



Том 5
Номер 3
Сентябрь 2017

Volume 5
Number 3
September 2017

ВЕСТНИК / УРОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
СЕТЕВОЙ ЖУРНАЛ

UROLOGY / HERALD

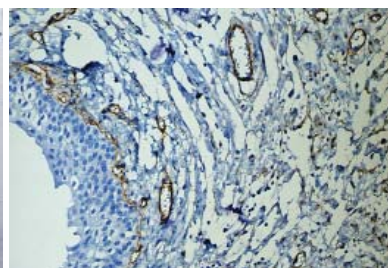
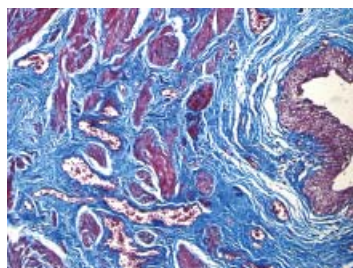
SCIENTIFIC AND
PRACTICAL REVIEWED
QUARTERLY NETWORK
JOURNAL

ОБОСНОВАНИЕ МОДЕЛИ
ОРГАНИЗАЦИИ ПОПУЛЯЦИОННОГО
СКРИНИНГА В УРОЛОГИИ НА
ОСНОВЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ

APPROACHES FOR A MODEL
OF POPULATION UROLOGICAL
SCREENING BASED ON TELEMEDICINE
TECHNOLOGIES

ОСОБЕННОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ
ПРОЯВЛЕНИЙ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
У ДЕТЕЙ С АНОМАЛИЯМИ
МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

INFLUENCE OF MORPHOLOGICAL
MANIFESTATIONS OF CONNECTIVE
TISSUE DYSPLASIA IN CHILDREN WITH
ANOMALIES OF THE URINARY SYSTEM



ПРИМЕНЕНИЕ
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ
МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ
В ДИАГНОСТИКЕ РАКА
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

APPLICATION
IMMUNOHISTOCHEMICALLY
RESEARCH METHODS IN THE
DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER



УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

T.5 №3 2017

UROVEST.RU

ВЕСТНИК УРОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый
ежеквартальный
сетевой журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф.
заслуженный деятель науки РФ
Козан М.И.
(Ростов-на-Дону, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

д.м.н., проф. **Дутов В.В.** (Москва, Россия)
д.м.н. **Локшин К.Л.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Минаев С.В.** (Ставрополь, Россия)
д.м.н., доц. **Эльтерман Л.** (Чикаго, США)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

к.м.н. **Ильях А.В.** (Ростов-на-Дону, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. **Алексеев Б.Я.** (Москва, Россия)
д.м.н. **Аль-Шукри А.С.** (Санкт-Петербург, Россия)
д.м.н., проф. **Батюшин М.М.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н., проф. **Белоусов И.И.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н., проф. **Божедомов В.А.** (Москва, Россия)
к.м.н. доц. **Бутнару Д.В.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Гамидов С.И.** (Москва, Россия)
к.м.н., доц. **Глухов В.П.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н., проф. **Григорьев Н.А.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Гулиев Б.Г.** (Санкт-Петербург, Россия)
д.м.н. **Джинович Р.П.** (Белград, Сербия)
д.м.н., проф. **Зайцев А.В.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Зоркин С.Н.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Ибишев Х.С.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н., проф. **Касян Г.Р.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Корнеев И.А.** (Санкт-Петербург, Россия)
д.м.н., проф. **Кульчавеня Е.В.** (Новосибирск, Россия)
д.м.н., доц. **Кутиков А.** (Филадельфия, США)
д.м.н., проф. **Мартов А.Г.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Маслякова Г.Н.** (Саратов, Россия)
д.м.н., проф. **Медведев В.Л.** (Краснодар, Россия)
д.м.н., проф. **Матвеев В.Б.** (Москва, Россия)
д.м.н., доц. **Набер К.Г.** (Мюнхен, Германия)
д.м.н., проф. **Набока Ю.Л.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н., проф. **Перлин Д.В.** (Волгоград, Россия)
д.м.н., проф. **Сизонов В.В.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н., проф. **Синякова Л.А.** (Москва, Россия)
д.м.н., доц. **Солдаткин В.А.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н., проф. **Ушакова Н.Д.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н., доц. **Фридман Э.** (Тель-Авив, Израиль)
д.м.н., проф. **Хайденрайх А.** (Кельн, Германия)
д.м.н., доц. **Чибичян М.Б.** (Ростов-на-Дону, Россия)
д.м.н. **Шварц П.Г.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Шестопалов А.В.** (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

д.м.н., проф. **Акилов Ф.А.** (Ташкент, Узбекистан)
член-корр. НАН РК, д.м.н., проф. **Алчинбаев М.К.**
(Алматы, Казахстан)
д.м.н., проф. **Аль-Шукри С. Х.** (Санкт-Петербург, Россия)
член-корр. РАН, д.м.н., проф. **Аляев Ю.Г.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Виелэнд В.Ф.** (Регенсбург, Германия)
академик РАН, д.м.н., проф. **Глыбочко П.В.** (Москва, Россия)
д.м.н., проф. **Дебрюен Ф.М.** (Нидерланды, Арнем)
д.м.н., проф. **Джавад-Заде С.М.-оглы** (Баку, Азербайджан)
академик РАН, член-корр. РАО, д.м.н., проф. **Каприн А.Д.**
(Москва, Россия)
член-корр. РАН, д.м.н., проф. **Козлов Р.С.** (Смоленск, Россия)
член-корр. НАН РБ, д.м.н., проф. **Красный С.А.**
(Минск, Белоруссия)
член-корр. РАН, д.м.н., проф. **Куцев С.И.** (Москва, Россия)
академик РАН, д.м.н., проф. **Лоран О.Б.** (Москва, Россия)
член-корр. РАН, д.м.н., проф., **Павлов В.Н.** (Уфа, Россия)
д.м.н. проф. **Пессис Д.А.** (Чикаго, США)
д.м.н., проф. **Поппель Х.В.** (Лёвен, Бельгия)
член-корр. РАН, д.м.н., проф. **Пушкар Д.Ю.** (Москва, Россия)
д.м.н. **Рейблат П.** (Лос-Анджелес, США)
д.м.н., проф. **Строцкий А.В.** (Минск, Белоруссия)
д.м.н., проф. **Тэнке П.** (Будапешт, Венгрия)
д.м.н., проф. **Усупбаев А.Ч.** (Бишкек, Кыргызстан)
проф. **Чаппл К.Р.** (Шеффилд, Великобритания)
д.м.н., проф. **Чхотуа А.Б.** (Тбилиси, Грузия)
д.м.н., доц. **Шапиро О.** (Сиракузы, США)
д.м.н., проф. **Шуляк А.В.** (Киев, Украина)

Адрес редакции: 344022, Россия,
г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29,
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Кафедра урологии и репродуктивного
здоровья человека с курсом детской
урологии-андрологии ФПК и ППС
Тел.: +7 (863) 201-44-48
e-mail: urovest@mail.ru

Адрес в сети интернет:
urovest.ru

ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП

Свидетельство о регистрации:

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

Материалы представленных статей
рецензируются согласно требованиям
к публикациям, регламентированным
ВАК.

Технические редакторы:
Богданова Д.П., Соколова А.В.

ISSN 2308-6424

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

Мнение редакции может
не совпадать с точкой зрения авторов
публикуемых материалов

Дизайн, верстка – типография
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2017 г.
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
Дата публикации в сети 26.09.2017 г. Зак. 357.

**FOUNDED BY**

Federal State Budgetary Educational Institution
of Higher Education «Rostov State Medical University»
of the Ministry of Health of the Russian Federation

V.5 №3 2017**UROVEST.RU****UROLOGY HERALD**

*Scientific and practical
reviewed quarterly
network journal*

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. **Mikhail I. Kogan**
Honored Scientist
of the Russian Federation, MD
(Rostov-on-Don, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

MD, Prof. **Dutov V.V.** (Moscow, Russia)
MD, **Lokshin K.L.** (Moscow, Russia)
MD, Prof. **Minaev S.V.** (Stavropol, Russia)
MD, Ass. Prof. **Elterman L.** (Chicago, USA)

EXECUTIVE SECRETARY

PhD **Il'yash A.V.** (Rostov-on-Don, Russia)

EDITORIAL STAFF

MD, Prof. Alekseev B.Y. (Moscow, Russia)	MD, Ass. Prof. Kutikov A. (Philadelphia, USA)
MD, Al-Shukri A.S. (St. Petersburg, Russia)	MD, Prof. Martov A.G. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Batyushin M.M. (Rostov-on-Don, Russia)	MD, Prof. Maslyakova G.N. (Saratov, Russia)
MD, Prof. Belousov I.I. (Rostov-on-Don, Russia)	MD, Prof. Medvedev V.L. (Krasnodar, Russia)
MD, Prof. Bozhedomov V.A. (Moscow, Russia)	MD, Prof. Matveev V.B. (Moscow, Russia)
PhD, Ass. Prof. Butnaru D.V. (Moscow, Russia)	MD, Ass. Prof. Naber K.G. (Munich, Germany)
MD, Prof. Gamidov S.I. (Moscow, Russia)	MD, Prof. Naboka Y.L. (Rostov-on-Don, Russia)
PhD, Ass. Prof. Glukhov V.P. (Rostov-on-Don, Russia)	MD, Prof. Perlin D.V. (Volgograd, Russia)
MD, Grigoriev N.A. (Moscow, Russia)	MD, Prof. Sizonov V.V. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Prof. Guliev B.G. (Saint-Petersburg, Russia)	MD, Prof. Sinyakova L.A. (Moscow, Russia)
MD, Djinovic R.P. (Belgrade, Serbia)	MD, Ass. Prof. Soldatkin V.A. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Prof. Zaytsev A.V. (Moscow, Russia)	MD, Prof. Ushakova N.D. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Prof. Zorkin S.N. (Moscow, Russia)	MD, Ass. Prof. Fridman E. (Tel-Aviv, Israel)
MD, Prof. Ibishev K.S. (Rostov-on-Don, Russia)	MD, Prof. Heidenreich A. (Cologne, Germany)
MD, Prof. Kasyan G.R. (Moscow, Russia)	MD, Ass. Prof. Chibichyan M.B. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Prof. Korneev I.A. (St. Petersburg, Russia)	MD, Schwartz P.G. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Kulchavenya E.V. (Novosibirsk, Russia)	MD, Prof. Shestopalov A.V. (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

MD, Prof. Akilov F.A. (Tashkent, Uzbekistan)	MD, Prof., Corresponding Member of RAS Kutsev S.I. (Moscow, Russia)
MD, Prof., Corresponding Member of NAS Alchibaev M.K. (Almaty, Kazakhstan)	MD, Prof., Academician of RAS Loran O.B. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Al'-Shukri S.H. (St. Petersburg, Russia)	MD, Prof., Corresponding Member of RAS Pavlov V.N. (Ufa, Russia)
MD, Prof., Corresponding Member of RAS Alyaeu Y.G. (Moscow, Russia)	MD, Prof. Pessis D.A. (Chicago, USA)
MD, Prof. Wieland W.F. (Regensburg, Germany)	MD, Prof. Poppel H.V. (Leuven, Belgium)
MD, Prof., Academician of RAS Glybochko P.V. (Moscow, Russia)	MD, Prof., Corresponding Member of RAS Pushkar' D.Y. (Moscow, Russia)
MD, PhD, Prof. Debruyne F.M. (Arnhem, Netherlands)	MD, Reyblat P. (Los Angeles, USA)
MD, Prof. Dzhavad-Zade S.M.-ogly (Baku, Azerbaijan)	MD, Prof. Strotskiy A.V. (Minsk, Belarus)
MD, Prof., Academician of RAS, Corresponding Member of RAE Kaprin A.D. (Moscow, Russia)	MD, Prof. Tenke P. (Budapest, Hungary)
MD, Prof., Corresponding Member of RAS Kozlov R.S. (Smolensk, Russia)	MD, Prof. Usupbaev A.C. (Bishkek, Kyrgyzstan)
MD, Prof., Corresponding Member of NAS Krasny S.A. (Minsk Belarus)	MD, Prof. Chotua A.B. (Tbilisi, Georgia)
	MD, Ass. Prof. Shapiro O. (Syracuse, USA)
	MD, Prof. Shulyak A.V. (Kiev, Ukraine)

344022, Russia, Rostov-on-Don,
Nahichevansky street 29
Department of urology and reproductive
of health with course pediatric urology and
andrology Faculty advanced training and
professional retraining specialists
Rostov State Medical University
Tel.: +7 (863) 201-44-48
e-mail: urovest@mail.ru

Web address: urovest.ru

OPEN ACCESS

Registration certificate:

Эл №ФС77-53256 of 22.03.2013 issued
by the Federal Supervision Agency
for Information Technologies and
Communications (Roscomnadzor)

*The materials of the submitted articles
are reviewed according to the
requirements for publications
regulated by the HAC.*

Technical Editors:

Bogdanova D.P., Sokolova A.V.

ISSN 2308-6424

Reproduction of any
Part of this publication
in any form without permission
editorial office is prohibited

Opinion is amended do not reflect
the views of the authors of the
published materials

Design, layout - printing house
344022, Russia, Rostov-on-Don,
Nahichevansky street 29.
Published online 2017 september 26. Order 357.

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- О.И. Аполихин, А.В. Сивков, И.А. Шадеркин, А.В. Владимирский, В.А. Шадеркина, Д.А. Войтко, М.Ю. Просянников*
Обоснование модели организации популяционного скрининга в урологии на основе телемедицинских технологий **5–13**
-
- Д.Г. Кореньков, В.Е. Марусанов, А.Л. Павлов*
Цитокины в определении тяжести активной фазы хронического пиелонефрита **14–21**
-
- С.В. Минаев, И.В. Павленко, П.И. Чумаков, А.Э. Мационис*
Особенность морфологических проявлений дисплазии соединительной ткани у детей с аномалиями мочевыделительной системы **22–29**
-
- С.А. Пульбере, И.И. Бабиченко, С.В. Котов, Р.И. Гуспанов*
Применение иммуногистохимических методов исследования в диагностике рака предстательной железы **30–38**
-
- А.В. Хасигов, М.А. Хажоков, А.В. Ильяхи, В.П. Глухов, Ю.Л. Набока, И.А. Гудима*
Эффективность и безопасность дистанционной ударно-волновой литотрипсии простых лоханочных камней **39–48**

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- С.Ю. Боровец, С.В. Москвин*
Методики лазерной терапии при мужском бесплодии **49–61**
-
- Х.С. Ибишев, Д.В. Крахоткин*
Актуальные вопросы диагностики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей папилломавирусной этиологии **62–67**
-
- В.Л. Медведев, С.Н. Лепетунов*
Ботулинический токсин в лечении интерстициального цистита **68–78**
-
- В.Л. Медведев, А.М. Опольский*
Оптимизация хирургического лечения мочепузырно-влагалищных свищей **79–86**

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, Т.Х. Аль Аттар, А.С. Шипилов*
Лапароскопический уретерокаликаноанастомоз при протяженной рецидивной стриктуре пиелоуретерального сегмента справа **87–94**
-
- Р.Н. Трушкин, П.Т. Сурков, А.Е. Лубенников, Н.В. Морозов, Т.К. Исаяев*
Перкутанная электрокоагуляция в качестве гемостаза после перкутанной нефролитолапаксии **95–101**

Contents

ORIGINAL ARTICLES

- O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, I.A. Shaderkin, A.V. Vladzimirsky, V.A. Shaderkin, D.A. Voytko, M.Y. Prosyannikov*
Approaches for a Model of Population Urological Screening Based on Telemedicine Technologies 5–13
-
- D.G. Korenkov, V.E. Marusanov, A.L. Pavlov*
Cytokines in the Diagnosis of the Severity of the Active Phase of Chronic Pyelonephritis 14–21
-
- S.V. Minaev, I.V. Pavlenko, P.I. Chumakov, A.E. Matsionis*
Influence of Morphological Manifestations of Connective Tissue Dysplasia in Children with Anomalies of the Urinary System 22–29
-
- S.A. Pulbere, I.I. Babichenko, S.V. Kotov, R.I. Guspanov*
Application Immunohistochemically Research Methods in the Diagnosis of Prostate Cancer 30–38
-
- A.V. Khasigov, M.A. Khazhokov, A.V. Ilyas3, V.P. Glukhov, Y.L. Naboka, I.A. Gudima*
Effectiveness and Safety of Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for Uncomplicated Pelvic Concrements 39–48

LITERATURE REVIEWS

- S.Yu. Borovets, S.V. Moskvina*
Laser Therapy Techniques for the Treatment of Male Infertility 49–61
-
- K.S. Ibishev, D.V. Krakhotkin*
Actual Questions of Diagnostics of the Recurrent Infections of Lower Urinary Tracts of the Papillomavirus Etiology 62–67
-
- V.L. Medvedev, S.N. Lepetunov*
Botulinum Toxin A for the Management of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome 68–78
-
- V.L. Medvedev, A.M. Opolskiy*
Optimization of Surgical Treatment of Vesicovaginal Fistulas 79–86

CLINICAL NOTES

- B.K. Komyakov, B.G. Guliev, T.X. Al Attar, A.S. Shipilov*
Laparoscopic Ureterocalicostomy in Extent Recurrent Stricture of Right Ureteropelvic Junction 87–94
-
- R.N. Trushkin, P.T. Surkov, A.E. Lubennikov, N.V. Morozov, T.K. Isaev*
Percutaneous Electrohemostasis after Percutaneous Nephrolithotomy 95–101

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616.6:614.1:681.3

DOI 10.21886/2308-6424-2017-5-3-5-13

ISSN 2308-6424

Обоснование модели организации популяционного скрининга в урологии на основе телемедицинских технологий

О.И. Аполихин¹, А.В. Сивков¹, И.А. Шадеркин¹, А.В. Владимирский²,
В.А. Шадеркина¹, Д.А. Войтко¹, М.Ю. Просянников¹

¹НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» МЗ РФ;
Москва, Россия

²ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии ДЗМ»;
Москва, Россия

Автор для связи: Шадеркин Игорь Аркадьевич
Тел.: +7 (903) 169-79-08; e-mail: info@uroweb.ru

Введение. Рак предстательной железы по темпам прироста заболеваемости и смертности занимает первое место среди онкологических заболеваний (среди мужчин). Одной из причин высокой смертности является поздняя выявляемость (до 52,0% больных госпитализируется в срок более года от появления симптомов). Скрининг позволяет значительно улучшить раннюю выявляемость, но существующие его способы далеки от масштабного применения. Система онкоурологической помощи нуждается в новых, эффективных методиках популяционного скрининга.

Цель исследования. Теоретически обосновать модель организации популяционного скрининга в урологии на основе телемедицинских технологий.

Материалы и методы. Исследование основано на принципах системного подхода. Применялись методы анализа, синтеза и информационного графического моделирования. Использовались методические материалы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Результаты и обсуждение. Концептуально полагаем, что в настоящее время для национальной программы популяционных скрининга рака предстательной железы оптимальным инструментом является селективное этапное обследование целевой группы населения, проводимое на основе телемедицинских технологий (для интеграции, преемственности и оптимальной логистики). Обоснована и разработана формальная информационная (графическая) модель организации селективного популяционного скрининга рака предстательной железы с применением телемедицинских технологий.

Ключевым интегрирующим компонентом модели выступает информационная система, которая включает:

- веб-формы для анкетирования и калькуляции рисков,
- модуль ведения медицинской документации,
- модуль лабораторных исследований,
- модуль радиологических исследований.

Предложенная методика полностью отвечает базовым критериям валидности скрининговых программ ВОЗ.

Выводы. Теоретически обоснована и разработана формальная информационная (графическая) модель организации селективного популяционного скрининга рака предстательной железы с применением телемедицинских технологий.

Модель полностью валидна согласно базовым критериям ВОЗ. Дальнейшие исследования будут состоять в апробации и изучении эффективности модели.

Ключевые слова: скрининг; телемедицина; новообразования; предстательная железа, урология; онкология

Для цитирования: Аполихин О.И., Сивков А.В., Шадеркин И.А., Владзимирский А.В., Шадеркина В.А., Войтко Д.А., Просянников М.Ю. Обоснование модели организации популяционного скрининга в урологии на основе телемедицинских технологий. Вестник урологии. 2017;5(3):5-13. DOI:10.21886/2308-6424-2017-5-3-5-13

Approaches for a Model of Population Urological Screening Based on Telemedicine Technologies

O.I. Apolikhin¹, A.V. Sivkov¹, I.A. Shaderkin¹, A.V. Vladzimirskyy²,
V.A. Shaderkinf¹, D.A. Voytko¹, M.Y. Prosyannikov¹

¹Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after
N.A.Lopatkin - National Medical Research Radiology Center;
Moscow, Russia

²Research and Practical Center of Medical Radiology, Department of Health Care
of Moscow; Moscow, Russia

For correspondence: Shaderkin Igor Arkadyevich
Tel.: +7 (903) 169-79-08; e-mail: info@uroweb.ru

Background. The prostate cancer wins a first place among men oncological diseases by rates of an incidence and mortality. The late detection is a main reason of high mortality (approximately 52,0% patients starts treatment after more than 1 year of symptoms existence). A screening allows improve detection dramatically, but current methods of screening almost impossible to use widely. System of oncological urology needs new effective approaches for population screening.

Aim. To develop empirical approaches for a model of population urological screening with a telemedicine as a key element.

Material and methods. The research are backgrounded on systemic approach. Methods of analysis, synthesis and information modeling were used. Methodological documents recognized by WHO used for model evaluation.

Results and discussion. National program of an urological screening should be backgrounded on methods of selective staged examinations of target population group, telemedicine technologies must be a key integrative element. The formal information model of prostate cancer telemedicine screening was developed. The key element of the model is an information system which consist from:

- web-questionnaires and online risk assessment forms,
- Electronic health records module,
- Laboratory module,
- PACS.

The model was developed according to criterion for screening programs recognized by WHO.

Conclusion. Approaches for an urological screening organization had been developed empirically. All issues joints the formal information model of prostate cancer telemedicine screening. The model are valid according to WHO methodological documents. Further researches will be focused on model introduction and evaluation in the field.

Key words: screening; telemedicine; tumors; prostate; urology; oncology

For citation: Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Shaderkin I.A., Vladzimirskyy A.V., Shaderkinf V.A., Voytko D.A., Prosyannikov M.Y. Approaches for a model of population urological screening based on telemedicine technologies. Herald Urology. 2017;5(3):5-13. (In Russ.). DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-3-5-13

Введение

Блезни мочеполовой системы занимают пятое место в структуре заболеваемости населения по основным классам, группам и отдельным нозологическим единицам. В их числе ведущую роль играют онкологические поражения органов мочеполовой системы [1-3]. Так, в Российской Федерации (РФ) прирост показателя первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями предстательной железы составляет +127,4% [4-7]. Более того, за последние 10 лет в РФ на фоне значительного снижения стандартизованного показателя смертности (минус 11,3%) от всех злокачественных новообразований зафиксирован существенный рост показателя смертности от злокачественных опухолей предстательной железы (+31,8%) [8]. Рак предстательной железы по темпам прироста заболеваемости и смертности занимает первое место среди онкологических заболеваний (среди мужчин). Одной из причин высокой смертности является поздняя выявляемость: в онкоурологические отделения 22,8% больных госпитализируется в течение 7-12 месяцев от появления симптомов, а 52,1% — в более поздние сроки. Организация онкоурологической помощи нуждается, с одной стороны, в четкой системе этапного оказания помощи больным, а с другой — в специальной системе мер, направленных на развитие и совершенствование скрининговых мероприятий [9]. В настоящее время скрининг представляет собой методику безопасной идентификации болезни или предшествующего ей состояния у условно здоровых людей [10, 11]. Полагаем, что именно популяционный скрининг онкоурологической патологии может потенциально обеспечить улучшение прогноза для ряда выявленных случаев, менее радикальное лечение, позволяющее добиться лучших исходов, особенно на ранней стадии заболевания, экономию ресурсов, эмоциональный комфорт для лиц с отрицательными результатами скринингового теста [2, 4, 12-14]. Ранее представлен положительный опыт применения телемедицинского скрининга ряда патологических состояний в эндокринологии, офтальмологии, неонатологии, ортопедии, онкологии [15]. Рассматривая проблему популяционного скрининга в урологии, мы эмпирически предположили, что разрабатываемая методика должна быть сфокусирована на проблеме злокачественных новообразований (раке) предстательной железы (РПЖ) и базироваться на применении телемедицинских технологий.

Цель исследования: теоретически обосновать модель организации популяционного скрининга в урологии на основе телемедицинских технологий.

Материал и методы

Исследование основано на принципах системного подхода. Применялись методы анализа, синтеза и информационного моделирования. Проведено построение графических информационных моделей, описывающих объект и его свойства в виде графического изображения определённого порядка объединения элементов объекта в единое целое. Для отображения информационной модели применены графы иерархических структур, дополненные схематичным изображением обратной связи. Для сравнительного изучения использовались материалы, подготовленные на принципах «доказательной медицины» и признанные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в качестве методических рекомендаций [10, 11].

