24.11
Эндовидеохирургическое лечение урологиче- ских заболеваний	36	04.06–09.06 17.12–22.12

Для сотрудников бюджетных учреждений здравоохранения прохождение циклов **бесплатно**.

Циклы продолжительностью 216 часов являются сертификационными, по их окончании сдается экзаме-
н с продлением действующего сертификата и выдачей свидетельства о повышении квалификации
государственного образца. Циклы предназначены для врачей, получивших сертификат до 01.01.2016.

Циклы продолжительностью 36 часов включены в систему непрерывного медицинского образования
(НМО) и предназначены для врачей, получивших сертификат после 01.01.2016.

Все циклы внесены в реестр образовательных программ Министерства здравоохранения РФ.

Запись на циклы осуществляется по адресу:

Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17, 3-й этаж. Кафедра урологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Тел.: (812) 338-69-36. *E-mail*: urolog.kaf@mail.ru.

Обучение проходит по адресу: Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17, 3-й этаж. Кафедра урологии
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее — «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Урологические ведомости» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-65570 от 4 мая 2016 г.), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Эко-Вектор», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «1. Рукопись», «2. Структура рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу <http://journals.eco-vector.com/index.php/uroved>.

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала. Множественные и дублирующие публикации (публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными) не допускаются. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить

в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf или *.jpg).

В число обязательных документов входит сопроводительное письмо, подписанное всеми авторами статьи (или несколько писем, в совокупности содержащие подписи всех авторов рукописи). Сопроводительное письмо должно:

- быть создано на официальном бланке учреждения с указанием контактных данных и руководителя;
- содержать подписи всех авторов рукописи (в случае, когда авторы рукописи работают в разных учреждениях, городах, странах, можно представить несколько сопроводительных писем; при этом в редакции журнала должны оказаться подписи ВСЕХ АВТОРОВ рукописи);
- быть заверено у руководителя подразделения и учреждения (не обязательно).

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РИНЦ и базах данных, распространение Журнала / авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распростране-

ние Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

7) редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Урологические ведомости» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через online-форму <http://journals.eco-vector.com/index.php/uroved>. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» — «Про-

смотреть свойства документа» — «Статистика»). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно производить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. Структура рукописи должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычная аннотация

• Название статьи.

• **Авторы.** При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

• **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и Ф. И. О. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• **Резюме** статьи должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

• **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2.2. Англоязычная аннотация

• **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотным с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• **Author names.** Ф. И. О. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN <http://ru.translit.ru/?account=bgm>.

- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: **введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.**

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например, $n = 20$, $p < 0,05$).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.** Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

- **Информация о финансировании.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

- **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

2.5. Список литературы. В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник

следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Список литературы». Наиболее важные из них следующие.

- В списке все работы перечисляются не в алфавитном порядке, а в порядке цитирования.

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до **30**, в обзорах — до **60** источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

- В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

- Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «... , и др.» или «... , et al.»). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием отечественного журнала ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

- Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РНИЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

- англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

- русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана **на латинице** (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована **в оригинальном виде**:

- Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisiner og jusstudenter. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана **НЕ на латинице** — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и

т. д., если у статьи есть **ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ**, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

- Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – № 1. – С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Bulletin of Reproductive Health*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи **нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА**, то нужно **ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ** всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>) с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BSI, далее – выходные данные: год;том(номер):страницы. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). **В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется.** Например:

- Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67. – № 1 – С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

- Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 58. – № 4. – С. 91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*.

2010;62(4):91-103. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201058491-103.

- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

- Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. – М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

- Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

- Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

- Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. – М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

- Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

- Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. *Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference*; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

ТЕЗИСЫ В МАТЕРИАЛАХ КОНФЕРЕНЦИИ

- Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tetamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. P. 182-91.

ДИССЕРТАЦИИ

- Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пла-

стики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i izbor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

- Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР

2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полностью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Отдельно следует выделить (значком *) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный e-mail. Адреса и телефоны, а также e-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

Английский язык и транслитерация. При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names /Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как "British Standard". Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисунковой подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображении нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить на-

звание, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисунковую подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст.

(пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных, представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС ООО «ЭКО-ВЕКТОР»

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. Тел.: (812)648-83-60, e-mail: nl@eco-vector.com.

Сайт журнала: <http://journals.eco-vector.com/index.php/uroved>.