Результаты и обсуждение

Необходимость принципиально нового системного подхода к организации скрининга РПЖ с использованием телемедицины обусловлено, в том числе, следующими причинами:

- отсутствием единого стандарта выполнения анализа крови на простатический специфический антиген (ПСА),
- отсутствием единого стандарта выполнения биопсии простаты и неготовностью патологоанатомической службы,
- малой осведомленностью населения о РПЖ,
- резким увеличением числа лиц с повышенным уровнем ПСА, которые будут рассматриваться как кандидаты на выполнение биопсии предстательной железы [4].

Указанные причины ведут к гипо- или гипердиагностике, резкому повышению количества инвазивных диагностических процедур, весомым неоправданным финансовым затратам, моральной и социальной напряженности значительных групп населения.

Ранее нами клинико-экономически обоснована методика селективного скрининга рака предстательной железы. Селективный подход на основе факторов риска РПЖ позволяет свести к минимуму необоснованные затраты и добиться оптимальных клинических результатов. Главным аргументом при принятии решения о целесообразности финансовых и иных затрат на внедрение популяционного скрининга РПЖ служит факт

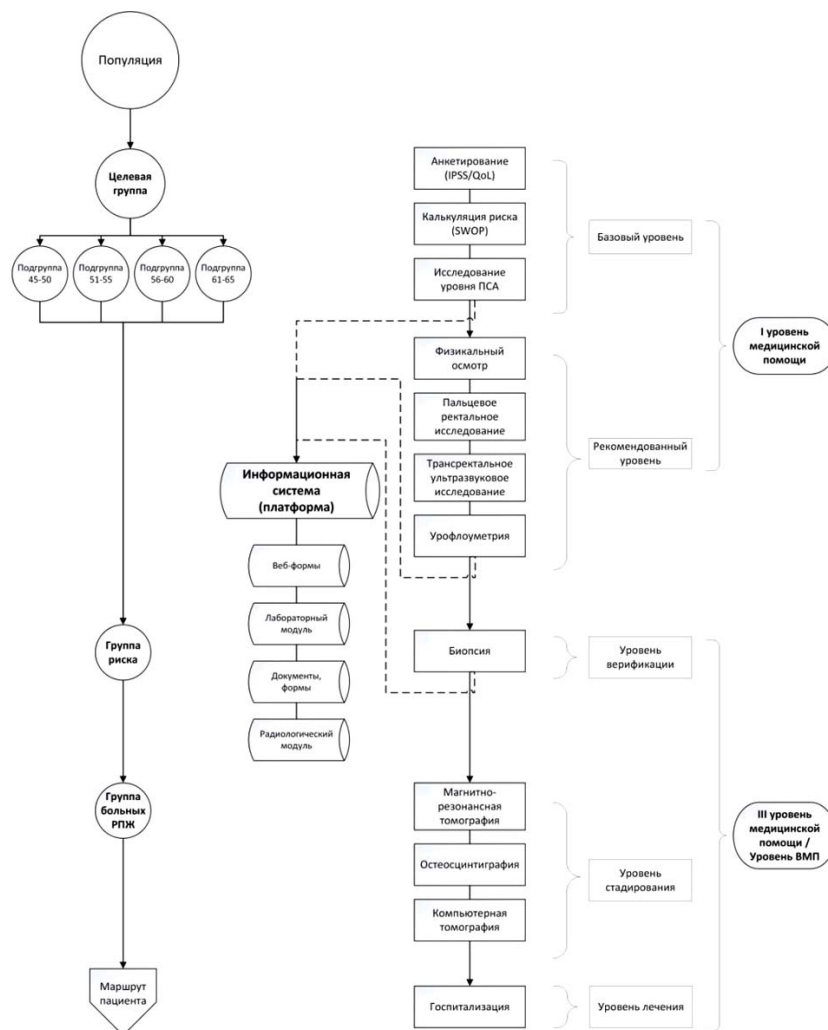


Рисунок 1. Формальная информационная (графическая) модель организации селективного популяционного скрининга рака предстательной железы с применением телемедицинских технологий

достоверного продления длительности жизни пациентов, благодаря раннему выявлению и своевременному лечению [6].

Концептуально полагаем, что в настоящее время для национальной программы популяционных скринингов РПЖ оптимальным инструментом является селективное этапное обследование целевой группы населения, проводимое на основе телемедицинских технологий (для интеграции, преемственности и оптимальной логистики).

Базируясь на международных методиках масштабных скрининговых исследований РПЖ (ERSPC, PLCO) [16, 17], собственном опыте посредством методов анализа и синтеза нами разработана формальная информационная (графическая) модель организации селективного популяционного скрининга рака предстательной железы с применением телемедицинских технологий (рис. 1).

Согласно предложенной модели, скрининг осуществляется путем исследования целевой группы – мужчин старше 45 лет. Всю выборку разделяют на подгруппы (с «шагом» 5 лет), такой подход обусловлен возрастными колебаниями уровня ПСА – ключевого показателя для определения риска РПЖ. Обследование выборки проводится на первичном уровне медицинской помощи, в том числе, с активным участием среднего медицинского персонала. Верифицирующие обследования сформированной группы риска и последующие стадирование и клиническую диагностику осуществляют на третичном уровне медицинской помощи или в условиях федерального центра высокотехнологичной медицинской помощи. Выбор учреждения для осуществления лечения делают, руководствуясь утвержденными порядками и маршрутами пациентов.

Ключевым интегрирующим компонентом модели выступает информационная система – плат-

форма агрегации и анализа данных, получаемых в процессе скрининговых обследований. Данная информационная система имеет клиент-серверную архитектуру, при этом используется «тонкий» клиент (веб-интерфейс для дистанционной работы с базами данных и инструментами анализа информации).

С функциональной точки зрения, информационная система включает в себя:

- веб-формы для анкетирования и калькуляции рисков,
- модуль ведения медицинской документации (накопление текстовых данных),
- модуль лабораторных исследований,
- модуль радиологических исследований.

Веб-формы позволяют осуществлять непосредственное или дистанционное анкетирование (опросники «IPSS», «QOL») и предварительный расчет рисков наличия РПЖ (калькулятор «SWOP») для «селекции» лиц, подлежащих дальнейшему обследованию. Благодаря наличию информационной системы такое анкетирование может осуществляться вне медицинских организаций, более того, самостоятельно, в условиях обычной жизни, посредством домашних компьютеров и смартфонов. Этим также реализуется вовлеченность индивидуума в заботу о собственном здоровье (то есть достигается один из базовых принципов пациент-центрированного здравоохранения).

Результаты анализов крови (точнее, ПСА) накапливаются и анализируются посредством лабораторного модуля (он может представлять собой и самостоятельную распределенную лабораторную информационную систему).

Исходя из возрастной подгруппы, результатов анкетирования и уровня ПСА возможно автоматическое формирование группы риска, подлежащей дальнейшему углубленному обследованию. Сочетание веб-анкет и калькулятора рисков с лабораторной информационной системой уже создает базовый минимальный инструмент для популяционного скрининга РПЖ, который может быть вариантом выбора в условиях ограниченных ресурсов.

Тем не менее, «оптимальной конфигурацией» следует считать выполнение рекомендованного уровня (физикального осмотра, пальцевого исследования, трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), урофлоуметрии) с накоплением соответствующих данных в модуле документов и радиологическом модуле предлагаемой информационной системы. Медицинские данные лиц из группы риска, полученные в процессе верификации и стадирования также накапливаются в указанных модулях.

Информационная система для селективного популяционного скрининга рака предстательной железы должна находиться в ведении медицинских организаций федерального уровня. Это обеспечивает централизацию процессов управления массовыми обследованиями и анализа данных, а также мониторинг логики групп риска и лиц с установленным диагнозом как на региональном, так и на федеральном уровнях.

Информационная система — инструмент выявления групп риска и обеспечения взаимодействия уровней медицинской помощи. В процессе выполнения базового или рекомендованного уровней обследований медицинские данные поступают в базу информационной системы. По мере накопления врачи-специалисты производят дистанционный анализ и отбор лиц в группу риска. Посредством коммуникационных инструментов системы отслеживаются результаты верификации для этих лиц и их дальнейшая логистика (в соответствии с установленными маршрутами). Таким образом, посредством информационной системы организация третичного уровня медицинской помощи или федеральный центр высокотехнологичной медицинской помощи могут дистанционно реализовывать принятие организационно-диагностических решений и управление потоками обследуемых лиц, а также контролировать соблюдение методологии и весь процесс селективного популяционного скрининга.

Важно отметить, что разработанная модель обладает значительной гибкостью с точки зрения физической реализации. В зависимости от уровня исходной информационно-коммуникационной инфраструктуры, бюджета, локальных особенностей и т.д. информационная система для селективного популяционного скрининга РПЖ может быть реализована на базе отдельного оригинального системотехнического решения или региональной медицинской информационной системы. В любом случае, в перспективе такой инструмент должен интегрироваться в Единую государственную информационную систему здравоохранения.

Для обоснования валидности методики селективного скрининга РПЖ использованы критерии, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения. Указанные критерии должны быть соблюдены перед проведением скрининга в отношении любого состояния, так как они имеют фундаментальное значение для обеспечения целостности процесса скрининга [10, 11] (табл. 1).

Таблица 1. Анализ соответствия разрабатываемой методики селективного скрининга критериям Всемирной организацией здравоохранения

Категория	Эталонный критерий	Оригинальный критерий (авторская методика)
Состояние	Искомое состояние должно быть важной проблемой здоровья, анамнез которого, включая развитие от скрытого до выраженного заболевания, должен быть правильно понят. Необходимо, чтобы состояние имело узнаваемую скрытую или раннюю симптоматическую стадию.	Рак предстательной железы по темпам прироста заболеваемости и смертности занимает первое место среди онкологических заболеваний (среди мужчин). Одной из причин высокой смертности является поздняя выявляемость РПЖ.
Диагноз	Должен существовать подходящий диагностический тест, безопасный и приемлемый для охваченной популяции. Должна быть согласована политика, основанная на надежных результатах теста и национальных стандартах, определяющих, кого следует считать пациентами, а весь процесс должен быть непрерывным.	Этапное применение анкетирования, лабораторных, инструментальных (неинвазивных и инвазивных), патогистологических методов исследования с доказанной ранее диагностической ценностью обеспечивает массовость, доступность, качество и индивидуализацию скрининговых мероприятий.
Лечение	Для лиц, у которых выявлены заболевания или предболезненные состояния, должно существовать признанное и установленное лечение или вмешательство, а также должно быть доступно оборудование для лечения.	Четко сформированный алгоритм, включающий верификацию диагноза у лиц из группы риска, выявление метастазирования, стадирование процесса, комплексного лечения. Разработан типовой маршрут пациента.
Стоимость	Стоимость выявления случаев заболевания (включая диагностику и лечение) должна быть экономически сбалансирована с возможными расходами на медико-санитарную помощь в целом.	Ранее доказаны (в сравнении) экономические преимущества селективного скрининга [3].

Как следует из таблицы, разрабатываемая методика селективного (этапного) скрининга с применением информационно-коммуникационных технологий отвечает базовым критериям Всемирной организацией здравоохранения.

Выводы

Онкологические поражения органов мочеполовой системы представляют собой серьезную медико-организационную, социальную и финансовую проблему современного здравоохранения. Высокий уровень неудовлетворительных результатов и смертности обусловлен низкой и поздней выявляемостью. Эпидемиологические показатели свидетельствуют о недостаточной эффективности существующих скрининговых программ. В условиях современного общества, информированности граждан и пациент-центрированного подхода в здравоохранении полагаем необходимым модернизировать существующие

подходы и методы на основе телемедицинских технологий.

Теоретически обоснована и разработана формальная информационная (графическая) модель организации селективного популяционного скрининга рака предстательной железы с применением телемедицинских технологий.

В ее рамках скрининг осуществляется путем исследования целевой группы — мужчин старше 45 лет (всю выборку разделяют на подгруппы с «шагом» 5 лет). Обследование контингентов проводится на первичном уровне медицинской помощи. Верифицирующие обследования сформированной группы риска и последующие стадирование и клиническую диагностику осуществляют на третичном уровне медицинской помощи или в условиях федерального центра высокотехнологичной медицинской помощи. Ключевым интегрирующим компонентом модели выступает телемедицинская информационная система — платформа агрегации и анализа

данных, получаемых в процессе скрининговых обследований.

Разработанная модель селективного (этапного) скрининга с применением телемедицинских технологий отвечает базовым критериям Всемирной организацией здравоохранения.

Дальнейшие исследования будут состоять в апробации и изучении эффективности модели.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрина В.И. Организация лечебно-диагностической помощи больным с раком простаты в условиях лечебно-диагностического отделения урологии. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2014; 1(35):3.
2. Старцев В.Ю., Акиншевич И.Ю. Динамика статистических показателей медицинской помощи жителям Республики Крым при злокачественных опухолях органов мочеполовой системы. *Вестник урологии*. 2015;(4):3-15.
3. Guttilla A, Bortolami A, Evangelista L. Prostate cancer as a chronic disease: cost-effectiveness and proper follow-up. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;59(4):439-45.
4. Аполихин О.И., Катиров М.И., Сивков А.В., Чернышев И.В., Рощин Д.А. с соавт. Индуцированные всеобщей диспансеризацией проблемы скрининга рака предстательной железы в Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2013;(6):1.
5. Аполихин О.И., Сивков А.В., Катиров М.И., Чернышев И.В., Жернов А.А., Корякин А.В. Сравнительный анализ клинических и экономических результатов радикальной простатэктомии и брахитерапии. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2011;(1):11-16.
6. Аполихин О.И., Сивков А.В., Катиров М.И., Рощин Д.А., Шадеркин И.А., Корякин А.В. Скрининг рака предстательной железы: оценка с позиции клинико-экономической эффективности. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(2):20-24.
7. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) [под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой] МНИОНИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. М., 2016. С. 16.
8. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 гг. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(2):4-12.
9. Кротов К.Ю. Медико-организационное обоснование совершенствования оказания медицинской помощи больным с раком предстательной железы. *Врач-аспирант*. 2015;6(73):125-133.
10. Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. *British Medical Bulletin*. 1971;27(1):3-8.
11. Holland WW, Stewart S, Masseria C. *Основы политики. Скрининг в Европе*. ВОЗ;2008.
12. Енгальчев Ф.Ш., Миронов М.А., Галкина Н.Г., Галкин А.В., Дурденевский Н.Б., Сыслова М.А. Результаты целевой программы скрининга рака предстательной железы в Пензенской области. *Онкоурология*. 2012;(1):62-65.
13. Орлов А.Е., Егорова А.Г., Старинский В.В. *Анализ онкоэпидемиологических тенденций в регионах Российской Федерации – основа успешной реализации территориальных программ профилактики рака*. Самара: ООО «Издательство Ас Гард»; 2014.

REFERENCES

1. Butrina VI. Organization of diagnostic and treatment medical care to patients with prostate cancer at the diagnostic and treatment urology department. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2014; 1(35):3. (In Russ.)
2. Startsev VY, Akinshevich IY. Dynamics of statistical indicators of medical care for inhabitants of the Republic of Crimea in cases of the genitourinary tract neoplasms. *Herald Urology*. 2015;(4):3-15. (In Russ.)
3. Guttilla A, Bortolami A, Evangelista L. Prostate cancer as a chronic disease: cost-effectiveness and proper follow-up. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;59(4):439-45.
4. Apolikhin OI, Katibov MI, Sivkov AV, Chernishev IV, Roschin DA, Shaderkin IA, Moskaleva NG, Efremov GD, Kuraeva VM. Problems of prostate cancer screening induced by comprehensive medical examination in the Russian Federation. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2013;(6):1. (In Russ.)
5. Apolikhin OI, Sivkov AV, Katibov MI, Chernyshev IV, Zhernov AA, Koryakin AV. Comparative Analysis of Radical Prostatectomy and Brachytherapy Clinical and Economical Results. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2011;(1):11-16. (In Russ.)
6. Apolikhin OI, Sivkov AV, Katibov MI, Roschin DA, Shaderkin IA, Koryakin AV. Prostate cancer screening: evaluation of clinical and economic effectiveness. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2015;(2):20-24. (In Russ.)
7. Kaprin AV, Starinskiy VV, Petrova GV eds. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow: National Medical Research Radiology Center;2016. (In Russ.)
8. Kaprin AV, Apolikhin OI, Sivkov AV, Moskaleva NG, Solnceva TV, Komarova VA. Analysis of urological morbidity and mortality in Russian Federation for 2003-2013. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2015;(2):4-12. (In Russ.)
9. Krotov KYu. Medical and organizational support of improving care for patients with prostate cancer. *Vrach-aspirant*. 2015;6(73):125-133. (In Russ.)
10. Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. *British Medical Bulletin*. 1971;27(1):3-8.
11. Holland WW, Stewart S, Masseria C. *Osnovy politiki. Skrining v Evrope*. WHO;2008. (In Russ.)
12. Engalychev FSh, Mironov MA, Galkina NG, Galkin AV, Durdenevsky NB, Syskova MA. Results of a goal-oriented prostate cancer screening program in the Penza Region. *Onkurologiya*. 2012;(1):62-65. (In Russ.)
13. Orlov AE, Egorova AG, Starinskiy VV. *Analiz onkoepidemiologicheskikh tendentsii v regionakh Rossiiskoi Federatsii – osnova uspezhnoi realizatsii territorial'nykh programm profilaktiki raka*. Samara: Izdatelstvo As Gard; 2014. (In Russ.)
14. Chernov NA, Vereshagin II, Galkin VV, Ismailov AM, Sivkov AV. Results of a goal-oriented prostate cancer screening program in the Penza Region. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2010;(2):11-14. (In Russ.)

14. Чернов Н.А., Верещагин И.И., Галкин В.В., Исмаилов А.М., Сивков А.В. Первые результаты целевой программы диагностики рака предстательной железы в Калужской области. Экспериментальная и клиническая урология. 2010;(2):11–14.
15. Владзимирский А.В. Телемедицина: Curatio Sine Tempora et Distantia. М; 2016.
16. Brawley OW, Thompson IM Jr, Grönberg H. Evolving Recommendations on Prostate Cancer Screening. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e80-7. doi: 10.14694/EDBK_157413
17. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*. 2016;117(4):576-83. doi: 10.1111/bju.13310
15. Vladzimirskyy AV. *Telemeditsina: Curatio Sine Tempora et Distantia*. Moscow; 2016. (In Russ.)
16. Brawley OW, Thompson IM Jr, Grönberg H. Evolving Recommendations on Prostate Cancer Screening. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e80-7. doi: 10.14694/EDBK_157413
17. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, Manka L, Mortezaei A, Sulser T, Recker F, Kwiatkowski M. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*. 2016;117(4):576-83. doi: 10.1111/bju.13310

Сведения об авторах

Аполихин Олег Иванович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный специалист Минздрава России по репродуктивному здоровью, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0003-0206-043X

Тел.: +7 (499) 367-75-87

e-mail: apolikhin.oleg@gmail.com

Сивков Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, первый заместитель директора НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0001-8852-6485

Тел.: +7 (499) 164-76-60

e-mail: avsivkoff@yandex.ru

Шадёркин Игорь Аркадьевич, заведующий отделом развития региональной урологии с группой телемедицины НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0001-8669-2674

Тел.: +7 (903) 169-79-08

e-mail: info@uroweb.ru

Владзимирский Антон Вячеславович, доктор медицинских наук, ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии ДЗМ», заместитель директора по научной работе.

ORCID iD 0000-0002-2990-7736

Тел.: +7 (926) 760-79-20

e-mail: a.vladimirsky@npsmr.ru

Шадёркина Виктория Анатольевна, научный сотрудник инновационного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

Information about the author

Apolikhin Oleg Ivanovich, corresponding member of Russian Academy of Science, MD, PhD, Professor, chief specialist on reproductive health of Ministry of Healthcare, Director of Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin - National Medical Research Radiology Center.

ORCID iD 0000-0003-0206-043X

Tel.: +7 (499) 367-75-87

e-mail: apolikhin.oleg@gmail.com

Sivkov Andrey Vladimirovich, MD, candidate of medical Sciences, First Deputy Director of Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin - National Medical Research Radiology Center.

ORCID iD 0000-0001-8852-6485

Tel.: +7 (499) 164-76-60

e-mail: avsivkoff@yandex.ru

Shaderkin Igor Arkadyevich, MD, Head of Department of Regional Urology with Telemedicine Group, Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin - National Medical Research Radiology Center.

ORCID iD 0000-0001-8669-2674

Tel.: +7 (903) 169-79-08

e-mail: info@uroweb.ru

Vladzimirskyy Anton Vyacheslavovich, MD, PhD, deputy-director - chief science officer at Research and Practical Center of Medical Radiology, Department of Health Care of Moscow.

ORCID iD 0000-0002-2990-7736

Tel.: +7 (926) 760-79-20

e-mail: a.vladimirsky@npsmr.ru

Shaderkina Victoria Anatolievna, MD, researcher at Department of Innovations, Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin - National Medical Research Radiology Center.

ORCID iD 0000-0002-8940-4129

Тел.: +7 (926) 017-52-14

e-mail: viktoriashade@uroweb.ru

Войтко Дмитрий Алексеевич, научный сотрудник отдела развития региональной урологии с группой телемедицины НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0003-1292-1651

Тел.: +7 (917) 538-87-13

e-mail: 1987vda@mail.ru

Просянников Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0003-3635-5244

Тел.: +7 (965) 113-17-91

e-mail: prosyannikov@gmail.com

ORCID iD 0000-0002-8940-4129

Тел.: +7 (926) 017-52-14

e-mail: viktoriashade@uroweb.ru

Voytko Dmitry Alekseevich, MD, researcher at Department of Regional Urology with Telemedicine Group, Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin - National Medical Research Radiology Center.

ORCID iD 0000-0003-1292-1651

Тел.: +7 (917) 538-87-13

e-mail: 1987vda@mail.ru

Prosyannikov Mikhail Yurievich, MD, Head of Department of Kidney Stone Disease, Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin - National Medical Research Radiology Center.

ORCID iD 0000-0003-3635-5244

Тел.: +7 (965) 113-17-91

e-mail: prosyannikov@gmail.com

Поступила: 07 июля 2017

Received: July 07, 2017

Принята к публикации: 11 сентября 2017

Approved for publication: September 11, 2017

© Д.Г. Кореньков, А.Л. Павлов, 2017
УДК 616.61-002.3-036-07-097
DOI 10.21886/2308-6424-2017-5-3-14-21
ISSN 2308-6424

Цитокины в определении тяжести активной фазы хронического пиелонефрита

Д.Г. Кореньков¹, А.Л. Павлов²

¹ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова» МЗ РФ; Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Александровская больница»; Санкт-Петербург, Россия

Автор для связи: Кореньков Дмитрий Георгиевич
Тел: +7 (911) 228-31-73; e-mail: dkoren@mail.ru

Введение. Диагностика обострения (активной фазы) хронического пиелонефрита в соответствии с концепцией роли иммунной системы в формировании и, в дальнейшем, утяжелении течения воспалительного процесса является актуальной задачей.

Цель исследования. Целью и задачами исследования явилось определение степени тяжести обострения хронического пиелонефрита путем исследования изменений уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в моче.

Материалы и методы. У 64 больных с активной фазой хронического пиелонефрита в возрасте от 25 до 65 лет представлены результаты исследования содержания провоспалительных (iL-1 β , iL-6, iL-8, TNF α , iFN γ) и противовоспалительных (iL-2, iL-4, iL-10) цитокинов в моче, взятой из мочеточника, мочевого пузыря и в плазме крови с целью определения степени тяжести обострения хронического пиелонефрита.

Результаты. Уровень провоспалительного цитокина iL-8 в моче из мочеточника пораженной почки может служить основным маркером, определяющим степень тяжести активной фазы хронического пиелонефрита.

При легкой степени обострения воспалительного процесса содержание iL-8 в моче из мочеточника больше, по сравнению с нормальными значениями, в 4 раза; при средней степени – в 8 раз, а при тяжелом течении обострения хронического пиелонефрита – в 54 раза.

Выводы. Определение провоспалительных цитокинов в диагностике степени тяжести течения пиелонефрита имеет большое диагностическое и дифференциально-диагностическое значение, что позволит проводить дифференцированную терапию в зависимости от тяжести воспалительного процесса, улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит; тяжесть активной фазы хронического пиелонефрита; провоспалительные и противовоспалительные цитокины

Для цитирования: Кореньков Д.Г., Павлов А.Л. Цитокины в диагностике тяжести активной фазы хронического пиелонефрита. Вестник урологии. 2017;5(3):14-21. DOI:10.21886/2308-6424-2017-5-3-14-21

Cytokines in the diagnosis of the severity of the active phase of chronic pyelonephritis

D.G. Korenkov¹, A.L. Pavlov³

¹North-Western State Medical University named after I.I. Metchnikoff;
St.-Petersburg, Russia,

²Aleksandrovskaya hospital; St.-Petersburg, Russia

Corresponding author: Dmitriy Georgievich Korenkov
Tel.: +7 (911) 228 31 73; e-mail: dkoren@mail.ru

Introduction. cytokines may serve as markers of the inflammatory process during exacerbation (i.w. active phase) and further progression of chronic pyelonephritis. The estimation of cytokine constellation in this field is important problem of clinical nephrology.

Purpose of the study. the aim of the study was to evaluate the severity of chronic pyelonephritis during its exacerbation by measurement of cytokines concentration in urinalysis.

Materials and methods. In 64 patients with active phase of chronic pyelonephritis at the age of 25 to 65 years, the results of the study of the content of proinflammatory (iL-1 β , iL-6, iL-8, TNF α , iFN γ) and anti-inflammatory (iL-2, iL-4, iL- 10) cytokines in urine taken from the ureter, bladder and blood plasma to determine the severity of exacerbation of chronic pyelonephritis.

Results. The level of proinflammatory cytokine iL-8 in urine from the ureter of the affected kidney can serve as the main marker determining the severity of the active phase of chronic pyelonephritis. With a mild degree of exacerbation of the inflammatory process, the content of iL-8 in urine from the ureter is 4 times higher than normal values; at an average degree - in 8 times, and at a serious current of an exacerbation of a chronic pyelonephritis - in 54 times.

Conclusions. Determination of proinflammatory cytokines in the diagnosis of the severity of pyelonephritis flow has a large diagnostic and differential diagnostic significance that will allow for differentiated therapy depending on the severity of the inflammatory process and improve the results of treatment.

Key words: chronic pyelonephritis, severity of the active state of chronic pyelonephritis; inflammatory and anti-inflammatory cytokines

For citation: Korenkov D.G. Pavlov A.L. Cytokines in the diagnosis of the severity of the active phase of chronic pyelonephritis. Herald Urology. 2017;5(3):14-21. (In Russ.). DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-3-14-21

Введение

П иелонефрит представляет собой воспалительное заболевание почек (или одной почки) инфекционного происхождения с преимущественной локализацией патологического процесса в интерстициальной ткани и обязательным поражением чашечно-лоханочной системы. Рецидивирующее течение хронического пиелонефрита отмечается в 80% всех случаев, при этом частота и степень активности обострений определяют тяжесть поражения почек.

Латентное течение хронического пиелонефрита встречается в 15-20% случаев. Актуальность проблемы хронического пиелонефрита, особенно в фазе его обострения (активной фазе), обусловлена не только широкой распространенностью этого тяжелого заболевания, но и нерешенностью многих вопросов патогенеза, диагностики и лечения его рецидивов в зависимости от тяжести обострения воспалительного процесса [1-3].

В последние годы интенсивно разрабатывается концепция важнейшей роли иммунной системы в формировании и в дальнейшем утяже-

лении течения хронического пиелонефрита.

Однако многие аспекты иммунопатогенеза хронического пиелонефрита остаются неясными [3-4]. Убедительно доказано, что при воспалительном процессе в почках подавляются как клеточные и гуморальные факторы иммунитета, так и факторы неспецифической резистентности [5], увеличивается содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в суточном количестве мочи [6-10].

Цитокины – это продуцируемые клетками низкомолекулярные пептиды, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий, определяющих выживаемость клеток, стимуляцию и ингибирование их роста, функциональную активность и апоптоз клеток.

При обострении воспалительного процесса в почках, в том числе и хронического пиелонефрита, антигены микробных тел взаимодействуют с макрофагами, нейтрофилами, Т-хелперами и другими клетками крови в системе микроциркуляции почек, а также клетками мышечного слоя и слизистой мочеточников, активируя синтез и выброс в почечный кровоток цитокинов, в том числе провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов.

Провоспалительные цитокины – интерлейкины - $iL-1\beta$, $iL-6$, $iL-8$, а также $FNO\alpha$, $iFN\gamma$ и другие – повышают проницаемость клеточных мембран, активируют сосудисто-тромбоцитарный гемостаз с микротромбообразованием в системе микроциркуляции почек, способствуют увеличению отечности тканей при воспалении и вазодилатации в поврежденном органе за счет увеличения синтеза оксида азота в эндотелии системы микроциркуляции.

Противовоспалительные интерлейкины ($iL-2$, $iL-4$, $iL-10$) являются антагонистами провоспалительных цитокинов [5, 8, 11-16].

В связи с вышеизложенным, логично предположить, что содержание про- и противовоспалительных цитокинов, их соотношение в субстрате, продуцируемом больным органом, в данном случае – в моче, взятой из мочеточника пораженной хроническим пиелонефритом почки, могут считаться наиболее объективными показателями тяжести обострения воспалительного процесса.

Вместе с тем, в настоящее время тяжесть обострения хронического пиелонефрита оценивается по способу Г.Б. Шульцева и И.В. Бурцева в классификации А.Г. Брюховецкого (1991), определяющему степень активности воспалительного процесса по уровню лейкоцитурии и бактериурии в моче, полученной из мочевого пузыря [17, 18]. Эти признаки не могут быть достоверным крите-

рием интенсивности патологического процесса именно в почках, так как они характерны и для обострения хронического цистита, и для других сопутствующих пиелонефриту или вызывающих его заболеваний урогенитальной сферы. Кроме того, бактерии и лейкоциты, поступающие в мочевой пузырь из больной почки, разбавляются мочой здоровой почки, поэтому их концентрация в мочевом пузыре при одностороннем пиелонефрите не может полностью отражать выраженность воспалительного процесса.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось уточнение диагноза обострения хронического пиелонефрита путем исследования изменений уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в моче, оттекающей непосредственно из очага воспаления, и сопоставления этих данных с клинической картиной активации воспалительного процесса для включения в терапию в последующем дифференцированной иммунокоррекции в зависимости от тяжести течения заболевания.

Задачи исследования:

1. У больных с клиническими проявлениями обострения (активной фазы) хронического пиелонефрита разной степени тяжести в моче, взятой из мочеточника пораженной почки, из мочевого пузыря, а также в плазме крови определить уровень провоспалительных ($iL-1\beta$, $iL-6$, $iL-8$, $TNF\alpha$, $iFN\gamma$) и противовоспалительных цитокинов ($iL-2$, $iL-4$, $iL-10$).

2. На основании полученных данных выявить ведущий критерий, изменение которого соответствует степени тяжести клинических проявлений обострения хронического пиелонефрита, позволяет выделить: легкое течение процесса; течение процесса средней тяжести; тяжелое течение процесса, а также провести дифференциальный диагноз между пиелонефритом и другими воспалительными заболеваниями урогенитальной области.

Материалы и методы

У 64 больных с активной фазой хронического пиелонефрита различной клинической степени тяжести, осложнившего мочекаменную болезнь, в возрасте от 25 до 65 лет и старше, с длительностью заболевания от 3-х до 20 лет (из них 67,2 % женщины и 32, 8 % - мужчин), в моче, взятой из мочеточника пораженной почки (при одно-

стороннем пиелонефрите), в моче, взятой из мочевого пузыря, а также в плазме крови определялся уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Нормальным считали уровень цитокинов, который определяли у 32 здоровых волонтеров в возрасте от 25 до 32 лет. Следует особо подчеркнуть, что содержание цитокинов в моче из мочеточника и в моче, полученной из мочевого пузыря у здоровых людей, практически должно быть одинаковым. Поэтому в контрольной группе содержание цитокинов определялось в моче, взятой только из мочевого пузыря (табл. 1).

Все пациенты были распределены на три группы в зависимости от клинических проявлений тяжести обострения хронического пиелонефрита по классификации А.Г. Брюховецкого, 1991.

В I группу вошли больные 1-й степени тяжести обострения по этой классификации с жалобами на умеренные боли в пояснице, легким ознобом, субфебрильной температурой тела, умеренным лейкоцитозом.

II группу составили пациенты 2-й степени тяжести, с жалобами на значительные боли в пояснице, особенно на стороне поражения, ознобами, повышенной потливостью, повышением температуры тела до 38-39°C, увеличением СОЭ и выраженным лейкоцитозом.

Больные III группы (3-я степень тяжести по той же классификации) отличались тяжелым общим состоянием, адинамией, проливным потом, повышением температуры тела до 39-40°C, нарушением функции почек. В последующем оказалось, что эти клинические проявления у нескольких пациентов I и II группы были обусловлены обострением хронического простатита или хронического цистита.

Содержание цитокинов определялось с использованием наборов реагентов ТОО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). Измерение концентрации цитокинов проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью двойных антител. Экстинция образцов осуществлялась спектрометрически при длине волны 450нм [14].

Катетеризация мочеточника пораженной почки проводилась с помощью стерильных катетеров длиной 50-60 см и диаметром от 1 до 3 мм (до №9 по шкале Шарьера), наиболее часто использовались катетеры № 4-6. При двухстороннем пиелонефрите катетеризировался только один мочеточник. После введения цистоскопа в мочевой пузырь, наполненный раствором NaCl 0,9%, пуговку окуляра устанавливали в положение 5 часов по циферблату для катетеризации левого, или 7 часов – для катетеризации право-

го мочеточника. Легкими поворотами цистоскопа вокруг его продольной оси отыскивали устье мочеточника и, надвигая на него объектив цистоскопа, проводили катетер в мочеточник на 2-3 см. Моча из мочеточника забиралась стерильным шприцем и хранилась до исследования в холодильнике при температуре 18°C в течение 2-3х недель. Следует особо подчеркнуть, что при катетеризации мочеточника ни в одном наблюдении исследования не было отмечено утяжеление воспалительного процесса.

Результаты и обсуждение

На основании полученных результатов клинические проявления тяжести обострения (активной фазы) хронического пиелонефрита в трех упомянутых группах были дополнены данными об уровне провоспалительных цитокинов в моче, полученной из мочеточника. Таким образом, для уточнения диагноза целесообразно было выделить:

- легкое обострение хронического пиелонефрита (I группа),
- обострение средней тяжести (II группа),
- тяжелое течение обострения (III группа).

Представляется, что наиболее достоверно характеризовать степень тяжести поражения почки могут только данные исследования мочи, взятой из соответствующего мочеточника.

Как следует из таблицы 1, наиболее значимые и высоко достоверные изменения уровня провоспалительных цитокинов отмечались в моче, взятой из мочеточника пораженной почки у всех исследуемых больных при обострении одностороннего пиелонефрита, особенно во 2-ой и 3-й группах. В то же время, содержание противовоспалительных цитокинов увеличивалось, но не столь значительно (табл. 2). Так, уровень провоспалительного цитокина iL-8 у больных легкой степени обострения (I группа) был выше в 4 раза в моче из мочеточника пораженной почки по сравнению с нормальными значениями (135±5,6 пкг/мл к 35±7пкг/мл).

У пациентов с обострением средней тяжести (II группа) уровень iL-8 был в 8 раз выше нормы (278±37 пкг/мл к 35±7пкг/мл), а в третьей группе (тяжелое течение обострения) - в 54 раза (табл. 1). В тоже время, содержание iL-8 в моче, взятой из мочевого пузыря больных I и II групп, было меньше, чем в моче из мочеточника пораженной почки в 2,5-3 раза (табл. 1).

Уровень TNFα и iL-6 в моче из мочеточника пораженной почки при обострении хронического пиелонефрита был также высоким, особенно у пациентов II и III групп, но изменялся в сравнении

Таблица 1. Изменения уровня провоспалительных цитокинов в моче в зависимости от тяжести активной фазы хронического пиелонефрита

Этапы исследования	Норма	I группа	II группа	III группа
Показатели	n = 32	n = 20	n = 26	n = 18
iL-8				
Мч, пкг/мл	35 ± 7,0	135 ± 1,7*	278 ± 37,0*	1890 ± 250**
МП, пкг/мл	35 ± 7,0	50 ± 7,8*	94 ± 8,2**	629 ± 54,0**
ПК, пкг/мл	76 ± 3,0	83,0 ± 17,0	115 ± 17,0*	242 ± 37,0**
iL-6				
Мч, пкг/мл	36,5 ± 2,5	73 ± 4,0*	114 ± 28,0*	795 ± 13,0**
МП, пкг/мл	36,5 ± 2,5	44 ± 3,0	75 ± 4,3*	329 ± 41,0*
ПК, пкг/мл	42 ± 6,0	63 ± 4,0*	124 ± 3,8*	172 ± 16**
iL - 1 β				
Мч, пкг/мл	42 ± 4,0	126 ± 8,0**	210 ± 13,0**	294 ± 30**
МП, пкг/мл	42 ± 4,0	75,0 ± 4,0*	147 ± 9,0**	169 ± 12,0**
ПК, пкг/мл	37 ± 2,0	55 ± 3,0*	74 ± 7,0*	110 ± 23,0**
TNFα				
Мч, пкг/мл	40 ± 3,0	86 ± 5,0*	160 ± 21,0**	946 ± 75,0**
МП, пкг/мл	40 ± 3,0	60 ± 4,0*	96 ± 5,0**	436 ± 68,0**
ПК, пкг/мл	62 ± 9,0	83 ± 8,0*	136 ± 17,0*	248 ± 32,0**
iNFγ				
Мч, пкг/мл	41 ± 3,0	84 ± 5,0**	140 ± 8,0**	238 ± 21,0**
МП, пкг/мл	41 ± 3,0	47 ± 2,0	69 ± 4,0*	95 ± 9,0*
ПК, пкг/мл	46 ± 2,0	75 ± 4,0*	105 ± 8,0**	127 ± 6,0**

Условные обозначения: Мч – мочеточник, МП – мочевого пузыря, ПК – плазма крови.
Достоверность различий: * p - < 0,05; ** p - < 0,001 (сравнение с нормой)

Таблица 2. Изменения уровня противовоспалительных цитокинов в моче в зависимости от тяжести активной фазы хронического пиелонефрита

Этапы исследования	Норма	I группа	II группа	III группа
Показатели	n = 32	n = 20	n = 26	n = 18
iL-2				
Мч, пкг/мл	2,8 ± 0,5	5 ± 0,3	8 ± 0,8*	12 ± 2,0**
МП, пкг/мл	2,8 ± 0,5	3,0 ± 0,6	4,5 ± 0,7*	5 ± 6,8*
ПК, пкг/мл	3 ± 0,3	3,8 ± 0,2	4,3 ± 0,5*	4,7 ± 0,6**
iL-4				
Мч, пкг/мл	36 ± 3,0	108 ± 7,0**	216 ± 8,0**	290 ± 15,0**
МП, пкг/мл	36 ± 3,0	67 ± 2,0*	123 ± 7,0**	164 ± 10,0**
ПК, пкг/мл	43 ± 2,0	129 ± 9,0**	172 ± 11,0**	215 ± 17,0**
iL- 10				
Мч, пкг/мл	38 ± 5,0	79 ± 3,0*	152 ± 12,0**	228 ± 21,0**
МП, пкг/мл	38 ± 5,0	54,5 ± 2,0*	79 ± 7,0**	107 ± 15,0**
ПК, пкг/мл	39 ± 4,0	117 ± 8,0**	195 ± 14,0**	273 ± 20,0**

Условные обозначения: Мч – мочеточник, МП – мочевого пузыря, ПК – плазма крови.
Достоверность различий: * p - < 0,05; ** p - < 0,001 (сравнение с нормой)

со своими нормальными значениями в гораздо меньшей степени, чем уровень iL-8 (табл. 1). Так, содержание TNF α в моче мочеточника пораженной почки у больных I группы исследования было выше нормы в 2 раза (86 \pm 5 пкг/мл), у пациентов II группы – выше нормы в 4 раза (160 \pm 21 пкг/мл) и у больных III группы – выше нормы в 24 раза (946 \pm 173 пкг/мл).

Изменения, подобные сдвигам уровня TNF α , наблюдались при исследовании содержания цитокинов: iL- β , iL-6, iFN γ в моче из мочеточника пораженной почки (табл. 1.): их уровень у больных I и II групп увеличивался в 2-3 раза выше нормальных значений, а у пациентов III группы – в 6-7 раз (табл. 1.)

При этом в моче из мочевого пузыря значения показателей провоспалительных цитокинов были в 2 раза ниже, чем в моче из мочеточника. Снижение уровня практически всех исследуемых цитокинов в моче из мочевого пузыря в 1,5-2 раза по сравнению с таковым в моче мочеточника при обострении одностороннего пиелонефрита можно объяснить разведением концентрации цитокинов из пораженной почки мочой здоровой почки, поступающей в мочевой пузырь.

Таким образом, наиболее информативным для оценки тяжести воспалительного процесса при обострении хронического обструктивного пиелонефрита является уровень iL-8 из мочи мочеточника пораженной почки, который увеличивается приблизительно в 4 раза при легком обострении, при обострении средней тяжести – в 8 раз, при тяжелом обострении – в 54 раза, по сравнению с нормальными значениями.

Уровень противовоспалительных цитокинов (iL-2, iL-4, iL-10) в моче, взятой из мочеточника пораженной почки при обострении хронического пиелонефрита, также повышался на всех этапах исследования, но не столь значительно, как содержание iL-8 (от 2 до 8 раз по сравнению с нормой) (табл. 2), причем их концентрация в мочевом пузыре была ниже, чем в мочеточнике в 1,5-2 раза.

Интересно отметить, что у 8 больных средней и тяжелой степени клинически диагностированного обострения одностороннего пиелонефрита содержание провоспалительных цитокинов в мочевом пузыре практически не отличалось от такового из мочи пораженной почки, что могло свидетельствовать об обострении двухстороннего пиелонефрита (iL-8 – 260 мкг/мл у больных II группы и 1730 мкг/мл у пациентов III группы). Этот диагноз был подтвержден УЗИ-исследованием.

У 6-ти пациентов II и III группы содержание провоспалительных цитокинов в моче, взятой из

мочевого пузыря, было значительно выше, чем в моче, полученной из мочеточника пораженной почки (iL-8 420 пкг/мл во II группе; iL-8 2500 пкг/мл у больных III группы). Очевидно, что эти данные говорят не только об обострении хронического пиелонефрита, но и о наличии обострения воспалительного процесса в мочевом пузыре или мочевыводящих путях.

Повышение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови исследуемых больных при обострении хронического пиелонефрита было незначительным: в I и II группах в 1,5-2,3 раза, по сравнению с нормой, и в 3-4 раза – у больных III группы. Однако у 2 пациентов III группы отмечалось повышение iL-8 в плазме в 7 раз выше нормы (с 242 до 1694 пкг/мл), iL-6 – в 5 раз (172 до 860 пкг/мл) и TNF α в 6 раз (с 248 до 860 пкг/мл), что совпало с клиникой и диагнозом уросепсис, подтвержденного данными прокальцитонинового теста.

Следует подчеркнуть, что клинические проявления обострения хронического пиелонефрита в классификации А.Г. Брюховецкого можно наблюдать и при других острых заболеваниях мочеполовой системы (обострении простатита, цистита, уретрита, например). В наших наблюдениях у 2 пациентов с обострением хронического простатита (не вошедших в основные группы исследования) отмечались выраженные боли в пояснице, гипертермия. Лейкоцитурия составляла более 50000 в 1 мл, а количество бактериальных тел в моче из мочевого пузыря превышало 100000 в 1 мл. По данным исследования мочи из мочеточника и УЗИ, почки в воспалительный процесс вовлечены не были. Подобные клинические проявления (гипертермия, ознобы, боли в пояснице, лейкоцитурия, бактериурия) были отмечены и у 3 больных с обострением хронического цистита. При этом, как и при обострении хронического простатита, при цистите уровень провоспалительных цитокинов в моче из мочеточников был в пределах нормы, а в моче из мочевого пузыря – в 4-5 раз выше нормы.

Таким образом, можно утверждать, что подтверждение диагноза обострения хронического пиелонефрита и уточнение степени тяжести процесса требует исследования содержания наиболее информативных маркеров воспаления непосредственно в очаге поражения.

Выводы

1. Определение провоспалительных цитокинов в моче, взятой из мочеточника, и сравнение

результатов этого анализа с данными анализа мочи из мочевого пузыря имеет большое диагностическое и дифференциально-диагностическое значение.

2. Уровень провоспалительного цитокина iL-8 в моче из мочеточника пораженной почки может служить основным маркером, определяющим степень тяжести активной фазы хронического пиелонефрита.

При легкой степени обострения воспалительного процесса содержание iL-8 в моче из мочеточника больше, по сравнению с нормальными значениями, в 4 раза; при средней степени – в 8 раз, а при тяжелом течении обострения хронического пиелонефрита – в 54 раза.

3. Уточнение диагноза обострения (активной фазы) хронического пиелонефрита с помощью определения уровня лейкоцитов, микробных тел, а также провоспалительных цитокинов в моче из мочевого пузыря недостаточно объективный способ, поскольку изменение этих показателей характерно и для других заболеваний урогенитальной сферы.

4. Выраженность воспалительного процесса в почке при одностороннем пиелонефрите невоз-

можно достоверно определить по концентрации упомянутых субстратов в моче мочевого пузыря, так как моча, поступающая из пораженной почки должна «разбавляться» мочой из здоровой почки.

5. Содержание iL-8 в моче мочевого пузыря, равное таковому из мочи, взятой из мочеточника пораженной почки, может свидетельствовать о двухстороннем пиелонефрите, а его высокий уровень, значительно превышающий содержание в моче, взятой из мочеточника, следует расценивать как результат возможного присоединения воспалительного процесса в мочевом пузыре или мочевыводящих путях.

6. Уровень провоспалительных цитокинов (iL-6, iL-8, TNF α) в плазме крови, превышающий нормальные значения в 5-7 раз при обострении хронического пиелонефрита, свидетельствует о возможности развития уросепсиса, что подтверждается значениями прокальцитонинового теста.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брюховецкий А.Г. *Пиелонефриты. Диагностика и лечение внутренних болезней*. Под. ред. академика Коморова Ф.И. М.; 1991:283-293.
2. Румянцев А.Ш., Гончарова Н.С. Этиология и патогенез пиелонефрита. *Нефрология*. 2000;4(3):40-52.
3. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. *Пиелонефриты*. СПб.: СПбМАПО; 1996:1-238.
4. Нуртудинова Г.М. *Уровни провоспалительных цитокинов у больных хроническим пиелонефритом и их изменения при комплексной терапии с применением иммуномодулятора ликопида*: Авт. дис. ... канд. мед. наук. Уфа; 2003. Доступно по <http://www.dslib.net/kardiologia/urovni-provospalitelnyh-citokinov-u-bolnyh-hronicheskim-pielonefritom-i-ih.html> Ссылка активна на 14.09.2017.
5. Мухин Н.А. Тарасова И.Е., Шилов Е.М. *Диагностика и лечение болезней почек*. М.; 2002:1-381.
6. Корякова Н.Н., Рождественская Е.Д., Казанцева С.В., Бушуева Т.В., Валамина И.Е. Особенности цитокинового профиля у больных хроническим гломерулонефритом с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2006;78(5):14-17.
7. Кудряшева И.П., Оспельникова Т.П., Ершов Ф.И. Динамика показателей цитокинового профиля при хроническом пиелонефрите. *Клиническая нефрология*. 2012;4:39-41.
8. Sheu JN, Chen MC, Lue KH, Cheng SL, Lee IC, et al. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine*. 2006;36(5-6):276-82. doi: 10.1016/j.cyto.2007.02.006
9. Sheu JN, Chen SM, Meng MH, Lue KH. The role of serum and urine interleukin-8 on acute pyelonephritis and sub-

REFERENCES

1. Bryukhovetskii AG. *Pielonefrity. Diagnostika i lechenie vnutrennikh boleznei*. Pod. red. akademika Komorova FI. M.; 1991:283-293. (in Russ.)
2. Rumyantsev ASH., Goncharova NS. Etiologiya i patogenez pielonefrita. *Nefrologiya*. 2000;4(3):40-52. (In Russ.)
3. Tiktinskii OL, Kalinina SN. *Pielonefrity*. SPb.: SPbMAPO; 1996:1-238. (In Russ.)
4. Nurtudinova GM. *Urovni provospalitel'nykh tsitokinov u bol'nykh khronicheskim pielonefritom i ikh izmeneniya pri kompleksnoi terapii s primeneniem immunomodulyatora likopida* [dissertation]. Ufa; 2003. (In Russ.)
5. Mukhin NA, Tarasova IE., Shilov E.M. *Diagnostika i lechenie boleznei pochek*. M.; 2002:1-381. (In Russ.)
6. Koryakova NN, Rozhdestvenskaya ED, Kazantseva SV, Bushueva TV, Valamina IE. Features of a cytokine profile in patients with chronic glomerulonephritis with progressive chronic renal failure. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;78(5):14-17. (In Russ.)
7. Kudryasheva IP, Ospel'nikova TP, Ershov FI. Dinamika pokazatelei tsitokinovogo profilya pri khronicheskom pielonefrite. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2012;4:39-41. (In Russ.)
8. Sheu JN, Chen MC, Lue KH, Cheng SL, Lee IC, Chen SM, Tsay GJ. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine*. 2006;36(5-6):276-82. doi: 10.1016/j.cyto.2007.02.006
9. Sheu JN, Chen SM, Meng MH, Lue KH. The role of serum and urine interleukin-8 on acute pyelonephritis and sub-

- sequent renal scarring in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(10):885-90. doi: 10.1097/INF.0b013e3181a39e23
10. Renata Y, Jassar H, Katz R, Hochberg A, Nir RR, Klein-Kremer A. Urinary concentration of cytokines in children with acute pyelonephritis. *Eur J Pediatr.* 2013;172(6):769-74. doi: 10.1007/s00431-012-1914-2
 11. Маянский А.Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы. *Цитокины и воспаление.* 2003;2(4):1-9.
 12. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. *Патолого-анатомическая диагностика: практическое руководство.* Под ред. Савельева В.С., Гельфанда Б.Р. М.: Литтерра; 2006:1-176.
 13. Цыбульский Э.К. Сепсис в свете современных иммунологических воззрений. СПб.; 2002:1-67.
 14. Шабанова Л.Ф., Сафронов Б.Н. Иммунологические исследования в клинической практике. Л.; 1986:1-32.
 15. Shahzad A, Knapp M, Lang I, Köhler G. Interleukin 8 (IL-8) - a universal biomarker? *Int Arch Med.* 2010;3:11. doi: 10.1186/1755-7682-3-11
 16. Mahyar A, Ayazi P, Maleki MR, Daneshi-Kohan MM, Sarokhani HR, et al. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-8 as diagnostic markers of acute pyelonephritis in children. *Korean J Pediatr.* 2013;56(5):218-23. doi: 10.3345/kjp.2013.56.5.218
 17. Шульцев Г.П. Вопросы к классификации пиелонефритов. *Казанский медицинский журнал.* 1969;3:10-14.
 18. Шульцев Г.П., Бурцев В.И. Международный конгресс нефрологов 1976. *Урология и нефрология.* 1976;1:73-75.
 10. Renata Y, Jassar H, Katz R, Hochberg A, Nir RR, Klein-Kremer A. Urinary concentration of cytokines in children with acute pyelonephritis. *Eur J Pediatr.* 2013;172(6):769-74. doi: 10.1007/s00431-012-1914-2
 11. Mayansky AN. Cytokines and mediator functions of uroepithelial cells in inflammatory reactions of urinary tract. *Tsitokiny i vospalenie.* 2003;2(4):1-9. (In Russ.)
 12. Savel'eva VS, Gel'fanda BR. eds. *Sepsis v nachale KhKh1 veka. Klassifikatsiya, klinikodiagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. Patologoanatomicheskaya diagnostika: prakticheskoe rukovodstvo.* M.: Litterra; 2006:1-176. (In Russ.)
 13. Tsybul'kin EK. *Sepsis v svete sovremennykh immunologicheskikh vozzrenii.* SPb.; 2002:1-67. (In Russ.)
 14. Shabanova LF, Safronov BN. *Immunologicheskie issledovaniya v klinicheskoi praktike.* L.; 1986:1-32. (In Russ.)
 15. Shahzad A, Knapp M, Lang I, Köhler G. Interleukin 8 (IL-8) - a universal biomarker? *Int Arch Med.* 2010;3:11. doi: 10.1186/1755-7682-3-11
 16. Mahyar A, Ayazi P, Maleki MR, Daneshi-Kohan MM, Sarokhani HR, Hashemi HJ, Talebi-Bakhshayesh M. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-8 as diagnostic markers of acute pyelonephritis in children. *Korean J Pediatr.* 2013;56(5):218-23. doi: 10.3345/kjp.2013.56.5.218
 17. Shul'tsev GP. Voprosy k klassifikatsii pielonefritov. *Kazanskii meditsinskii zhurnal.* 1969;3:10-14. (In Russ.)
 18. Shul'tsev GP, Burtsev VI. Mezhdunarodnyi kongress nefrologov 1976. *Urologiya i nefrologiya.* 1976;1:73-75. (In Russ.)

Сведения об авторах

Кореньков Дмитрий Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0001-6215-8098

Тел: +7 (911) 228-31-73

e-mail: dkoren@mail.ru

Павлов Антон Леонидович, врач-уролог отделения урологии СПб ГБУЗ «Александровская больница».

ORCID iD 0000-0002-9838-4174

Тел: +7 (921) 747-14-87

e-mail: antonp.1979@mail.ru

Information about the author

Dmitriy Georgievich Korenkov, doctor of medical science, professor Department of Urology Mechnikov North-West State Medical University.

ORCID iD 0000-0001-6215-8098

Tel.: +7 (911) 228-31-73

e-mail: dkoren@mail.ru

Pavlov Anton Leonidovich, urologist, Urology Unit, Aleksandrovskaya Hospital.

ORCID iD 0000-0002-9838-4174

Tel: +7 (921) 747-14-78

e-mail: antonp.1979@mail.ru

Поступила: 13 сентября 2017

Received: September 13, 2017

Принята к публикации: 25 сентября 2017

Approved for publication: September 25, 2017

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616-018.2-007.17-091:616.61/.63-007]-053.2

DOI 10.21886/2308-6424-2017-5-3-22-29

ISSN 2308-6424

Особенность морфологических проявлений дисплазии соединительной ткани у детей с аномалиями мочевыделительной системы

С.В. Минаев¹, И.В. Павленко¹, П.И. Чумаков¹, А.Э. Мационис²

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ;
Ставрополь, Россия

²ГБУ РО «Патолого-анатомическое бюро»; Ростов-на-Дону, Россия

Автор для связи: Минаев Сергей Викторович
Тел.: +7 (962) 450-76-53; e-mail: sminaev@yandex.ru

Введение. В исследовании определялись доступные и высокоспецифичные морфологические методики исследования, позволяющие диагностировать степень выраженности дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у детей с аномалиями мочевыделительной системы (АМВС).

Материалы и методы. Работа основана на результатах обследования и лечения 143 больных детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с диагнозом обструкция ПУС с гидронефрозом различной степени и дисплазией устьев мочеточников с ПМР I-V степени. У детей с АМВС (гидронефроз и ПМР) имеется сильная прямая корреляция между степенью выраженности ДСТ и степенью тяжести заболевания ($p = 0,001$, $\chi^2 = 20,985$).

Результаты и обсуждение. При морфологическом исследовании мочеточников с использованием иммуногистохимического анализа у больных с тяжелой степенью ПМР и гидронефроза на фоне выраженных проявлений ДСТ были обнаружены достоверные изменения строения волокон соединительной ткани в виде значительной фрагментации и хаотичного расположения волокон коллагенов I и IV типов эластический каркас мочеточника подвергался значительным изменениям ($p = 0,001$, $\chi^2 = 26,796$).

Выводы. Таким образом, хирургический подход в лечении АМВС у детей необходимо строить дифференцированно в зависимости от степени выраженности ДСТ.

Ключевые слова: аномалии мочевыделительной системы; дисплазия соединительной ткани; иммуногистохимическое исследование; дети

Для цитирования: Минаев С.В., Павленко И.В., Чумаков П.И., Мационис А.Э. Особенность морфологических проявлений дисплазии соединительной ткани у детей с аномалиями мочевыделительной системы. Вестник урологии. 2017;5(3):22-29. DOI:10.21886/2308-6424-2017-5-3-22-29

Influence of Morphological Manifestations of Connective Tissue Dysplasia in Children with Anomalies of the Urinary System

S.V. Minaev¹, I.V. Pavlenko¹, P.I. Chumakov¹, A.E. Matsionis²

*Stavropol State Medical University; Stavropol, Russia
Pathologic Bureau, Rostov-on-Don, Russia*

*For correspondence: Sergey Victorovich Minaev
Tel.: +7 (962) 450-76-53; e-mail: sminaev@yandex.ru*

Introduction. In the study determined accessible and highly specific morphological research techniques to diagnose the severity of the connective tissue dysplasia (CTD) in children with anomalies of the urinary system (AUS).

Materials and methods. The work is based on the results of treatment of 143 children aged 6 months to 18 years with the diagnosis of PUS obstruction with hydronephrosis and vesicoureteral reflux I-V degrees. In children with AUS (hydronephrosis and vesicoureteral reflux), there is a strong direct correlation between the degree of CTD and the severity of the disease ($p = 0.001$, $\chi^2 = 20.985$).

Results. In the morphological study of ureters using immunohistochemistry in patients with severe vesicoureteral reflux and hydronephrosis against the background of severe manifestations of CTD, significant changes in the structure of connective tissue fibers were observed in the form of significant fragmentation and chaotic arrangement of the fibers of collagens type I and type IV. The elastic ureteric framework was subjected to significant changes ($p = 0.001$, $\chi^2 = 26.796$).

Conclusions. Thus, the surgical approach in the treatment of AUS in children must be differentiated depending on the degree of CTD expression.

Key words: hydronephrosis; vesicoureteral reflux; connective tissue dysplasia; immunohistochemistry; children

For citation: Minaev S.V., Pavlenko I.V., Chumakov P.I., Matsionis A.E. Influence of morphological manifestations of connective tissue dysplasia in children with anomalies of the urinary system. Herald Urology. 2017;5(3):22-29. (In Russ.). DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-3-22-29

Ведение

Аномалии мочевыделительной системы (АМВС) относятся к достаточно часто встречающейся врожденной патологии, так как их распространенность в популяции составляет в среднем 5–14% [1]. Также отмечается тенденция к прогрессирующему увеличению частоты рождаемости детей с подобными пороками развития [2, 3]. Кроме того, значимость патологии обусловлена её ассоциацией с выраженными отклонениями в развитии и нарушением у ребенка функции органов, что приводит к значительному снижению качества жизни.

Клиническую симптоматику АМВС существенным образом отягощают нередкие сопут-

ствующие явные пороки развития других органов: репродуктивной системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и пр. [4, 5]. Несмотря на то что у значительной части пациентов с АМВС отсутствуют выраженные дефекты других органов, при этом повышается риск появления изменений строения соединительной ткани по типу её дисплазии (ДСТ), подразумевающей морфологическую дезорганизацию этой ткани с появлением функциональных нарушений органов или даже их малых аномалий [6].

С этих позиций проблема АМВС до настоящего времени остается мало изученной. Не проводились исследования, посвященные изучению взаимосвязи АМВС при отсутствии пороков раз-

вития других органов, с одной стороны, и общего соединительнотканного статуса, с другой стороны [7]. Важно также и то, что лечение детей с АМВС включает хирургический этап коррекции порока, что предъявляет повышенные требования к компенсаторному потенциалу организма ребенка [8, 9, 10].

Цель исследования: определить влияние тяжести проявления ДСТ на тактику лечения детей с аномалиями мочевого выделительной системы.

Материалы и методы

Работа основана на результатах обследования и лечения 143 больных детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с диагнозом обструкция ПУС с гидронефрозом различной степени и дисплазией устьев мочеточников с ПМР I–V степени. Исследование проводилось с 2005 по 2015 гг. в урологическом отделении ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя. Среди исследуемых больных не выявлено дифференцируемых форм ДСТ по типу синдрома Марфана, Элерса-Данлоса и др. Оценку выраженности проявлений ДСТ осуществляли по классификации Т.И. Кадуриной и В.Н. Горбуновой [11].

Всего обследованы 48 детей с гидронефрозом. В группу вошли 37 (77,1%) мальчиков и 11 (22,9%) девочек. В зависимости от степени гидронефроза пациенты распределились следующим образом: с гидронефрозом I степени — 9 (18,8%) человек; с гидронефрозом II степени — 12 (25,0%); с гидронефрозом IIIA степени — 27 (56,3%). Дети с гидронефрозом IIIB степени в исследование не вошли.

В группу пациентов с ПМР вошли 95 детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет (средний возраст составил $4,7 \pm 1,8$ года). Из них мальчиков было 13 (13,7%), девочек — 82 (86,3%). В зависимости от степени ПМР пациенты распределились следующим образом: с I степенью — 18 (18,9%) человек; со II степенью — 30 (31,6%); с III степенью — 27 (28,42%); с IV степенью — 12 (12,4%); с V степенью — 8 (8,4%).

Детям с ПМР I–III степени и фенотипическими проявлениями ДСТ легкой степени проводили эндоколлагенопластику. Пациентам с умеренной или выраженной степенями ДСТ и нарастании ПМР, а также при IV–V степенях ПМР проводили внутривнутрипузырную пластику по методике П.И. Чумакова и А.П. Татаркина [12].

Пациентам при прогрессировании гидронефроза, начиная со второй его степени с фенотипическими проявлениями ДСТ легкой степени, проводили баллонную дилатацию мочеточника

с последующим стентированием. В случае дальнейшего прогрессирования гидронефроза и при IIIA степени проводили оперативное лечение по методу Андерсона–Хайнса.

Морфологическое исследование проводилось на базе патологоанатомического отделения ГБУЗ СК «ГКБ СМП» г. Ставрополя (заведующая отделением Л.П. Гордеева) и лаборатории иммуноморфологии ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро» (заведующий лабораторией д.м.н. А.Э. Мационис). Пациентам, подвергшимся оперативному лечению, проводилось гистологическое исследование участка мочеточника и кожи, взятой из области операционного разреза. Выполнялась сравнительная оценка у детей, которые имели выраженные признаки ДСТ, и пациентов, не имевших признаков ДСТ.

Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином для выявления ретикулиновых волокон использовался метод серебрения по Футу (набор Silver Impregnation производства Bio-Optika, Италия), трехцветное окрашивание по Массон с анилиновым синим (набор Masson Trichrome производства Bio-Optika, Италия) [13].

С помощью *иммуногистохимического исследования* определяли экспрессию белков Collagen I и Collagen IV с использованием первичных моно- и поликлональных антител и системы визуализации Dako EnVision System + Peroxidase (DAB) (antirabbit, antimouse), (Dako Denmark A/S), Mouse/Rabbit PolyScan™ HRP/DAB Detection System (Cell Marque Corporation, США), UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Lab Vision Products Thermo Fisher Scientific, Великобритания) в соответствии с протоколами фирм-производителей. Использовали следующие первичные антитела: Collagen I Type, clone EP236, mouse, 1:200 (Epitomics, USA) и Collagen IV, клон CIV 22, разведение 2:100 (Dako Denmark A/S) [14].

Анализ достоверности различий в группах проводился методами вариационной статистики в лицензионной компьютерной программе «Statistica 10.0» (StatSoft, USA) русифицированная. Анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики. Для сравнения средних значений выборок использовались t-тест для независимых выборок (тест Стьюдента), t-тест для зависимых выборок, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Кроме того, использовали непараметрические критерии различия двух выборок (χ^2 , критерий Фишера). Различия между группами при $p < 0,05$ расценивали как значимые, $p < 0,01$ — очень значимые.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов с первой степенью ПМР легкая степень тяжести ДСТ выявлена у 9 (50,0%) человек, умеренная степень тяжести — у 7 (38,9%), тяжелая степень — у 2 (11,1%) (табл. 1). В группе пациентов со II степенью ПМР легкая степень тяжести ДСТ выявлена у 17 (56,6%), умеренная степень тяжести — у 10 (33,4%), тяжелая степень — у 3 (10,0%). Среди пациентов с III степенью ПМР легкая степень тяжести ДСТ — у 6 (22,2%), умеренная степень тяжести — у 16 (59,3%), тяжелая степень тяжести — у 5 (18,5%). У пациентов с IV степенью ПМР легкая степень тяжести ДСТ не встречалась, умеренная степень тяжести — у 4 (37,4%), выраженная степень тяжести — у 7 (62,6%). В группе пациентов с V степенью ПМР легкая степень тяжести ДСТ не выявлена, встречалась умеренная степень тяжести — у 5 (55,6%) и выраженная степень тяжести ДСТ — у 4 (44,4%).

При оценке степени ДСТ проявлений у пациентов с различной выраженностью гидронефроза выявлено: у пациентов с гидронефрозом I степени легкая ДСТ — 5 (62,5%), умеренная — 3 (37,5%),

выраженная ДСТ в данной группе не встречалась (табл. 2). У пациентов с гидронефрозом II степени легкая ДСТ встречалась у 6 человек (40%), умеренная у 6 (40%), выраженная у 3 (20%). Среди пациентов с III степенью гидронефроза легкая степень ДСТ встречалась у 5 (20,8%), умеренная у 10 (41,6%), выраженная у 9 человек (41,6%).

Полученные данные сравнительного фенотипического анализа, проведенного у детей с АМВС, указывают на присутствие системного характера вовлеченности соединительной ткани всего организма в процесс её дезинтеграции даже при отсутствии больших пороков развития в других органах и тканях.

Детям, которым проводилось оперативное лечение, выполняли гистологическое исследование участка мочеточника и кожи, взятой из области оперативного доступа. В результате проведенного исследования отмечался ряд отличий в структурных изменениях соединительной ткани у пациентов с ДСТ по сравнению с детьми, не имевшими ДСТ. Морфологические изменения, имевшие место в мочеточниках и коже, взятой из области оперативного доступа, показали на-

Таблица 1. Распределение степени выраженности ПМР у пациентов в зависимости от тяжести ДСТ

Степень ДСТ	Степень ПМР					Достоверность
	I степень	II степень	III степень	IV степень	V степень	
Тяжелая	2	3	5	7	4	$p = 0,001$, $\chi^2 = 17,646$
Умеренная	7	10	16	4	5	$p = 0,195$ $\chi^2 = 6,059$
Легкая	9	17	6	-	-	$p = 0,000$, $\chi^2 = 20,985$
Всего	18	30	27	11	9	

Таблица 2. Распределение степени выраженности гидронефроза у пациентов в зависимости от тяжести ДСТ

Степень ДСТ	Степень гидронефроза			Достоверность
	I	II	IIIА	
Выраженная	-	3	9	$p = 0,091$, $\chi^2 = 4,792$
Умеренная	3	6	10	$p = 0,978$, $\chi^2 = 0,045$
Легкая	5	6	5	$p = 0,083$, $\chi^2 = 4,987$
Всего	8	15	24	

личие достоверных изменений ($p=0,001$, $\chi^2=17,7$) со стороны структуры соединительной ткани у пациентов с тяжелой степенью ДСТ.

Главным признаком дисплазии соединительной ткани в мочеточниках являлось нарушение ориентации гладкомышечных волокон, которые в норме формируют два слоя ориентированных в перпендикулярном направлении по отношению друг к другу мышечных пучков. При этом при дисплазии такая стратификация была плохо различима: между мышечными волокнами отмечалось повышенное количество соединительной ткани и сглаживание сосочковых складок мочеточников (рис. 1). Соединительная ткань представлена коллагеновыми волокнами, венозные сосуды, как правило, паретически расширены. Эластические волокна становились более грубыми и плохо ориентированными. За счет этого изменялась способность мочеточника к расширению и перистальтическим сокращениям. В мышечном слое и адвентиции эластические волокна располага-

лись хаотично и были неравномерно утолщены. Эластическая мембрана артерий практически не прослеживается.

При иммуногистохимическом исследовании волокна коллагена I типа при ДСТ в стенке мочеточника были утолщены и распределены не равномерно. Вокруг сосудов артериального типа отмечалось повышенное содержание волокон коллагена I типа. При этом эластическая мембрана была неразличима. С другой стороны, в собственной пластинке уротелия слизистой мочеточника коллаген IV типа был различим в виде фрагментов и обнаруживался в стенках сосудов. Особенно обращала на себя внимание особенность отложения IV типа коллагена в крупных артериях. Последний приобретал патологический характер, поскольку волокна коллагена IV типа оплетали практически каждую гладкомышечную клетку стенки артерий.

В стенке стенозированного мочеточника при трехцветном окрашивании по Массону отмеча-

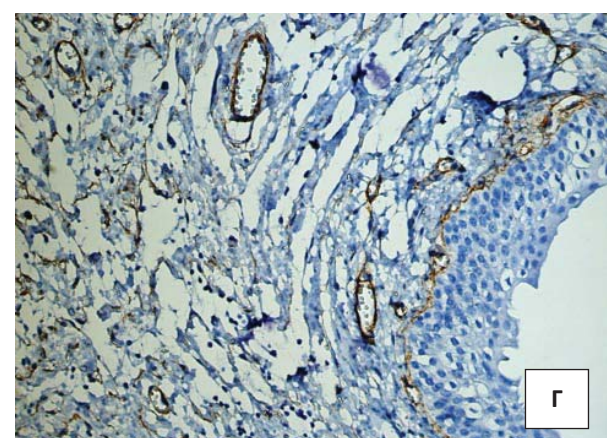
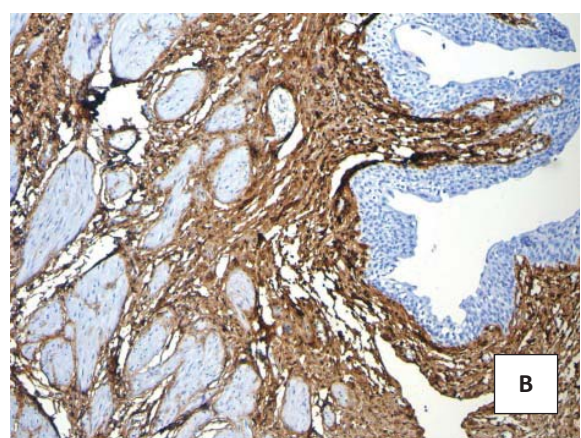
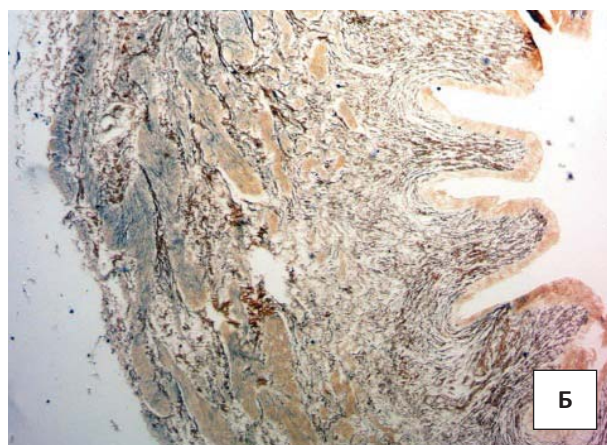
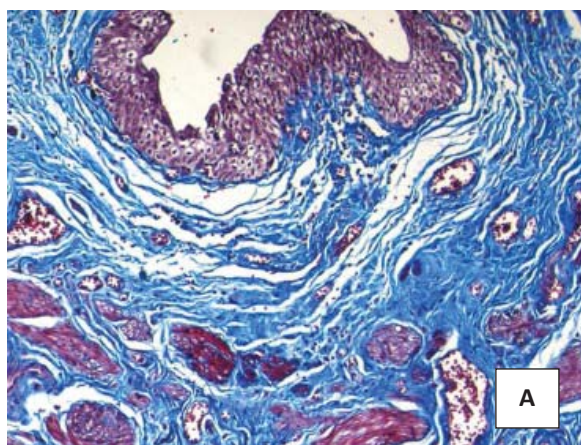


Рисунок 1. Гистологическое исследование мочеточника у ребенка с тяжёлой степенью ДСТ: А – трехцветное окрашивание по Массону. Увеличение $\times 200$; Б – окраска импрегнацией серебром по Фулу. Увеличение $\times 200$; В – ИГХ против Collagen I. Увеличение $\times 200$; Г – ИГХ против Collagen IV. Увеличение $\times 200$

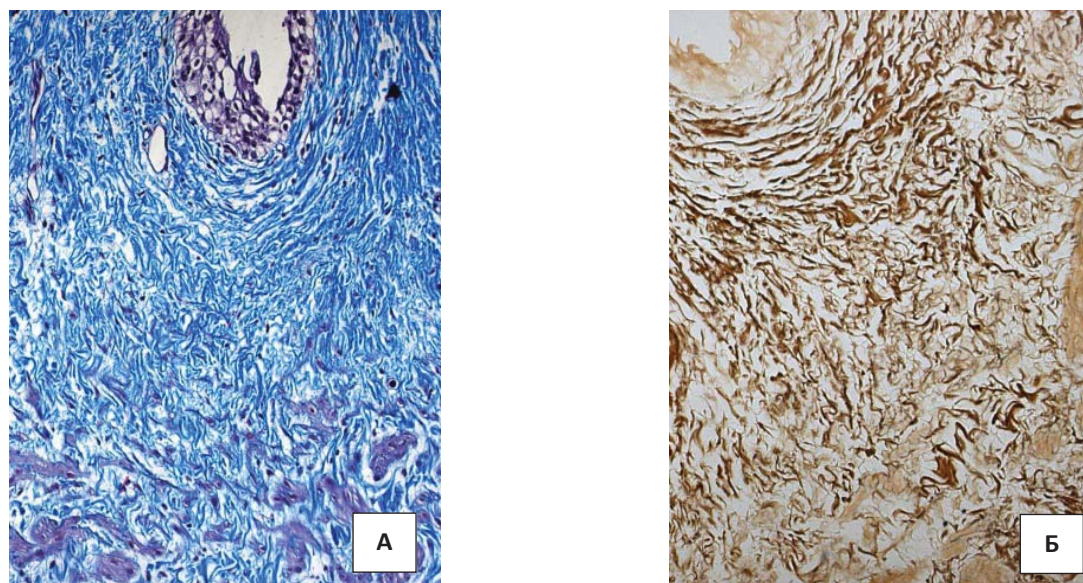


Рисунок 2. Гистологическое исследование стриктуры мочеточника у ребенка с тяжёлой степенью ДСТ: А – трехцветное окрашивание по Массону. Увеличение $\times 400$; Б - окраска импрегнацией серебром по Футу. Увеличение $\times 400$

лось развитие коллагеновых волокон. Коллагеновые волокна утолщены и хаотично расположены (рис. 2). Массивные отложения коллагена выявлялись и периваскулярно. В участках, где мышечные волокна еще сохранены, было видно, как грубые коллагеновые волокна прорастали в мышечные пучки с их деформацией. Значительным изменениям при формировании стриктур подвергался и эластический каркас мочеточника. При этом эластические волокна располагались хаотично и были неравномерно утолщены.

Среди детей с легкой степенью тяжести ДСТ рецидивов и осложнений после оперативного лечения гидронефроза и ПМР не отмечали. Вместе с тем, использование баллонной дилатации катетером с последующим стентированием и учетом степени выраженности ДСТ позволило сократить количество отрицательных результатов (рестеноз ПУС, нарастание степени гидронефроза, ухудшение секреторно-выделительной функции, истончение почечной паренхимы) до 10,0%. Среди 28 детей с выраженными проявлениями ДСТ, оперированных по поводу гидронефроза (операцией Андерсона-Хайнса) отрицательных результатов не наблюдали.

Результаты лечения детей с ПМР, отягощённого ДСТ, также показали, что выздоровление (положительный результат) после эндоколлагенопластики и антирефлюксной пластики по Чумакову-Татаркину отмечали достоверно ($p = 0,001$, $\chi^2 = 22,689$) чаще после открытого оперативного вмешательства. После оперативного лечения 33 детей отмечался 1 рецидив рефлюкса после ан-

тирефлюксной пластики по Чумакову-Татаркину.

ДСТ связана с нарушением синтеза и функционирования белков коллагена и эластина. При этом ДСТ представляет собой полисистемную патологию, в основе которой лежат дефекты синтеза и/или катаболизма компонентов внеклеточного матрикса. В результате неблагоприятных воздействий на плод в период внутриутробного развития на фоне генетической предрасположенности к нарушению нормального эмбриогенеза возникают недифференцированные формы ДСТ у детей АМВС [2, 4, 8].

Таким образом, использование комплексного подхода у детей с АМВС, учитывающего выраженность ДСТ, позволяет не только уменьшить количество послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания, но и наметить пути для дальнейшего развития подходов в лечении данной патологии в детском возрасте.

Выводы:

1. У детей с врожденными АМВС имеется сильная прямая корреляция между степенью выраженности ДСТ и степенью тяжести заболевания. При этом для тяжелых пороков развития характерны симптомы выраженной дисплазии, а для пороков легкой степени – легкие и умеренные проявления синдрома ДСТ ($p = 0,001$, $\chi^2 = 20,985$).
2. При морфологическом исследовании мочеточников с использованием иммуногистохимического анализа у больных с тяжелой

степенью ПМР и гидронефроза на фоне выраженных проявлений ДСТ были обнаружены достоверные изменения строения волокон соединительной ткани по сравнению с пациентами контрольной группы. Вследствие значительной фрагментации и хаотичного расположения волокон коллагенов I и IV типов эластический каркас мочеточника подвергался значительным изменениям

($p = 0,001$, $\chi^2 = 26,796$).

3. Всем пациентам, которым производится хирургическая коррекция АМВС, необходимо обязательное иммуногистохимическое исследование коллагенов I и IV типов.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Добросельский М.В., Чепурной Г.И., Коган М.И., Сизонов В.В. Современные подходы к лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей (обзор литературы). *Медицинский вестник Юга России*. 2014;(1):23-27.
2. Минаев С.В., Тимофеев С.И., Мационис А.Э., Павленко И.В. Морфологическая диагностика проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани в детской хирургической практике. *Медицинский Вестник Северного Кавказа*. 2016;11(2.2):334-338. doi: 10.14300/mnnc.2016.11070
3. Болотов Ю.Н., Минаев С.В., Шляхов П.И., Агапов И.В. Мета-анализ: вероятность атрофии яичка при острых заболеваниях гадатид яичка в детском возрасте. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2013;172(3):64-67.
4. Capuano A, Bucciotti F, Farwell KD, Tippin DB, Mroske C, et al. Diagnostic Exome Sequencing Identifies a Novel Gene, EMILIN1, Associated with Autosomal-Dominant Hereditary Connective Tissue Disease. *Human Mutation*. 2016;37(1):84-97. doi:10.1002/humu.22920
5. Пасечник Д. Г., Коган М. И., Митусова Е. В., Набока Ю. Л., Газзаев З. И. и др. Вызывают ли неклостридиальные анаэробные бактерии острый пиелонефрит при мочеточниковой обструкции? *Медицинский Вестник Северного Кавказа*. 2016;11(2):207-210. doi: 10.14300/mnnc.2016.11038
6. Ягода А. В. *Малые аномалии сердца*. Ставрополь: «СтГМА»; 2005:248.
7. Гетман Н.В., Минаев С.В., Сумкина О.Б., Романеева Н.М. Гистоструктура и гистометрия селезеночной вены в норме и при портальной гипертензии. *Медицинский Вестник Северного Кавказа*. 2014;9(1):58-62. doi: 10.14300/mnnc.2014.09017
8. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ. Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts (PRIVENT) investigators. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *Engl. J. Med.* 2009;29(3):1748-1759.
9. Nagler EV, Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;15(6):CD001532. doi: 10.1002/14651858.CD001532.pub4
10. Tasian GE, Casale P. The robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty: gateway to advanced reconstruction. *Urologic Clinics* 2015;42(1):89-97 doi: 10.1016/j.ucl.2014.09.008
11. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. *Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей*. - СПб.: Элби-СПб; 2009:704.

REFERENCES

1. Dobroselskiy MV, Chepurnoy GI, Kogan MI, Sizonov VV. Current approaches to treatment of vesicoureteral reflux in children (review). *Meditsinskij vestnik Yuga Rossii*. 2014;(1):23-27. (in Russ.)
2. Minaev SV, Timofeev SI, Matsionis AE, Pavlenko IV. Morphological investigation of connective tissue dysplasia in pediatric surgery. *Meditsinskii Vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2016;11(2.2):334-338. (in Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2016.11070
3. Bolotov YuN, Minaev SV, Shlyahov PI, Agapov IV. Meta-analiz: veroyatnost' atrofii yaichka pri ostryyh zabolevaniyah gidatid yaichka v detskom vozraste *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2013;172(3):64-67. (in Russ.)
4. Capuano A, Bucciotti F, Farwell KD, Tippin DB, Mroske C, et al. Diagnostic Exome Sequencing Identifies a Novel Gene, EMILIN1, Associated with Autosomal-Dominant Hereditary Connective Tissue Disease. *Human Mutation*. 2016;37(1):84-97. doi:10.1002/humu.22920
5. Pasechnik DG, Kogan MI, Mitusova EV, Naboka YuL, et al. Do non-clostridial anaerobic bacteria cause of acute pyelonephritis in ureter obstruction? *Meditsinskii Vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2016;11(2):207-210. (in Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2016.11038
6. Yagoda AV, Gladkikh NN. *Malye anomalii serdtsa*. Stavropol: «StGMA»; 2005:248.
7. Getman NV, Minaev SV, Sumkina OB, Romaneeva NM. Histological and histometrical structure of the normal spleen vein and in the patients with portal hypertension *Meditsinskii Vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2014;9(2):58-62. (in Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2014.09017
8. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ. Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts (PRIVENT) investigators. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *Engl. J. Med.* 2009;29(3):1748-1759.
9. Nagler EV, Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;15(6):CD001532. doi: 10.1002/14651858.CD001532.pub4
10. Tasian GE, Casale P. The robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty: gateway to advanced reconstruction. *Urologic Clinics* 2015;42(1):89-97 doi: 10.1016/j.ucl.2014.09.008
11. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Displaziya soedinitel'noj tkani: rukovodstvo dlya vrachej*. SPb.; 2009:704. (in Russ.)
12. Chumakov PI. Vnutripuzynnaya plastika ustia mochetchnika pri ortotopicheskom ureterotsele u detey. *Urologiya*. 2005;3:52-54. (in Russ.)

12. Чумаков П.И. Внутрипузырная пластика устья мочеоточника при ортотопическом уретероцеле у детей. *Урология*. 2005;3:52-54.
13. Dabbs D. *Diagnostic immunohistochemistry*. 3rd ed. Philadelphia; 2010:952.
14. Minaev SV, Obozin VS, Barnash GM, Obedin AN. The influence of enzymes on adhesive processes in the abdominal cavity. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2009;19(6):380-383. doi: 10.1055/s-0029-1241847
13. Dabbs D. *Diagnostic immunohistochemistry*. 3rd ed. Philadelphia, 2010:952.
14. Minaev SV, Obozin VS, Barnash GM, Obedin AN. The influence of enzymes on adhesive processes in the abdominal cavity. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2009;19(6):380-383. doi: 10.1055/s-0029-1241847

Сведения об авторах

Минаев Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0002-8405-6022

Тел.: +7 (962) 450-76-53

e-mail: sminaev@yandex.ru

Павленко Игорь Владимирович, ассистент кафедры поликлинической хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0002-7950-4265

Тел.: +7 (962) 450-75-53

e-mail: igorpavlenko1974@mail.ru

Чумаков Петр Ильич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры поликлинической хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0002-6566-6087

Тел.: +7 (905) 498-31-28

e-mail: p-chumakov@mail.ru

Мационис Александр Эдуардович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией иммуноморфологии ГБУ РО «Патолого-анатомическое бюро».

Information about the author

Professor Sergey Viktorovich Minaev, MD, PhD, Head of Department of Pediatric Surgery. Stavropol State Medical University, Russian Federation.

ORCID iD 0000-0002-8405-6022

Tel.: +7 (962) 450-76-53

e-mail: sminaev@yandex.ru

Igor Vladimirovich Pavlenko, MD, Assistant of Professor of Department of Polyclinic Surgery with a Course of Urology. Stavropol State Medical University, Russian Federation.

ORCID iD 0000-0002-7950-4265

Tel.: +7 (962) 450-75-53

e-mail: igorpavlenko1974@mail.ru

Professor Pyotr Ilich Chumakov, MD, PhD, Professor of Department of Polyclinic Surgery with a Course of Urology. Stavropol State Medical University, Russian Federation.

ORCID iD 0000-0002-6566-6087

Tel.: +7 (905) 498-31-28

e-mail: p-chumakov@mail.ru

Matsionis Aleksandr Eduardovich, MD, Head of Pathologic Bureau, Rostov-on-Don, Russia.

Поступила: 05 сентября 2017

Received: September 05, 2017

Принята к публикации: 25 сентября 2017

Approved for publication: September 25, 2017

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.65-006.6-018-097-074
DOI 10.21886/2308-6424-2017-5-3-30-38
ISSN 2308-6424

Применение иммуногистохимических методов исследования в диагностике рака предстательной железы

С.А. Пульбере¹, И.И. Бабиченко², С.В. Котов¹, Р.И. Гуспанов¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ; Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов» МЗ РФ;
Москва, Россия

Автор для связи: Пульбере Сергей Александрович
Тел.: +7 (926) 581-46-47; e-mail: pulpiv@mail.ru

Введение. Актуальной проблемой современной урологии остается дифференциальная диагностика различных болезней предстательной железы.

Цель исследования. Повышение эффективности дифференциальной диагностики заболеваний предстательной железы.

Материалы и методы. В биоптатах пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и раком предстательной железы (РПЖ) проведено иммуногистохимическое исследование продукции маркера пролиферации Ki-67, матриксной металлопротеиназы-9, ингибитора матриксной металлопротеиназы-TIMP-1 и распределение коллагена IV типа.

Результаты. Выявлена умеренная положительная корреляция между градацией по шкале Глисона и индексом пролиферации клеток по показателю Ki 67 ($rs = 0,674$) и умеренная отрицательная корреляция градации по шкале Глисона с уровнем продукции матриксной металлопротеиназы-9 ($rs = -0,660$). Слабая достоверная отрицательная корреляция установлена между уровнем пролиферативной активности клеток и продукцией опухолевыми клетками MMP-9 ($rs = -0,369$). Выявлено достоверное снижение уровня MMP-9 и TIMP-1 в аденокарциноме различной градации. Инвазивные свойства опухолевых клеток, выражающиеся в разрушении коллагена IV типа базальной мембраны и соединительно-тканной стромы простаты, опосредованы дисбалансом между MMP-9 и белком, блокирующим этот фермент — TIMP-1, продукция которого снижается в аденокарциномах различной градации, по сравнению с ДГПЖ.

Выводы: ДГПЖ характеризуется высокой продукцией MMP 9 типа, разрушающей коллаген базальных мембран и стромы, протеолитическое действие которой блокируется высоким содержанием TIMP-1. В опухолях продукция MMP 9 типа снижена, разрушение коллагена IV происходит на фоне резкого снижения продукции TIMP-1.

Ключевые слова: аденокарцинома предстательной железы, MMP-9, TIMP-1, Ki-67, коллаген IV типа

Для цитирования: Пульбере С.А., Бабиченко И.И., Котов С.В., Гуспанов Р.И. Применение иммуногистохимических методов исследования в диагностике рака предстательной железы. Вестник урологии. 2017;5(3):30-38. DOI:10.21886/2308-6424-2017-5-3-30-38

Application Immunohistochemically Research Methods in the Diagnosis of Prostate Cancer

S.A. Pulbere¹, I.I. Babichenko², S.V. Kotov¹, R.I. Guspanov¹

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov;
Moscow, Russia

²Peoples Friendship University of Russia; Moscow, Russia

Corresponding author: Pulbere Sergey Alexandrovich
Tel.: +7 (926) 581-46-47; e-mail: pulpiv@mail.ru

Introduction. The actual problem of modern urology remains differential diagnostics of various diseases of the prostate gland.

The purpose of the study. Increasing the effectiveness of differential diagnosis of diseases of the prostate.

Materials and methods. In the biopsy specimens of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa), an immunohistochemical study of the production of the Ki-67 proliferation marker, matrix metalloproteinase-9, the matrix metalloproteinase inhibitor TIMP-1, and the distribution of collagen type IV was performed.

Results. A moderate positive correlation was found between Gleason gradation and the cell proliferation index for Ki 67 ($r_s = 0.674$) and a moderate negative correlation of Gleason gradation with the level of production of matrix metalloproteinase-9 ($r_s = -0.660$). A weak significant negative correlation was established between the level of proliferative cell activity and the production of MMP-9 tumor cells ($r_s = -0.369$). A significant decrease in the level of MMP-9 and TIMP-1 in adenocarcinoma of different grades was revealed. The invasive properties of tumor cells, expressed in the destruction of collagen of the IV type of the basal membrane and connective tissue prostatic stroma, are mediated by the imbalance between MMP-9 and the protein blocking this enzyme - TIMP-1, whose production decreases in adenocarcinomas of different grades compared with BPH.

Conclusions: 1. BPH is characterized by high production of MMP-9 type, which destroys the collagen of the basal membranes and stroma, the proteolytic action of which is blocked by the high content of TIMP-1.

Key words: denocarcinoma of the prostate; MMP-9; TIMP-1; Ki-67, IV collagen

For citation: Pulbere S.A., Babichenko I.I., Kotov S.V., Guspanov R.I. Application immunohistochemically research methods in the diagnosis of prostate cancer. Herald Urology. 2017;5(3):30-38. (In Russ.). DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-3-30-38

Введение

Учитывая глобальное постарение населения, в том числе мужского, проблема дифференциальной диагностики и прогноза болезней предстательной железы у мужчин старше 40 лет в ближайшем будущем не утратит своей остроты. Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных заболеваний у мужчин. Как свидетельствуют статистические данные, в 2015 г.

в России РПЖ впервые диагностирован у 38812 пациентов, при этом прирост заболеваемости с 2005 г. составил 135%. В структуре смертности от злокачественных новообразований в 2015 г. в России РПЖ составил 7,6%, с 2005 по 2015 гг. прирост 42% [1]. Диагностическая ценность комплекса рутинных методов обследования пациентов с болезнями предстательной железы в настоящее время преимущественно определяется исследованием уровня простат-специфического антигена (ПСА) и его фракций, ТРУЗИ, пальцевого ректаль-

ного исследования и МРТ, обладающих довольно низкой специфичностью. Количество ложноотрицательных результатов при первичной биопсии простаты достигает 30%. Проводятся многочисленные исследования с внедрением в широкую практику различных методов для выявления данного новообразования на стадии локализованного процесса, однако диагностика поздних стадий и смертность от рака предстательной железы как России, так и в других странах остаются высокими. У многих мужчин изначально диагностируют местно-распространенные (38,5%) и метастатические (23,2%) опухоли [2]. Следовательно, одной из приоритетных задач остается выявление данного новообразования на стадии локализованного процесса.

В настоящее время иммуногистохимические (ИГХ) методы исследования занимают важную роль в дифференциальной диагностике новообразований различной локализации, в том числе и РПЖ. Не вызывает сомнения то обстоятельство, что развитие патологического процесса в предстательной железе носит мультифакторный характер и сопряжено с нарушением и перестройкой большей части внутриклеточных механизмов. Иммуногистохимические методы позволяют увеличить выявляемость РПЖ на стадии локализованного процесса, сократить количество необоснованных повторных биопсий и необходимость повторных госпитализаций. Одним из важных направлений являются исследования, показывающие роль различных факторов роста в развитии и факторов прогрессирования новообразований предстательной железы [3, 4]. Деградация базальной мембраны межклеточного матрикса и различных стромальных элементов, включающих в состав структурные белковые компоненты, определяют инвазию и метастазирование опухоли. Данный механизм опосредован секрецией протеолитических ферментов, таких как матричные металлопротеиназы (ММП) — клеточных энзиматических продуцентов. [5]. В связи с этим, на протяжении нескольких десятилетий повышается интерес к ММП, вовлекающим внеклеточный матрикс в процессы структурно-функционального ремоделирования, чаще всего путем деградации цепей коллагена. Уже идентифицировано около 30 энзимов данного семейства, которые характеризуются наличием общих свойств: разрушают внеклеточный матрикс, секретируются в виде профермента и активируются в результате протеолитического расщепления, проявляют активность в нейтральной среде. Однако для большинства из них до сих пор четко не обозначена их роль. В физиологических условиях

существуют различные биологические механизмы по предотвращению протеолиза тканей, вызванного активацией ММП, такие как секреция клетками стромы тканевых ингибиторов ММП или TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinases). [4, 5, 6].

Ki-67 — это специфический белок, антиген ракового процесса, который является регуляторным. Его появление соответствует вступлению клетки в митоз, что позволяет использовать его в качестве универсального маркера пролиферации при оценке роста злокачественных опухолей, в том числе и РПЖ. Индекс Ki-67, определяемый как отношение количества клеток с интенсивной ядерной реакцией на Ki-67 к общему числу клеток, является независимым показателем прогноза рецидива и выживаемости у больных РПЖ. [7, 8].

На сегодняшний день описаны около 30 типов коллагена, которые кодируются различными генами. Они отличаются друг от друга по аминокислотной последовательности, а также по степени модификации — интенсивности гидроксирования или гликозилирования. Общим для всех коллагенов является присутствие их во внеклеточном матриксе. Коллаген IV является основным компонентом базальной мембраны эпителиальных клеток, встречается в стенке артериальных сосудов и собственном веществе соединительной ткани. Инвазивные свойства опухолевых клеток связаны с разрушением этого важного компонента соединительной ткани [9].

В данном исследовании с использованием иммуногистохимических методов проведен анализ продукции матриксной ММП 9 типа, ингибитора металлопротеиназы TIMP-1, маркера пролиферации Ki-67, и изучение распределения коллагена IV в неизмененных клетках секреторного эпителия при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и атипических клетках аденокарциномы простаты различных градаций по шкале Глисона с целью изучения молекулярных механизмов инвазивного роста рака предстательной железы.

Материалы и методы

Когорта пациентов, включенных в исследования составила 184 мужчин, разделенных на 2 группы, средний возраст $68,2 \pm 2,17$ лет. 65 пациентов с ДГПЖ и 118 пациентов с верифицированным раком предстательной железы различной степени анаплазии.

Для проведения ИГХ исследованию использовались следующие антитела к антигенам челове-

ка: моноклональные мышиные антитела к белку Ki-67 (MM1, Diagnostic Biosystems, 1:200); моноклональные мышиные антитела к коллагену IV (PHM-12, Thermoscientific, 1:100); очищенные антитела кроличьей антисыворотки к матриксной металлопротеиназе-9 (Thermoscientific, 1:400); моноклональные кроличьи антитела к ингибитору TIMP-1 (EPR 1550, 1:100, EPITOMICS).

Распределение коллагена IV в базальной мембране желез предстательной железы и стро-ме оценивали полуколичественным методом в баллах по следующим показателям: 0 — отсутствие коллагена вдоль базальной мембраны и стромы; 1 — наличие тонкой полоски коллагена; 2 — толстая полоска коллагена вдоль базальной мембраны, сравнимая по толщине и интенсивности окрашивания со стенкой сосудов. Продукцию ММП-9 исследовали в различных опухолевых образованиях: ДГПЖ и аденокарциноме простаты различной градации от 2 до 5. Как правило, протеиназа выявляется в цитоплазме опухолевых клеток в виде мелких или крупных гранул, при этом отмечается различная интенсивность окрашивания. Оценку интенсивности ИГХ реакции с ММП-9 проводили в баллах по следующим параметрам: 0 — отсутствие коричневых гранул в цитоплазме клеток, 1 — наличие отдельных мелких гранул в цитоплазме, 2 — распределение в отдельных клетках крупных гранул, 3 — наличие крупных гранул в цитоплазме большинства клеток. Оценку интенсивности ИГХ реакции с ингибитором TIMP-1 проводили по той же бальной шкале, что и ММП-9.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0, с последующим математическим анализом полученных материалов. Корреляционные взаимоотношения между числом Глисона опухоли, ПСА, индексом пролиферации клеток, выраженностью продукции оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r_s).

Результаты и обсуждение

Пропорционально увеличению возраста пациентов в неизмененных эпителиальных клетках предстательной железы увеличивается продукция показателя клеточной пролиферации Ki-67 ($3,24 \pm 0,61$), но различия статистически недостоверны ($p > 0,05$). В биоптатах пациентов с ДГПЖ отдельно расположенные пролиферирующие клетки локализовались только в базальном клеточном слое, пролиферативная активность клеток секреторного клеточного слоя не определялась. В аденокарциномах различных градаций

выявлен широкий спектр пролиферативной активности секреторных железистых клеток (рис. 1а). При исследовании больных с опухолями 2-й и 3-й градации по шкале Глисона выявлена умеренная пролиферативная активность секреторных опухолевых клеток, где ИП Ki-67 составил $5,3 \pm 1,1\%$ и $7,2 \pm 1,4\%$, ($p < 0,05$) соответственно (рис. 1с). Анализ высокоинвазивных аденокарцином простаты 4-й и 5-й градаций показал выраженное увеличение пролиферативной активности атипических клеток (рис. 1е).

В ходе данного исследования коллаген IV типа прослеживался в виде тонкой коричневой полоски различной интенсивности вдоль базальной мембраны железистых клеток. Коллаген IV мелких артериол соединительно-тканной стромы, как правило, окрашивает стенку сосудов в интенсивный коричневый цвет. В соединительно-тканной строме ДГПЖ определяются толстые коричневые полоски коллагена IV, распределяющиеся вдоль базальной мембраны желез (интенсивность — 2 балла). Большое количество коллагена выявляется и в соединительно-тканной строме простаты (рис. 1б). В соединительно-тканной строме аденокарциномы предстательной железы 2-й градации по шкале Глисона интенсивность окраски менее выражена по сравнению с ДГПЖ и соответствует 1 баллу, однако тонкие волокна коллагена окружают отдельные клеточные элементы (рис. 1д). С увеличением числа Глисона более 3-й градации коллагеновые волокна вокруг опухолевых клеток полностью исчезают, что является достоверным критерием разграничения доброкачественных и злокачественных опухолей предстательной железы ($p < 0,05$) (рис. 1ф).

В железистых клетках при ДГПЖ в большом количестве определяются различные по строению и размеру гранулы ММП-9 (интенсивность — 3 балла) (рис. 2а). При изучении биоптатов аденокарциномы предстательной железы выявлено снижение интенсивности ИГХ окрашивания ММП-9. Сравнение показателей продукции ММП-9 при ДГПЖ и аденокарциноме различных градаций выявило следующую закономерность: оказалось, что продукция этого протеолитического фермента выше в тканях доброкачественных новообразований, где не наблюдается протеолитическая деструкция коллагена базальной мембраны, в отличие от аденокарциномы, характеризующейся инфильтративным ростом и разрушением базальной мембраны опухолевых желез. Вместе с тем, в полуколичественных исследованиях выявлено, что продукция ММП-9 в секреторных опухолевых клетках снижается по мере возрастания градации аденокарциномы,

при этом в аденокарциномах 2-й и 3-й градаций уровень продукции этого фермента достоверно в 2 раза превышает этот показатель в аденокарциномах 4-й и 5-й градаций. Не выявлено достоверных различий в продукции ММП-9 между аденокарциномами 2-й и 3-й градаций, а также между 4-й и 5-й градаций (рис. 2с и 2е).

Для дальнейшего изучения механизмов инвазии аденокарциномы, были предприняты аналогичные исследования продукции в опухолевых клетках белка, ингибирующего активность ММП-9 в клетках TIMP-1. При аналогичном исследовании продукции TIMP-1 в различных опухолевых образованиях предстательной железы от ДГПЖ до аденокарциномы различной градации в подавляющем большинстве исследуемого гистологического материала, кроме описанных выше патологических состояний железистого эпителия, отмечены отдельные неизменные железистые структуры, которые послужили контролем для последующих ИГХ исследований. В железистых клетках при ДГПЖ выраженная ИГХ реакция: в секреторных клетках крупных желез, в большом количестве определяются крупные, средние и мелкие гранулы TIMP-1, отмечается интенсивная окраска желез (интенсивность 3 балла) (рис. 2b).

При оценке распределения TIMP-1 в аденокарциноме различной градации от -2 до -5 во всех случаях интенсивность окрашивания оказалась ниже, чем при ДГПЖ, и составила на фоне неизменных желез 0 или 1 балл (рис. 2d и 2f).

По мере увеличения градации по шкале Глисона и повышения пролиферативной активности секреторных клеток аденокарциномы простаты, происходит снижение выработки матриксной ММП-9. При этом инвазивные свойства опухолевых клеток, выражающиеся в разрушении коллагена IV — белка базальной мембраны и соединительнотканной стромы простаты, можно объяснить нарушением баланса между ММП-9 и TIMP-1 — белком, блокирующим этот фермент, продукция которого существенно снижается в аденокарциномах различной градации. Обнаружено, что уровень продукции TIMP-1 снижается в опухолях по мере нарастания в них анапластических изменений, при этом в аденокарциномах всех градаций его уровень более чем в 3 раза меньше, чем в клетках при ДГПЖ либо в неизменных железах. Кроме того, не выявлено достоверных различий в уровне продукции TIMP-1 между аденокарциномами различных градаций.

Полученные данные свидетельствуют, что

продукция матриксной металлопротеиназы 9 типа в аденокарциномах значительно снижена, и разрушение коллагена IV базальной мембраны железистых структур и стромы происходит за счет прогрессивного (до интенсивности в $0,8 \pm 0,4$ балла по мере нарастания анапластических изменений) снижения выработки ингибитора матриксных металлопротеиназ TIMP-1 ($p \leq 0,05$). Низкой продукцией ингибитора TIMP-1 в аденокарциномах можно объяснить и инвазивные свойства этих опухолей.

В ходе исследования выявлена положительная корреляционная связь между градацией по шкале Глисона и индексом пролиферации клеток по показателю Ki 67 ($r_s = 0,674$) и отрицательная корреляционная связь этой градации с уровнем продукции ММП-9 ($r_s = -0,660$). Достоверная отрицательная корреляция существует между уровнем пролиферативной активности клеток и продукцией секреторными опухолевыми клетками ММП-9 ($r_s = -0,369$). Отсутствие корреляционной взаимосвязи между продукцией TIMP-1 и другими клиническими, морфологическими и ИГХ показателями свидетельствует о том, что уровень этого белка в секреторных клетках аденокарциномы снижен.

Проведенное исследование показало значение таких методов иммуногистохимических исследований, как исследование пролиферативной активности белка Ki-67; распределения коллагеновых волокон вокруг клеток; уровня продукции ММП 9 типа и ингибитора TIMP-1 для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований предстательной железы. Доброкачественная гиперплазия характеризуется высокой продукцией ММП 9 типа, разрушающей коллаген базальных мембран и стромы, протеолитическое действие которой блокируется высоким содержанием ингибитора TIMP-1. В опухолях продукция ММП 9 типа снижена, разрушение коллагена IV базальной мембраны железистых структур происходит на фоне резкого снижения продукции ингибитора металлопротеиназы TIMP-1. При отсутствии гистологических изменений в предстательной железе, характерных для опухолевого роста, необходимо дополнительное определение пролиферативной активности белка Ki-67; распределения коллагеновых волокон вокруг клеток; уровня продукции ММП-9 типа и ингибитора TIMP-1, что позволит улучшить выявление опухолей предстательной железы на стадии локализованного процесса и сократить количество необоснованных повторных биопсий.

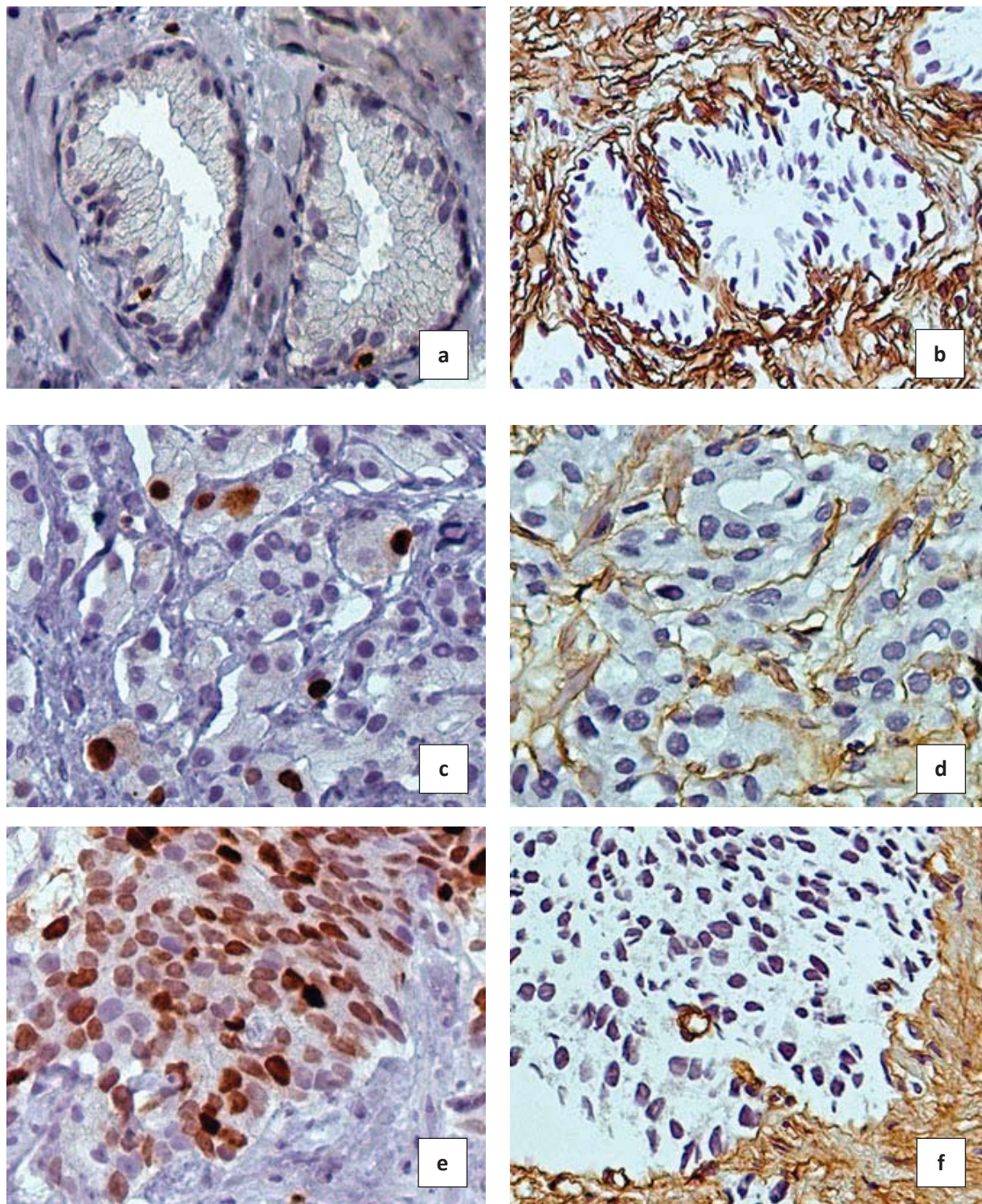


Рисунок 1. ИГХ реакция в биоптатах пациентов с ДГПЖ (а, б) и аденокарциномой простаты Глисон 2(с, d) и 4(е, f) с антителами к белку Ki 67 (а, с, е) и коллагену IV типа (b, d, f).
Окраска: ДАБ-гематоксилин (x400)

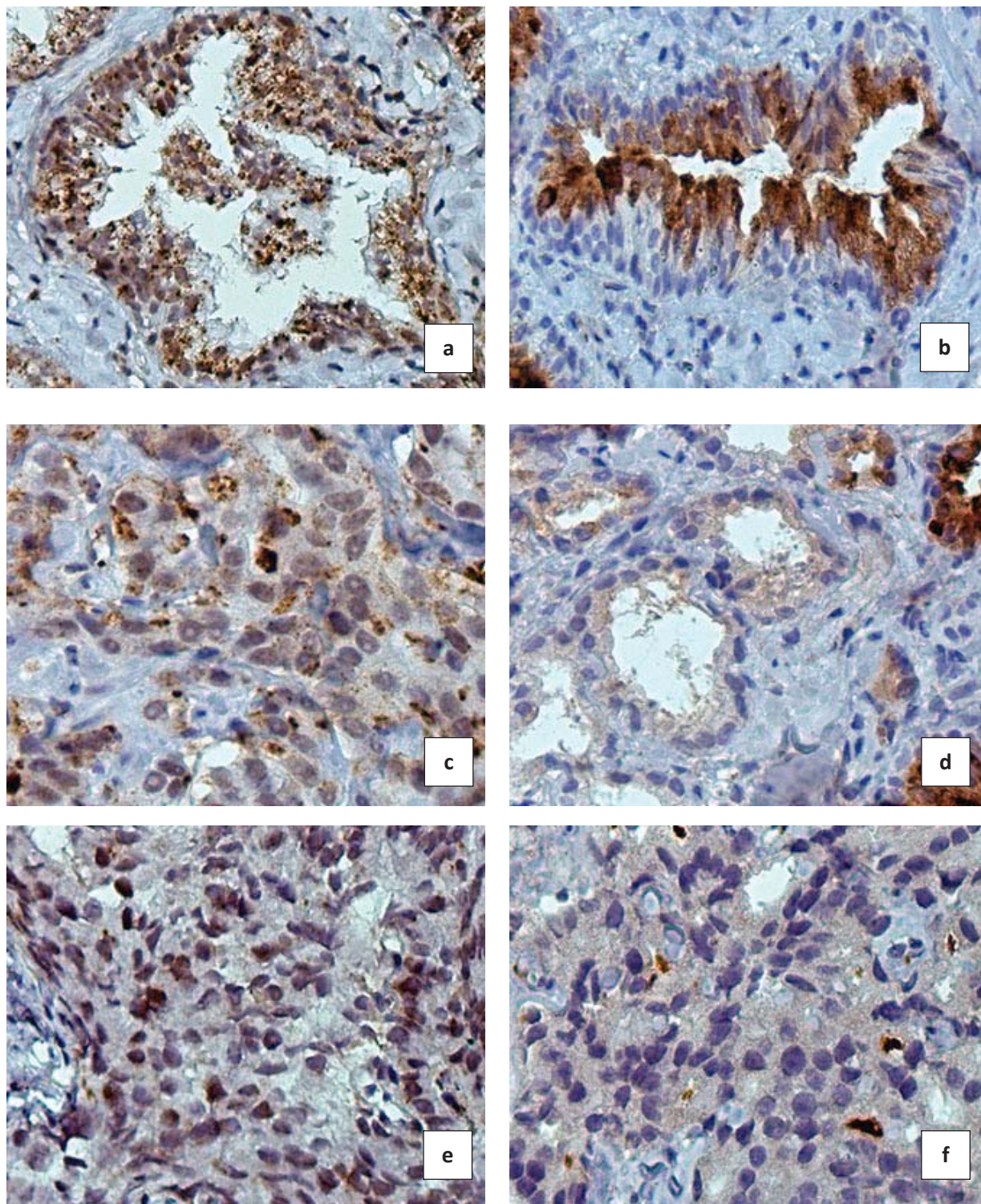


Рисунок 2. ИГХ реакция в биоптате пациентов с ДГПЖ (а, б) и аденокарциномой простаты Глисон 2 (с, d) и 4 (е, f) с антителами к белку ММР-9 (а, с, е) и ТИМР-1 (b, d, f).
Окраска ДАБ-гематоксилин (х400)

Выводы

В рамках проведенного исследования доказана диагностическая и прогностическая ценность

ИГХ маркеров, таких как определение пролиферативной активности белка Ki-67; распределения коллагеновых волокон вокруг клеток; уровня продукции ММП 9 типа и ингибитора ТИМР-1.

Полученные результаты открывают перспективы дальнейших исследований в этой области, среди которых оценка диагностической ценности других маркеров болезней предстательной железы, выявление взаимосвязи ИГМ маркеров и эффек-

тивности лечения различных болезней предстательной железы.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна АД, Старинского ВВ, Петровой ГВ. 2017; 11-15.
2. Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е., Амосов А.В. Рак простаты и HIFU-терапия. *Урология*. 2007;(6):32-38.
3. Кушлинский Н.Е. Молекулярные и клеточные маркеры пролиферации, дифференцировки, метастазирования и неоангиогенеза при раке предстательной железы. *Избранные главы гериатрической урологии*. Ньюдиамед. 2000; 227-273.
4. Березин А.Е. Регуляторы активности матриксных металлопротеиназ как новые биологические маркеры кардиоваскулярного ремоделирования: обзор литературы. *Український медичний часопис*. 2011;(1):36-43.
5. Brehmer B, Biesterfeld S, Jakse G. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and -9) and their inhibitors (TIMP-1 and -2) in prostate cancer tissue. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2003;6:217-222. doi:10.1038/sj.pcan.4500657
6. Gouyer V, Conti M, Devos P, Zerimech F, Copin MC et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is an independent predictor of prognosis in patients with non-small cell lung carcinoma who undergo resection with curative intent. *Cancer*. 2005;(103):1676-1684. doi:10.1002/cncr.20965
7. Rubio J, Ramos D, Lopez-Guerrero JA, Iborra I, Collado A, et al. Immunohistochemical expression of ki-67 antigen, cox-2 and bax/bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens. *Eur. Urol*. 2005;48(5):745-751. doi:10.1016/j.eururo.2005.06.014
8. Авдошин В.П., Бабиченко И.И., Котельникова Е.В. Прогностическое значение экспрессии иммуногистохимических маркеров Ki 67, MMP 9 и коллагена IV у больных папиллярным уротелиальным раком мочевого пузыря. *Онкоурология*. 2011;(3):66-70.
9. Schnoor M. Production of type VI collagen by human macrophages: a new dimension in macrophage functional heterogeneity. *J Immunol*. 2008;(180):5707-19. doi:10.4049/jimmunol.180.8.5707

REFERENCES

1. *Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)*. Ed. Caprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. 2017;11-15. (in Russ.)
2. Alyaev YG, Krupinov G.E, Amosov AB. Prostate cancer and HIFU therapy. *Urology*. 2007;(6):32-38. (in Russ.)
3. Kushlinsky NE. *Molecular and cellular markers of proliferation, differentiation, metastasis and neoangiogenesis in prostate cancer. Selected chapters of geriatric urology*. Newmediamed. 2000; 227-273. (in Russ.)
4. Berezin AE. Regulators of the activity of matrix metalloproteinases as new biological markers of cardiovascular remodeling: a review of the literature. *Ukrainian medical journal*. 2011;(1):36-43. (in Russ.)
5. Brehmer B, Biesterfeld S, Jakse G. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and -9) and their inhibitors (TIMP-1 and -2) in prostate cancer tissue. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2003;6:217-222. doi:10.1038/sj.pcan.4500657
6. Gouyer V, Conti M, Devos P, Zerimech F, Copin MC, Crème E, Wurtz A, Porte H, Huet G. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is an independent predictor of prognosis in patients with non-small cell lung carcinoma who undergo resection with curative intent. *Cancer*. 2005;(103):1676-1684. doi:10.1002/cncr.20965
7. Rubio J, Ramos D, López-Guerrero JA, Iborra I, Collado A, Solsona E, Almenar S, Llombart-Bosch A. Immunohistochemical expression of ki-67 antigen, cox-2 and bax/bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens. *Eur. Urol*. 2005;48(5):745-751. doi:10.1016/j.eururo.2005.06.014
8. Avdoshin VP, Babichenko AI, Kotelnikova EV. Prognostic value of the expression of immunohistochemical markers Ki 67, MMP 9 and collagen IV in patients with papillary urothelial cancer of the bladder. *Oncourology*. 2011;(3):66-70. (in Russ.)
9. Schnoor M. Production of type VI collagen by human macrophages: a new dimension in macrophage functional heterogeneity. *J Immunol*. 2008;(180):5707-19. doi:10.4049/jimmunol.180.8.5707

Сведения об авторах

Пульбере Сергей Александрович, доктор медицинских наук, доцент кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

ORCID iD 0000-0001-7727-4032

Тел.: +7 (926) 581-46-47

e-mail: pulpiv@mail.ru

Information about the author

Pulbere Sergey Alexandrovich, doctor of medical sciences, Associate Professor of the Department of Urology and Andrology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Ministry of Health of the Russian Federation.

ORCID iD 0000-0001-7727-4032

Tel.: +7 (926) 581-46-47

e-mail: pulpiv@mail.ru

Бабиченко Игорь Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов» МЗ РФ.

ORCID iD 0000-0001-5512-6813

Тел.: +7 (916) 719-68-22

e-mail: babichenko@list.ru

Котов Сергей Владиславович, доктор медицинских наук, и.о. заведующего кафедрой урологии и андрологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

ORCID iD 0000-0001-5440-1983

Тел.: +7 (965) 439-48-39

e-mail: urokotov@mail.ru

Гуспанов Ренат Ивлатуллаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

ORCID iD 0000-0003-2321-6237

Тел.: +7 (916) 635-13-50

e-mail: doctorren@mail.ru

Babichenko Igor Ivanovich, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Pathological Anatomy Peoples' Friendship University of Russia Ministry of Health of the Russian Federation.

ORCID iD 0000-0001-5512-6813

Tel.: +7 (916) 719-68-22

e-mail: babichenko@list.ru

Kotov Sergey Vladislavovich, Doctor of Medical Sciences, acting. Head of the Department of Urology and Andrology Russian National Research Medical University named N.I. Pirogov Ministry of Health of the Russian Federation.

ORCID iD 0000-0001-5440-1983

Tel.: +7 (965) 439-48-39

e-mail: urokotov@mail.ru

Guspanov Renat Ivlatullaevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Urology and Andrology, Russian National Medical Research University named after N.I. Pirogov Ministry of Health of the Russian Federation.

ORCID iD 0000-0003-2321-6237

Tel.: +7 (916) 635-13-50

e-mail: doctorren@mail.ru

Поступила: 21 августа 2017

Received: August 21, 2017

Принята к публикации: 18 сентября 2017

Approved for publication: September 18, 2017

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616-003.7-089.879

DOI 10.21886/2308-6424-2017-5-3-39-48

ISSN 2308-6424

Эффективность и безопасность дистанционной ударно-волновой литотрипсии простых лоханочных камней

А.В. Хасигов¹, М.А. Хажоков², А.В. Ильяш³, В.П. Глухов³,
Ю.Л. Набока³, И.А. Гудима³

¹ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
МЗ РФ; Владикавказ, Россия

²ГБУЗ РА «Адыгейская республиканская клиническая больница»;
Майкоп, Россия

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
МЗ РФ; Ростов-на-Дону, Россия

Автор для связи: Хасигов Алан Владимирович
Тел: +7 (928) 863-51-03; e-mail: alan_hasigov@mail.ru

Введение. Применение дистанционной литотрипсии (ДЛТ) позволило улучшить результаты лечения пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ), снизить количество осложнений, оптимизировать ближайшие и отдаленные результаты терапии, однако ее успех зависит от исходного размера и формы камня.

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность и безопасность электромагнитной ДЛТ простых лоханочных камней с учетом их размеров.

Материалы и методы. В исследование включены 110 пациентов с простыми лоханочными камнями, подвергнутых электромагнитной ДЛТ. Первую группу составили 75 пациентов с камнями ≤ 15 мм в диаметре, вторую – 35 пациентов с камнями > 15 мм.

Результаты. Полное разрушение камней размерами ≤ 15 мм в 74,7% случаев происходит за 1-2 сеанса дробления, а через 3 месяца резидуальные фрагменты определяются только в 4% наблюдений. Освобождение чашечно-лоханочной системы от камней размерами > 15 мм осуществляется существенно медленнее, всем больным требуется более 1 сеанса дробления. Через 3 месяца после ДЛТ резидуальные камни отмечены у 17,2% пациентов. Частота и тяжесть болевого синдрома, а также активация мочевой инфекции не связаны с размером камней. Макрогематурия, почечные гематомы и повышение уровня креатинина крови в сравнении с исходным чаще встречаются у пациентов с камнями размерами > 15 мм.

Выводы. Электромагнитная ДЛТ является эффективным и безопасным методом монотерапии больных с простыми лоханочными конкрементами. Клиническая эффективность ДЛТ при камнях ≤ 15 мм к 3 месяцу мониторинга достигает 96,0%, а при камнях > 15 мм – 82,8 % (p<0,05). Уровень и тяжесть осложнений выше при камнях лоханки > 15 мм в сравнении с камнями, имеющими диаметр < 15 мм (p<0,05).

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; дистанционная литотрипсия; эффективность лечения; осложнения

Для цитирования: Хасигов А.В., Хажоков М.А., Ильяш А.В., Глухов В.П., Набока Ю.Л., Гудима И.А. Эффективность и безопасность дистанционной ударно-волновой литотрипсии простых лоханочных камней. Вестник урологии. 2017;5(3):39-48. DOI:10.21886/2308-6424-2017-5-3-39-48

Effectiveness and safety of extracorporeal shockwave lithotripsy for uncomplicated pelvic concrements

A.V. Khasigov¹, M.A. Khazhokov², A.V. Ilyash³, V.P. Glukhov³,
Y.L. Naboka³, I.A. Gudima³

¹North Ossetian State Medical Academy; Vladikavkaz, Russia

²Adygei Republican Clinical Hospital; Maikop, Russia

³Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Khasigov Alan Vladimirovich
Tel.: +7 (928) 863-51-03; e-mail: alan_hasigov@mail.ru

Introduction. Extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL) allowed to improve the treatment results for patients suffering from the kidney stone disease (KSD), decrease the number of complications, optimize the nearest and distant therapy results; however, its success depends on the initial size and shape of the stone.

Purpose of the study. To examine the clinical effectiveness and safety of electromagnetic ESWL used on simple renal calculi taking their sizes into account.

Materials and methods. The survey included 110 patients with simple renal calculi who passed electromagnetic ESWL procedures. The first group consisted of 75 patients with calculi ≤ 15 mm in diameter, the second group included 35 patients with stones > 15 mm.

Results. Complete disintegration of stones ≤ 15 mm was accomplished in 74,7% of cases in 1-2 lithotripsy sessions, and after 3 months residual fragments were found in 4% of cases only. Elimination of stones > 15 mm from the renal collecting system takes considerably longer, all patients require more than 1 lithotripsy session. In 3 months following the ESWL residual stones were found in 17,2% of analysed cases. Stone sizes had no bearing on the pain syndrome frequency and severity as well as activation of urinary infection. Macrohematuria, renal haematomas, and an increase of blood creatinine level compared with the original value were more frequent in patients with stones > 15 mm.

Conclusions. Electromagnetic ESWL is an efficient and safe method for monotherapy of patients with uncomplicated pelvic concrements. Clinical ESWL effectiveness for stones ≤ 15 mm by the 3rd month of monitoring reaches 96,0%, for stones > 15 mm it is 82,8% ($p < 0,05$). The level and severity of complications is higher in case of pelvic stones > 15 mm compared with the stones < 15 mm in diameter ($p < 0,05$).

Key words: urolithiasis; extracorporeal shockwave lithotripsy; treatment effectiveness; complications

For citation: Khasigov A.V., Khazhokov M.A., Ilyash A.V., Glukhov V.P., Naboka Y.L., Gudima I.A. Effectiveness and safety of extracorporeal shockwave lithotripsy for uncomplicated pelvic concrements. Herald Urology. 2017;5(3):39-48. (In Russ.). DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-3-39-48

Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает 3-е место в мире по распространенности среди урологических заболеваний, уступая по частоте только инфекциям мочевых путей и патологии предстательной железы [1-3].

Выбор метода разрушения и удаления конкрементов остается на сегодняшний день пред-

метом дискуссии. До начала 1990-х гг. открытая хирургия являлась преобладающим методом лечения МКБ. Однако за последние два десятилетия после широкого внедрения в клиническую практику дистанционной литотрипсии (ДЛТ) и эндоскопических методов лечения показания к оперативному лечению МКБ существенно изменились [4-7].

Традиционно ДЛТ считается малоинвазивным и высокоэффективным методом лечения

Таблица 1. Симптомы заболевания

Симптомы	Число пациентов	%
Почечная колика	74	67,3
Постоянные тупые боли в поясничной области на стороне поражения	26	23,6
Периодически возникающие тупые боли в поясничной области на стороне поражения	8	7,3
Макрогематурия	9	8,2
Гипертермия $\geq 37,5^{\circ}$	5	4,5
Бессимптомное течение	2	1,8

МКБ [5-11]. Однако доказано, что в процессе ДЛТ ударная волна не только разрушает камень, но и оказывает повреждающее действие на почечную ткань в виде ее отека, разрывов венул и кровоизлияний, повреждения клеточных мембран и тд. [12-15]. Также известно, что эффективность ДЛТ зависит от исходного размера и формы камня.

Критериями оценки результатов ДЛТ камней почек любой локализации считают: 1) полное разрушение камня после первого или повторных сеансов литотрипсии до фрагментов размерами не более 3-4 мм; 2) частичное разрушение камня, если последний был разрушен до фрагментов более 4 мм; 3) камень разрушить не удалось, несмотря на выполнение нескольких сеансов ДЛТ [16-18]. Одновременно результаты ДЛТ оценивают и по наличию послеоперационных осложнений, ведущим из которых является активация инфекции верхних мочевых путей и макрогематурия [19-22].

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и безопасность электромагнитной ДЛТ простых лоханочных камней с учетом их размеров.

Материалы и методы

В основу исследования положены результаты обследования и лечения 110 больных с простыми почечными (лоханочными) камнями, прошедших сеансы ДЛТ в период 2014-2016 гг. Средний возраст пациентов составил $50,1 \pm 1,3$ (19–84) лет. Из них: 61 (55,5%) – женского пола, средний возраст $50,2 \pm 1,2$ (от 19 до 84 лет), 49 (44,5%) – мужского пола, средний возраст $50,1 \pm 1,4$ (от 23 до 82 лет).

Преобладающим (67,3%) симптомом была острая боль на стороне поражения, а в 30,9% случаев отмечена боль тупого характера от интермиттирующей до постоянной (табл. 1).

При картине обструктивного пиелонефрита пациентам в 60% случаев выполняли стентиро-

вание, а в 40% случаев мужчинам при наличии гиперплазии предстательной железы объемом более 100см³ устанавливали чрескожную пункционную нефростому. В последующем при купировании инфекционного процесса больным выполняли ДЛТ в эту же госпитализацию.

Длительность заболевания на момент обращения в клинику варьировалась от одного дня до 20 и более лет (табл. 2). При этом учитывали временной интервал от момента появления первого симптома нефролитиаза. Каждый пятый пациент страдал МКБ более пяти лет, что позволяет говорить о длительном хроническом течении заболевания. В 82,8% случаев нефролитиаз был выявлен нами впервые, а 17,2% пациентов имели рецидивный характер течения нефролитиаза. В 2,7% случаев поражение являлось двухсторонним.

Чаще (62,8%) ДЛТ проводили при размере почечных конкрементов от 6 до 15 мм в диаметре (табл. 3).

При крупных почечных конкрементах (> 15 мм) в дооперационном периоде выполнялась МСКТ почек. Наличие крупных камней почек, плотность которых превышала 1000 НУ, являлось основанием для отказа от ДЛТ и выбора одного из малоинвазивных методов эндохирургического лечения. Данные пациенты не вошли в настоящее клиническое исследование.

Все больные перед ДЛТ обследованы по общепринятому плану диагностических мероприятий.

При обработке данных использовали статистические методы. Из элементов описательной статистики вычисляли: среднее арифметическое значение (M), стандартную ошибку среднего (m), число наблюдений (n) – для количественных признаков; доли и проценты пациентов с тем или иным показателем – для качественных признаков. Статистическую значимость различий между количественными показателями сравни-

Таблица 2. Длительность заболевания

Длительность заболевания	Число пациентов	%
до 1 года	71	64,4
2-5 лет	17	15,5
6-10 лет	7	6,4
11-20 лет	9	8,2
более 20 лет	6	5,5
Всего:	110	100

Таблица 3. Размеры конкрементов

Размер конкрементов	Число пациентов	%
4-5 мм.	7	6,2
6-10 мм.	45	39,8
11 – 15 мм.	26	23,0
16 – 20 мм.	23	20,3
≥ 21 мм.	12	10,7
Всего:	113	100

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов

Клинические характеристики	Пациенты	
	1 группа (n=75)	2 группа (n=35)
Средний возраст, годы	49,4±1,2	53,6±1,4
Пол м/ж, кол-во пациентов (%)	33/42 (44,0%/56,0%)	16/19 (45,7%/54,3%)
Наличие мочевиной инфекции, кол-во пациентов (%)	43 (57,3%)	21(60,0%)
Гидронефроз/каликоектазия, кол-во пациентов (%)	27 (36,0%)	19 (54,3%)*
Наличие мочеточникового стента или нефростомического дренажа, кол-во пациентов (%)	17 (22,7%)	11 (31,4%)*

Примечание. Здесь и в аналогичных таблицах * - $p < 0,05$

ваемых величин оценивали с использованием t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни, доли качественных показателей в выборках сравнивали с помощью критерия χ^2 МакНемера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для изучения связи исследуемых признаков в зависимости от их природы использовали параметрический корреляционный анализ Пирсона (r) а также непараметрические методы корреляционного анализа Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

ДЛТ выполняли на литотрипторе «Dornier Compact Sigma-9000» (Германия).

Для оценки эффективности и безопасности ДЛТ простых лоханочных камней больные были распределены на две группы: 1 группа – 75 пациентов имели камни размером ≤ 15 мм; 2 группа – 35 пациентов имели камни размером > 15 мм.

Достоверные различия в группах отсутствовали по возрасту, гендерному признаку, наличию

Таблица 5. Сравнительная характеристика параметров ДЛТ

ДЛТ	Пациенты	
	1 группа (n=75)	2 группа (n=35)
Количество сеансов	1,6±0,2	2,7±0,3*
Количество импульсов	1650±325	2850±220*
Мощность генератора	14,1±0,9	15,92±1,5*

Таблица 6. Характеристика результатов ДЛТ

Результаты ДЛТ	Пациенты	
	1 группа (n=75)	2 группа (n=35)
Полное разрушение камня после 1 сеанса ДЛТ, кол-во пациентов (%)	28 (37,3%)	0
Полное разрушение камня после 2 сеансов ДЛТ, кол-во пациентов (%)	28 (37,3%)	8 (22,9%)
Полное разрушение камня после 3 сеансов ДЛТ, кол-во пациентов (%)	-	11(31,4%)
Полное очищение ЧЛС через 1 месяц после ДЛТ, кол-во пациентов (%)	12 (16,0%)	6 (17,1)
Полное очищение ЧЛС через 3 месяца после ДЛТ, кол-во пациентов (%)	4 (5,4%)	4 (11,4%)
Наличие резидуальных конкрементов через 3 месяца после ДЛТ, кол-во пациентов (%):	3 (4,0%)	6 (17,2)
лоханка -	2	2
нижняя группа чашечек -	1	2
средняя группа чашечек -	-	1
верхняя группа чашечек -	-	1

инфекции мочевых путей ($p>0,05$). Вместе с тем, совершенно логично доминирование гидронефроза во 2-ой группе над 1-й, а также необходимость более частой установки дренажей при этом (табл. 4).

В ходе исследования было выявлено, что для разрушения камней > 15 мм требуется достоверно большее количество импульсов (2850 ± 220 vs 1650 ± 325), а также использование большей мощности генератора. По понятным причинам потребовалось и большее количество сеансов ДЛТ больным 2-й группы ($2,7\pm 0,3$ vs $1,6\pm 0,2$) в сравнении с 1-й группой. Причем различия между группами носят высокодостоверный характер ($p<0,01$) (табл. 5).

Безусловно, важнейшим результатом ДЛТ камня является его полное разрушение, определяемое через сутки проведения процедуры. В серии наших исследований (табл. 6) оказалось, что только у 37,3% больных с «малыми» камнями

был зафиксирован эффект разрушения, во 2 группе ни у одного из больных разрушение камня не достигнуто.

При втором сеансе ДЛТ еще у 37,3% пациентов первой группы отмечена деструкция камня и только у каждого пятого пациента (22,9%) с «большими» камнями. Третий сеанс не потребовался ни одному больному первой группы и оказался необходимым 31,4% пациентов второй группы. Таким образом, общее количество позитивных сеансов ДЛТ в 1 группе составило 74,6%, а во второй группе – 54,3%. Больным первой группы было проведено 122 сеанса, а второй – 97 сеансов ДЛТ при том, что количество больных во второй группе более чем в 2 раза меньше. Таким образом, у больных вторых групп было выполнено 219 сеансов ДЛТ. Среднее количество ДЛТ за одну госпитализацию составило 2,0 сеанса. Временной интервал между сеансами в среднем равнялся $4,1\pm 0,5$ дня.

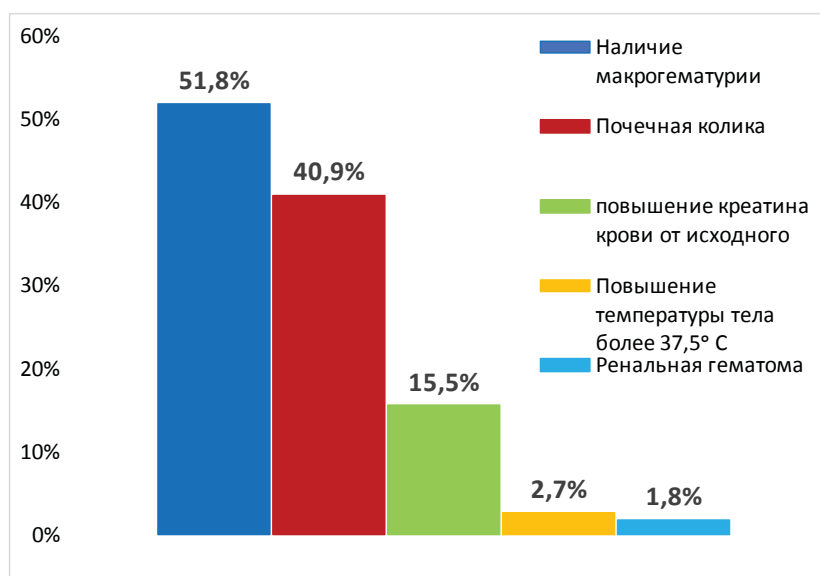


Рисунок. Структура послеоперационных осложнений

Важно отметить, что у 75 (68,2%) пациентов конкременты отошли самостоятельно еще во время госпитализации. Оставшиеся же 35 (31,8%) больных покинули стационар с резидуальными конкрементами. Причем к моменту выписки 25,3% больных первой группы и 45,7% – второй группы имели признаки фрагментации конкрементов.

Результаты контрольного исследования через 1 месяц после ДЛТ показали, что к этому сроку добавилось еще 16,0% больных с полным очищением, практически равный показатель был достигнут и во второй группе. К 3 месяцу в каждую из групп добавлялись пациенты с полным очищением.

Однако к 3 месяцу после ДЛТ 4,0% и 17,2% первой и второй групп соответственно имели

резидуальные камни. Причем, у больных второй группы они чаще располагались в чашках почки. Тем не менее, важно подчеркнуть, что эффективность ДЛТ у пациентов первой группы составила 96,0%, а во 2-й – 82,8%, что можно расценивать как достаточно высокий результат в сравнении с публикациями крупных отечественных и зарубежных центров литотрипсии.

Весьма важна оценка процедуры ДЛТ с точки зрения её безопасности. В структуре послеоперационных осложнений преобладали такие симптомы, как боль, вызванная уретеральной обструкцией, макрогематурия, реже отмечались гипертермия, озноб, гиперкреатинемия, почечные гематомы (рис.)

Межгрупповой анализ послеоперационных осложнений показал, что частота и тяжесть боле-

Таблица 7. Послеоперационные осложнения в группах

Структура осложнений	I группа (n=75)	II группа (n=35)
Болевой синдром, требующий введения наркотических анальгетиков > 12 часов, % случаев	5,3%	8,6%
Болевой синдром, требующий введения ненаркотических анальгетиков > 48 часов, % случаев	13,3%	14,3%
Продолжительность макрогематурии > 48 часов, % случаев	4,0%	31,4%*
Повышение креатинина крови от исходного, % случаев	13,3%	20,0%*
Активация мочевой инфекции, % случаев	2,7%	2,9%
Почечная гематома, % случаев.	0	5,7%*

вого синдрома, требующего введения как наркотических, так и ненаркотических анальгетиков, а также с активация мочевой инфекции не зависят от размера конкрементов. Макрогематурия, почечные гематомы и повышение уровня креатинина крови в сравнении с исходным чаще встречаются у пациентов с камнями размерами > 15 мм ($p < 0,05$) (табл. 7).

В исследовании не отмечена взаимосвязь послеоперационной гипертермии от уровня лейкоцитов как в крови, так и в моче, при этом выявлена прямая зависимость между послеоперационным увеличением уровня сывороточного креатинина и количеством лейкоцитов в крови ($r=0,48$; $p<0,01$).

Заключение

Таким образом, основанная на применении электромагнитных волн ДЛТ является эффективным и безопасным методом монотерапии больных с простыми лоханочными конкрементами. Наши результаты показывают, что применение ДЛТ при такого рода камнях позволяет добиться их дезинтеграции и полного отхождения за одну госпитализацию в 68,2% наблюдений, а клиническая эффективность электромагнитной ДЛТ простых лоханочных камней достоверно связана с их размерами: при камнях ≤ 15 мм к 3 месяцу мониторинга она достигает 96,0%, а при камнях >15 мм – 82,8 %. Полное разрушение камня при его размерах ≤ 15 мм происходит в $\frac{3}{4}$ случаев за

1-2 сеанса ДЛТ, а резидуальные фрагменты определяются через 3 месяца только в 4% наблюдений. Напротив, эффективность ДЛТ крупных лоханочных камней > 15 мм достоверно ниже: всем больным требуется более 1 сеанса дробления. Освобождение чашечно-лоханочной системы от камней происходит существенно медленнее, а через 3 месяца в 17,2% случаев имеют место резидуальные камни, что требует применения еще сеансов ДЛТ либо перехода на эндоскопическую хирургию. Также доказано, что уровень и тяжесть осложнений ДЛТ выше при камнях лоханки >15 мм в сравнении с камнями, имеющими диаметр < 15 мм.

Выводы

ДЛТ простых лоханочных камней размером ≤ 15 мм может быть рекомендована как первая линия лечения с высокой клинической эффективностью, а ДЛТ простых лоханочных камней размером > 15 мм и плотностью до 1000 НУ отличается медленной дезинтеграцией камня, длительным периодом освобождения мочевых путей от камней, высокой частотой резидуальных конкрементов, в связи с чем может рассматриваться как одна из опций при выборе способа лечения.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Seitz C, Fajkovic H. Epidemiological gender-specific aspects in urolithiasis. *World J Urol.* 2013;31(5):1087-92. doi: 10.1007/s00345-013-1140-1
- Константинова О.В., Шадеркина В.А. Эпидемиологическая оценка мочекаменной болезни в амбулаторной урологической практике. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2015;1:11-14.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронепрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012гг.) по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2014;2:4-13.
- Коган М.И., Хасигов А.В., Белоусов И.И., Боташев М.И. Эффективность эндоскопической хирургии и дистанционной литотрипсии коралловидного нефролитиаза: монотерапия и комбинированная терапия. *Современные проблемы науки и образования.* 2012;3:11.
- Доступно по: <http://www.science-education.ru/103-6093> Ссылка активна на 05.06.2017.
- Хасигов А.В., Хажоков М.А., Белоусов И.И., Коган М.И. Дистанционная литотрипсия или перкутанная нефро-

REFERENCES

- Seitz C, Fajkovic H. Epidemiological gender-specific aspects in urolithiasis. *World J Urol.* 2013;31(5):1087-92. doi: 10.1007/s00345-013-1140-1
- Konstantinova OV, Shaderkina VA. Epidemiological evaluation of the urolithiasis in outpatient practice. *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2015;1:11-14. (In Russ.)
- Apolikhin OI, Sivkov AV, Moskaleva NG, Solntseva TV, Komarova VA. Analysis of the uronephrological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002-2012) according to the official statistics. *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2014;2:4-13. (In Russ.)
- Kogan MI, Khasigov AV, Belousov II, Botashev MI. The efficacy of endoscopy and shock-wave lithotripsy in staghorn nephrolithiasis: monotherapy and combined therapy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2012;3:11. (In Russ.)
- Available at: <http://www.science-education.ru/103-6093> Accessed June 05, 2017.
- Khasigov AV, Khajokov MA, Belousov II, Kogan MI. Shock-wave lithotripsy or percutaneous nephrolithotomy in

- литотомия крупных и коралловидных камней: технические особенности и осложнения. *Уральский медицинский журнал*. 2013;4(109):95-100.
- Donaldson JF, Lardas M, Scrimgeour D, Stewart F, MacLennan S et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. *Eur Urol*. 2015;67(4):612-6. doi: 10.1016/j.eururo.2014.09.054
 - Gokce MI, Tokatli Z, Suer E, Hajiyev P, Akinci A et al. Comparison of shock wave lithotripsy (SWL) and retrograde intrarenal surgery (RIRS) for treatment of stone disease in horseshoe kidney patients. *Int Braz J Urol*. 2016;42(1):96-100. doi: 10.1590/S1677-5538
 - Elmansy HE, Lingeman JE. Recent advances in lithotripsy technology and treatment strategies: A systematic review update. *Int J Surg*. 2016;36(Pt D):676-680. doi: 10.1016/j.ijso.2016.11.097
 - May PC, Bailey MR, Harper JD. Ultrasonic propulsion of kidney stones. *Curr Opin Urol*. 2016;26(3):264-70. doi: 10.1097/MOU.0000000000000276
 - Pereira-Arias JG, Gamarra-Quintanilla M, Urdaneta-Salegui LF, Mora-Christian JA, Sánchez-Vazquez A et al. Current status of extracorporeal shock wave lithotripsy in urinary lithiasis. *Arch Esp Urol*. 2017;70(2):263-287
 - Lawler AC, Ghiraldi EM, Tong C, Friedlander JI. Extracorporeal Shock Wave Therapy: Current Perspectives and Future Directions. *Curr Urol Rep*. 2017;18(4):25. doi: 10.1007/s11934-017-0672-0
 - Росоловский А.Н., Чехонацкая М.Л., Захарова Н.Б., Березинцев О.Л., Емельянова Н.В. Динамическая оценка состояния почечной паренхимы у больных после дистанционной ударно-волновой литотрипсии камней почек. *Вестник урологии*. 2014;(2):3-14.
 - Clark DL, Connors BA, Evan AP, Handa RK, Gao S. Effect of shock wave number on renal oxidative stress and inflammation. *BJU Int*. 2011;107(2):318-22. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09311.x
 - Lee FC, Hsi RS, Sorensen MD, Paun M, Dunmire B, Liu Z, Bailey M, Harper JD. Renal Vasoconstriction Occurs Early During Shockwave Lithotripsy in Humans. *J Endourol*. 2015 Dec;29(12):1392-5. doi: 10.1089/end.2015.0315
 - May PC, Kreider W, Maxwell AD, Wang YN, Cunitz BW et al. Detection and Evaluation of Renal Injury in Burst Wave Lithotripsy Using Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging. *J Endourol*. 2017;31(8):786-792. doi: 10.1089/end.2017.0202
 - Türk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol*. 2016;69(3):475-82. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.041
 - Zheng C, Yang H, Luo J, Xiong B, Wang H, Jiang Q. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus retrograde intrarenal surgery for treatment for renal stones 1-2 cm: a meta-analysis. *Urolithiasis*. 2015;43(6):549-56. doi: 10.1007/s00240-015-0799-8
 - Rajaian S, Kumar S, Gopalakrishnan G, Chacko NK, Devasia A, Kekre NS. Outcome of shock wave lithotripsy as monotherapy for large solitary renal stones (>2 cm in size) without stenting. *Indian J Urol*. 2010;26(3):359-63. doi: 10.4103/0970-1591.70568
 - Бешлиев Д.А. Осложнения дистанционной ударно-волновой литотрипсии по поводу уролитиаза, их ле-
 - large and staghorn stones: technical features and complications. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2013;4(109):95-100. (In Russ.)
 - Donaldson JF, Lardas M, Scrimgeour D, Stewart F, MacLennan S et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. *Eur Urol*. 2015;67(4):612-6. doi: 10.1016/j.eururo.2014.09.054
 - Gokce MI, Tokatli Z, Suer E, Hajiyev P, Akinci A et al. Comparison of shock wave lithotripsy (SWL) and retrograde intrarenal surgery (RIRS) for treatment of stone disease in horseshoe kidney patients. *Int Braz J Urol*. 2016;42(1):96-100. doi: 10.1590/S1677-5538
 - Elmansy HE, Lingeman JE. Recent advances in lithotripsy technology and treatment strategies: A systematic review update. *Int J Surg*. 2016;36(Pt D):676-680. doi: 10.1016/j.ijso.2016.11.097
 - May PC, Bailey MR, Harper JD. Ultrasonic propulsion of kidney stones. *Curr Opin Urol*. 2016;26(3):264-70. doi: 10.1097/MOU.0000000000000276
 - Pereira-Arias JG, Gamarra-Quintanilla M, Urdaneta-Salegui LF, Mora-Christian JA, Sánchez-Vazquez A, Astobieta-Odrizola A, Ibarluzea-González G. Current status of extracorporeal shock wave lithotripsy in urinary lithiasis. *Arch Esp Urol*. 2017;70(2):263-287
 - Lawler AC, Ghiraldi EM, Tong C, Friedlander JI. Extracorporeal Shock Wave Therapy: Current Perspectives and Future Directions. *Curr Urol Rep*. 2017;18(4):25. doi: 10.1007/s11934-017-0672-0
 - Rosolovsky AN, Chekhonatskaya ML, Zakharova NB, Berezinets OL, Emelyanova NV. Dynamic evaluation condition of renal parenchyma in patients after external shock wave lithotripsy of kidney stones. *Herald Urology*. 2014;(2):3-14. (In Russ.)
 - Clark DL, Connors BA, Evan AP, Handa RK, Gao S. Effect of shock wave number on renal oxidative stress and inflammation. *BJU Int*. 2011;107(2):318-22. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09311.x
 - Lee FC, Hsi RS, Sorensen MD, Paun M, Dunmire B, Liu Z, Bailey M, Harper JD. Renal Vasoconstriction Occurs Early During Shockwave Lithotripsy in Humans. *J Endourol*. 2015 Dec;29(12):1392-5. doi: 10.1089/end.2015.0315
 - May PC, Kreider W, Maxwell AD, Wang YN, Cunitz BW et al. Detection and Evaluation of Renal Injury in Burst Wave Lithotripsy Using Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging. *J Endourol*. 2017;31(8):786-792. doi: 10.1089/end.2017.0202
 - Türk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol*. 2016;69(3):475-82. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.041
 - Zheng C, Yang H, Luo J, Xiong B, Wang H, Jiang Q. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus retrograde intrarenal surgery for treatment for renal stones 1-2 cm: a meta-analysis. *Urolithiasis*. 2015;43(6):549-56. doi: 10.1007/s00240-015-0799-8
 - Rajaian S, Kumar S, Gopalakrishnan G, Chacko NK, Devasia A, Kekre NS. Outcome of shock wave lithotripsy as monotherapy for large solitary renal stones (>2 cm in size) without stenting. *Indian J Urol*. 2010;26(3):359-63. doi: 10.4103/0970-1591.70568
 - Beshliev DA. Oslozhneniya distantsionnoy udarnovolnovoy litotripsii po povodu urolitiaza, ikh lechenie i

- чение и профилактика. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2011;7(S2):13-22.
21. Sohn DW, Kim SW, Hong CG, Yoon BI, Ha US, Cho YH. Risk factors of infectious complication after ureteroscopic procedures of the upper urinary tract. *J Infect Chemother*. 2013;19(6):1102-8. doi: 10.1007/s10156-013-0632-7
22. Набока Ю.Л., Хасигов А.В., Хажоков М.А., Ильяш А.В., Зозуля А.В. и соавт. Микробиота мочи и антибиотикопрофилактика при дистанционной литотрипсии простых лоханочных камней. *Вестник урологии*. 2016;4:24-37.
23. Martov A, Gravas S, Etemadian M, Unsal A, Barusso G et al. Postoperative infection rates in patients with a negative baseline urine culture undergoing ureteroscopic stone removal: a matched case-control analysis on antibiotic prophylaxis from the CROES URS global study. *J Endourol*. 2015;29(2):171-80. doi: 10.1089/end.2014.0470
- profilaktika. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2011;7(S2):13-22. (In Russ.)
21. Sohn DW, Kim SW, Hong CG, Yoon BI, Ha US, Cho YH. Risk factors of infectious complication after ureteroscopic procedures of the upper urinary tract. *J Infect Chemother*. 2013;19(6):1102-8. doi: 10.1007/s10156-013-0632-7
22. Naboka YL, Hasigov AV, Hazhokov MA, Ilyash AV, Zozulya AV, Gudima IA, Perepechai VA. Microbiota urine and antibiotic prophylaxis for lithotripsy simple junction stones. *Herald Urology*. 2016;(4):24-37. (In Russ.)
23. Martov A, Gravas S, Etemadian M, Unsal A, Barusso G et al. Postoperative infection rates in patients with a negative baseline urine culture undergoing ureteroscopic stone removal: a matched case-control analysis on antibiotic prophylaxis from the CROES URS global study. *J Endourol*. 2015;29(2):171-80. doi: 10.1089/end.2014.0470

Сведения об авторах

Хасигов Алан Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0003-1103-4532

Тел.: +7 (928) 863-51-03

e-mail: alan_hasigov@mail.ru

Хажоков Мурат Аскарбиевич, кандидат медицинских наук, заведующий кабинетом дистанционной литотрипсии ГБУЗ РА «Адыгейская республиканская клиническая больница».

ORCID iD 0000-0002-3674-7830

Тел.: +7 (928) 669-30-40

e-mail: murat600@yandex.ru

Ильяш Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, врач уролог консультативно-поликлинического отделения ФГБОУ ВО «Ростовский государственный университет» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0001-8433-8567

Тел.: +7 (928) 103-23-33

e-mail: annailyash@yandex.ru

Глухов Владимир Павлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный университет» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0002-8486-9357

Тел/факс: +7 (863) 201-44-48

e-mail: gluhovladimir@rambler.ru

Набока Юлия Лазаревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0002-4808-7024

Information about the author

Alan Vladimirovich Khasigov, MD, Head of the Radiology, Radiotherapy, and Oncology Department of the North Ossetian State Medical Academy, Russian Ministry of Public Health.

ORCID iD 0000-0003-1103-4532

Tel.: +7 (928) 863-51-03

e-mail: alan_hasigov@mail.ru

Murat Askarbievich Khazhokov, Cand.Med.Sc., Head of the ESWL Laboratory at the Adygei Republican Clinical Hospital.

ORCID iD 0000-0002-3674-7830

Tel.: +7 (928) 669-30-40

e-mail: murat600@yandex.ru

Anna Vladimirovna Ilyash, Cand.Med.Sc., Urologist at the Consulting and Outpatient Department of the Rostov State Medical University.

ORCID iD 0000-0001-8433-8567

Tel.: +7 (928) 103-23-33

e-mail: annailyash@yandex.ru

Vladimir Pavlovich Glukhov, Cand.Med.Sc., Associate Professor at the Department of Urology and Human Reproductive Health with Pediatric Urology and Andrology Course of the Rostov State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-8486-9357

Тел/факс: +7 (863) 201-44-48

e-mail: gluhovladimir@rambler.ru

Yulia Lasarevna Naboka, MD, Professor, Head of the Microbiology and Virology Department No. 1 at the Rostov State Medical University, Russian Ministry of Public Health.

ORCID iD 0000-0002-4808-7024

Tel.: +7 (863) 250-41-29

e-mail: nagu22@mail.ru

Irina Aleksandrovna Gudima, Cand.Med.Sc., Assistant Professor of the Microbiology and Virology

Тел.: +7 (863) 250-41-29
e-mail: nagu22@mail.ru

Гудима Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Тел.: +7 (863) 250-41-29
e-mail: nagu22@mail.ru

Department No. 1 at the Rostov State Medical University, Russian Ministry of Public Health.

Тел.: +7 (863) 250-41-29
e-mail: nagu22@mail.ru

Поступила: 08 июня 2017

Received: June 08, 2017

Принята к публикации: 03 июля 2017

Approved for publication: July 03, 2017

© С.Ю. Боровец, С.В. Москвин, 2017
УДК 615.849.19-616.697
DOI10.21886/2308-6424-2017-5-3-49-61
ISSN 2308-6424

Методики лазерной терапии при мужском бесплодии

С.Ю. Боровец¹, С.В. Москвин²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ; Санкт-Петербург, Россия
²Научно-исследовательский центр «Матрикс»; Москва, Россия

Автор для связи: Москвин Сергей Владимирович
Тел.: +7 (916) 987-909-95; e-mail: 7652612@mail.ru

Мужское бесплодие представляет собой многофакторный синдром, включающий широкий спектр нарушений, симптом множества различных патологических состояний, затрагивающих как половую, так и другие системы организма: эндокринную, нервную, кровеносную, иммунную.

Лазерная терапия — метод современной физиотерапии, при котором воздействие осуществляется низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ). Лазерная терапия достаточно активно используется во всех областях современной медицины благодаря высокой эффективности, простоте применения, отсутствию противопоказаний и побочных эффектов.

Проанализированы результаты клинических исследований по теме статьи, предложены различные варианты методик лазерной терапии: местно, ректально, лазерная акупунктура, внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК), на проекцию различных органов, паравертебрально и др.

Ключевые слова: мужское бесплодие, репродукция, урология, лазерная терапия, низкоинтенсивное лазерное излучение

Для цитирования: Боровец С.Ю., Москвин С.В. Методики лазерной терапии при мужском бесплодии. Вестник урологии. 2017;5(3):49-61. DOI:10.21886/2308-6424-2017-5-3-49-61

Laser Therapy Techniques for the Treatment of Male Infertility

S.Yu. Borovets¹, S.V. Moskvina²

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

²Research Center «Matrix»; Moscow, Russia

For correspondence: Moskvina Sergey Vladimirovich
Tel.: +7 (916) 987-909-95; e-mail: 7652612@mail.ru

Male infertility is a multifactorial syndrome, which includes a wide range of disorders. It is a symptom of many different pathological conditions affecting both the reproductive and other body systems: endocrine, nervous, blood-vascular, and immune systems.

Low level laser therapy is a method of modern physiotherapy, in which the impact is carried out by low-intensity laser illumination (LILI). It is widely used in all areas of modern medicine, due to its high efficiency, simplicity of use, the absence of contraindications and side effects.

The results of clinical studies on the subject of the article were analyzed, various variants of low level laser therapy techniques were suggested: locally, rectally, laser acupuncture, ILBI (intravenous laser blood illumination), on the projection of various organs, paravertebrally and etc.

Keywords: male infertility; reproduction; urology; low level laser therapy; low-intensity laser illumination

For citation: Borovets S.Yu., Moskvina S.V. Laser therapy techniques for the treatment of male infertility. Herald Urology. 2017;5(3):49-61. (In Russ.). DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-2-49-61

Введение

Мужское бесплодие представляет собой многофакторный синдром, включающий широкий спектр нарушений. Это симптом множества различных патологических состояний, затрагивающих как половую, так и другие системы организма, а именно эндокринную, нервную, кровеносную, иммунную [1-3]. Согласно рекомендациям ВОЗ (2000) [4] выделяют 16 основных нозологий, каждая из которых, в свою очередь, включает до нескольких десятков конкретных патогенетических факторов, 4 из 16 диагнозов являются описательными, без указания на истинную причину: идиопатическая олиго-, астено-, терато- и азооспермия.

Сексуально активная пара, не предохраняющаяся в течение года и не имеющая детей, по данным ВОЗ, расценивается как бесплодная. В течение первого года около 25 % супружеских пар не достигают беременности. Из них 15 % обращаются за медицинской помощью, а менее 5 % так и не добиваются успеха. В половине случаев бесплодие пары обусловлено нарушением фертильности мужчины. Причинами мужского бесплодия могут быть врождённые и приобретённые anomalies половых органов, инфекции мочеполовой системы, повышение температуры мошонки (варикоцеле), эндокринные нарушения, генетические anomalies и иммунологические факторы [5].

Данные об основных причинах мужского бесплодия крайне противоречивы. В таблице 1 представлены диапазоны распределения по публикациям разных авторов за последние 10 лет при значительной выборке (тысячи чел.).

Вполне уверенно можно говорить о том, что ведущими факторами, которые оказывают наибольшее влияние на мужскую фертильность, являются последствия урогенитальных инфекций, в том числе вирусные [6-8], и связанные с этим нарушения иммунной системы, патологии яичек и предстательной железы (варикоцеле, эпидидимоорхит, простатит) [9-13], а также эндокринные

нарушения [14, 15]. Хронический неспецифический простатит (ХНП) по разным данным вызывает инфертильность в 52–76% случаев [16-19].

Таблица 1. Основные причины мужского бесплодия по обобщённым данным различных источников

Причины бесплодия	Случаев, %
Сексуальные дисфункции	1,7-2,4
Урогенитальные инфекции	6,6-32
Врождённые anomalies развития (гермофродитизм, крипторхизм и др.)	2,1-11,2
Действие неблагоприятных внешних факторов	2,6-7
Варикоцеле, простатит	12,3-27,4
Эндокринные нарушения	0,6-10,1
Иммунологический фактор	3,1-17,5
Другие нарушения	3-8,5
Идиопатические нарушения качества спермы	30-75,1

При этом, несмотря на активные споры и обсуждения темы наличия/отсутствия «полноценной» диагностики, факт идиопатических нарушений качества спермы в более чем половине случаев мужского бесплодия, не вызывает сомнений. Следовательно, именно неспецифические методы лечения, направленные на «общее оздоровление», запускающие механизмы саногенеза, восстановление нарушенного гомеостаза и нормального физиологического регулирования, в первую очередь должны рассматриваться клиницистами как базовые.

К сожалению, этиотропное и патогенетическое лечение, дающее хорошие результаты, в большинстве случаев неприменимы по причине невозможности однозначного установления специфической причины возникновения заболевания и недостаточности знаний в части механизмов развития болезни.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что практически ни в одном обзоре литературы и ни в одной монографии, посвящённых мужскому бесплодию, нет упоминания о физиотерапевтических методах лечения. Тем не менее, лазерная терапия, активно развивающаяся в последние годы, не только не имеет противопоказаний и побочных эффектов, но обладает ярко выраженными протекторными свойствами [20] и, самое главное, демонстрирует высочайшую эффективность лечения во многих областях медицины, в том числе, в акушерстве и гинекологии [21], андрологии и урологии [22-24], рекомендуется как составная часть комплексного решения проблемы бесплодия [10], т. е. успешно применяется именно теми специалистами, которые так или иначе сталкиваются с этим вопросом.

Во многих случаях бездетный брак является проблемой именно семейной пары [10], но вполне очевидно, что для изучения взаимодействия сторон необходимо максимально подробно разобраться в соответствующих нарушениях, присущих каждому полу, а также обосновать возможность использования лазерной терапии. Поэтому в данной статье рассматривается только мужское бесплодие, но с перспективой изучения также возможного влияния низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) на женскую фертильность, в том числе в рамках решения некоторых вопросов, возникающих при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО).

Понимание биомодулирующих процессов, происходящих в результате поглощения НИЛИ и лежащих в основе методологии лазерной терапии (ЛТ), позволили обосновать многие методики (а также оптимизировать уже известные) в разных областях медицины. Первичный механизм биомодулирующего действия НИЛИ заключается в ответной реакции организма на неспецифическое, т.е. не связанное с конкретными акцепторами, поглощение лазерного света в различных клетках, в результате чего инициируется кратковременное повышение концентрации ионов кальция в цитозоле, распространение волн повышенной концентрации Ca^{2+} как в клетках, так и в различных биотканях. Затем развивается ответная реакция организма (вторичные механизмы), которые начинаются с активации Ca^{2+} -зависимых процессов [25, 26].

Клинические исследования

Необходимо заметить, что если экспериментальные работы по изучению влияния НИЛИ в различных моделях *in vitro* и *in vivo*, так или иначе связанных с бесплодием, в основном, за-

рубежных авторов (в обзоре эти работы не рассматриваются), то клинические исследования выполнены почти исключительно российскими учёными. Более того, в России уже имеется весьма значительный практический опыт использования лазерной терапии для этих целей.

В одной из зарубежных клинических работ проводились освещение яичек мужчин с олигозооспермией в возрасте от 29 до 43 лет красным непрерывным (633 нм, 12,5 мВт) и импульсным ИК НИЛИ (904 нм, матрица из 5 лазерных диодов, импульсная мощность 12 Вт, частота 800 Гц) по 4 мин, дважды в неделю, всего 10 сеансов. Либидо повысилось у 15 из 20 пациентов на фоне существенного улучшения качества спермы (повышение их подвижности и общего числа, снижение числа аномальных) [27].

Многие исследователи обращают внимание на то, что воздействие именно импульсным ИК НИЛИ с трансректальной доставкой энергии лазерного света предпочтительнее при лечении больных хроническим неспецифическим простатитом (ХНП). Варьирование частотой в зависимости от активности воспалительного процесса в предстательной железе позволяет индивидуализировать терапию больных ХНП и добиваться лучшей результативности. ЛТ в комплексе с другими видами лечения характеризуется более эффективным и быстрым купированием основных симптомов ХНП, уменьшением частоты осложнений, усиливается и потенцируется действие базовой терапии за счёт генерализации эффекта и комплексного ответа всех систем гомеостаза. Иммунокорректирующее действие НИЛИ обусловлено стимуляцией лейкопоеза, в том числе Т-лимфоцитов, что способствует быстрой элиминации возбудителей урогенитальной инфекции. При этом количество больных с олигозооспермией после лечебного курса снижается более чем в 2 раза, а с астенозооспермией почти в 4 раза [28-32]. Кроме того, лазерное воздействие оказывает дезагрегационное действие на сперму, аналогичное гипокоагуляционному влиянию НИЛИ на кровь, что в результате улучшает оплодотворяющие свойства семенной жидкости [9].

В другой работе использовался лазерный терапевтический аппарат «Матрикс-Уролог» с двумя лазерными излучателями инфракрасного диапазона (длина волны 890 нм, импульсная мощность до 10 Вт, частота повторения импульсов от 80 до 3000 Гц). По методике, основанной на опыте применения лазеротерапии других исследователей, всем больным проводилось ежедневное биполярное лазерное освещение яичек в боковой и продольной проекциях в течение 10 дней. Такое воздействие в виде монотерапии

при варикоцеле повышает концентрацию активно-подвижных форм сперматозоидов с 25% до 37%, количество морфологически нормальных форм с 27% до 39%. При идиопатическом бесплодии применение локальной лазеротерапии вызывает повышение подвижности сперматозоидов с 19% до 34% и увеличение количества морфологически нормальных форм сперматозоидов с 13 % до 23 % [33-36].

Эти данные подтверждаются результатами исследований, где воздействие проводилось по аналогичной методике (аппарат «Матрикс»), и авторы рекомендуют обязательно освечивать сперматозоиды НИЛИ перед ЭКО [37,38]. Подобные рекомендации можно встретить и в других работах [39].

Клинико-экспериментальные исследования свидетельствуют о стимулирующем влиянии НИЛИ в отношении усиления кинетических возможностей сперматозоидов и функционально-метаболического статуса нейтрофилов эякулята у пациентов с хламидийной инфекцией, что может быть использовано при соответствующих клинических условиях [40-42, 39].

Мужчинам репродуктивного возраста, состоящих в браке в течение 1 года и более, а также с симптомами простатитов, везикулитов, эпидидимоорхитов следует обязательно проводить клинико-микробиологическое обследование для исключения скрытых урогенитальных инфекций (хламидия, трихомонада, микопlasма гениталиум, уреаплазма, вирус простого герпеса и др.), передающихся половым путём, до начала лечения, включая всех половых партнёров. Лазерная терапия больных с простатитами и везикулитами устраняет инфильтративно-экссудативные изменения в предстательной железе, а назначение зависит от стадии воспалительного процесса в предстательной железе. Проведение ЛТ позволяет улучшить отток воспалённого секрета из желез предстательной железы, повысить местный иммунитет, ликвидировать болевой и дизурический симптомы, улучшить репродуктивную и копулятивную функции [43].

Поскольку не вызывает сомнения прямая связь между наличием эпидидимоорхита и бесплодием, а также эффективность лазерной терапии при лечении этой категории пациентов [44-47], то включение её в комплекс восстановления фертильности мужчин крайне желателен.

Достоверно большую терапевтическую эффективность и стойкость позитивных результатов в лечении инфертильных мужчин с хроническими воспалительными заболеваниями органов репродукции имеет местное воздействие ИК НИЛИ на поля в проекции половых желез (91,7

%), а также использование лазерной акупунктуры (85,2 %) по сравнению с традиционной медикаментозной терапией (76,8 %). Местное воздействие позволяет увеличить число активно подвижных форм сперматозоидов в эякуляте на 45-50 %, снимая воспалительный процесс и восстанавливая микроциркуляцию в половых железах. Лазерная акупунктура (Пат. 2185211 RU) [48] дополнительно увеличивает концентрацию и уменьшает число патологических форм сперматозоидов в эякуляте на 10-15 %, улучшая эндокринную регуляцию сперматогенеза. При этом достаточный терапевтический эффект достигается уже после выполнения 5 процедур. Дополнительный курс ЛТ проводится через 6-9 мес. после основного курса [49-52].

А.Б. Ихаев (2013) [53] применил сочетано-комбинированный метод лазерной терапии больных хроническим неспецифическим простатитом с инфертильностью при сильной и сильно-средней половой конституции. Проводится вибромагнитолазерный массаж (ВМЛМ) предстательной железы [54] ректальной насадкой ВМЛГ10 к лазерному терапевтическому аппарату «Матрикс-Уролог» (длина волны 635 нм) через день, экспозиция 5 мин, частота модуляции лазерного излучения 10 Гц, на курс 15 процедур. Больным при олигоастенотератозооспермии I-II ст. с длительностью ХНП до 5 лет и возрастом до 40 лет дополнительно назначается сочетанная ЛТ по методике локального лазерного отрицательного давления (ЛЛОД) [55,56] в течение 12 мин, через день. Под влиянием сочетано-комбинированной ЛТ алгический синдром купируется у 75 %, дизурический – у 61 %, эректильной дисфункции – у 54 %, астено-невротический – у 59,4 % пациентов. Нормализуются размеры предстательной железы – у 80 %, гипофизарно-надпочечниково-тестикулярная система – у 65% больных хроническим простатитом с инфертильностью. Опыт клинического применения предложенного метода ЛТ течение 12 мес. показал, что после окончания лечебного курса беременность наступила у 67,5 % супружеских пар [53].

Высокая эффективность также показана методики внутривенного лазерного освечивания крови (ВЛОК) при лечении больных ХНП с нарушениями фертильности. Аппарат «Матрикс-ВЛОК», длина волны 635 нм, мощность 1,5-2 мВт на выходе КИВЛ-01, на курс 10 сеансов по 10 мин. Больным, 15 (37,5 %) которых относились к сильной, 14 (35 %) – к средней и 11 (27,5 %) – к слабой половой конституции, также проводился массаж предстательной железы, ежедневно (на курс 15 процедур). После терапевтического курса концентрация сперматозоидов в 1 мл в среднем состави-

ла $25,4 \pm 2,1$ млн, подвижность сперматозоидов – $57,3 \pm 3,1$ %, патологических форм сперматозоидов – $23,2 \pm 1,4$ %, концентрация фруктозы – $10,3 \pm 0,8$ нмоль/л, лимонной кислоты – $20,3 \pm 1,4$ нмоль/л, резистентности спермий (РС) – $9,5 \pm 1,5$ мин., дыхательной способности спермий (ДСС) – $77,6 \pm 11,3$ мин. В результате лечения нормоспермия выявлена у 29 (72,5 %) больных с сильной и средней половой конституциями, концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови снизилась на 28 %, лютеинизирующего гормона (ЛГ) – на 17 %, эстрадиола (Е2) – на 17 %, пролактина (ПРЛ) – на 38 %, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) – на 18 %, тестостерона (ТС) – повысилась на 33,5 % ($p > 0,05$). В результате лечения функциональная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-тестикулярной системы наступила у 27 (67,5 %) больных с длительностью ХНП не более 5 лет. В течение 1 года после курсового лечения беременность наступила в 25 (62,5 %) супружеских парах, в которых мужчины были в возрасте от 22 до 40 лет с сильной и средней половой конституцией, длительностью ХНП ≤ 5 лет [57-59].

С основными лечебными схемами для повышения эффективности рекомендуется также проводить лазерную акупунктуру, воздействие НИЛИ на ТА поясничной области (V23 – шэньшу, VG3 – яо ян гуань, VG4 – минмэнь) и бальнеотерапию (йодобромные ванны) [57,60-63].

На базе этих исследований в Росздравнадзоре была зарегистрирована комплексная методика коррекции инфертильности у больных хроническим простатитом [64].

Больным с репродуктивной дисфункцией на фоне даже абактериального простатита рекомендуется проводить ультрафиолетовое освечение крови (УФОК), которое чаще используется при различных нарушениях иммунной системы [19,65,66]. В настоящее время используют методику ЛУФОК[®], т. е. лазерное ультрафиолетовое освечение крови внутривенным способом, используя только НИЛИ с длиной волны в диапазоне 365-405 нм и почти всегда комбинируя через день с «классическим» ВЛОК-635 (длина волны 635 нм, мощность 1-2 мВт) [67].

При нарушении гормональной функции и сперматогенеза у мужчин с ожирением не более 2 степени целесообразно назначать комбинированное лечение, включающее воздействие импульсным ИК НИЛИ (890-904 нм) на воротниковую область (проекции позвоночных артерий на уровне С3-7 и подлопаточной области по лабильной методике, сканирование со скоростью 1 см/с) и другие физиотерапевтические методы на фоне стандартного комплекса (низкокалорий-

ной диеты, умеренной физической нагрузки и длительной фармакотерапии). При нарушении копулятивной функции целесообразно назначать больным также локальное воздействие на тестикулы (в боковой и продольной проекциях, по 5 мин на каждое яичко) и ректальные заливки пантокринина [68-70].

Комплексная лечебная программа у больных с ожирением и нарушением фертильности позволяет устранить липидный дисбаланс, нормализовать некоторые метаболические показатели, включая содержание лептина и ФНО- α что имеет важное значение для восстановления фертильности. Происходит коррекция эректильных и копулятивных нарушений в виде восстановления до нормальных значений показателей нейрогуморальной, психо-эмоциональной, эрекционной и эякуляторной составляющих, а также показателей эректильной функции, о чём свидетельствует увеличение до показателей физиологической нормы суммарного показателя шкалы МИЭФ (с $14,3 \pm 0,3$ до $23,8 \pm 1,2$), улучшение функционального состояния центральных и периферических гормональных структур, что подтверждается восстановлением до значений физиологической нормы половых стероидных гормонов. После терапевтического курса отмечается восстановление нарушенного в исходном состоянии сперматогенеза, проявляющееся в увеличении объёма эякулята, концентрации сперматозоидов, улучшении их формы и подвижности. Разработанная комплексная программа восстановления репродуктивной функции у мужчин с ожирением является высокоэффективным методом, а достигнутые терапевтические результаты у 78,8% пациентов сохраняются до 1 года [69].

Особый раздел публикаций представляют собой патенты, где одновременно защищается новизна метода и/или устройства, и приводятся результаты исследования их эффективности. Патентный поиск позволил выявить 9 патентов, в той или иной степени связанных с фертильностью, в которых используется освечение НИЛИ. Поскольку полный текст всех публикаций есть в открытом доступе, то приводим в табличной форме только основные положения (табл. 2).

Исходя из анализа литературы и общих принципов оптимизации лазерной терапии предлагается несколько методик для лечения пациентов с бесплодием, которые могут использоваться как отдельно, так в различных вариантах комбинирования, исходя из этиопатогенетических особенностей заболевания и конституциональных особенностей мужчин. Количество ежедневных процедур на курс может варьироваться от 8 до 12.

Таблица 2. Патенты, в которых освечивание НИЛИ ассоциировано с различными аспектами фертильности

Цель, объект	Параметры лазерного воздействия	Локализация воздействия, методика	Номер патента
Повышение качества спермопродукции у хряков-производителей	Не указаны	3 ТА с описанием локализации	Пат. 8413 BY [71]
Лечениемужчин с патологией сперматогенеза	633 нм, непрерывный режим, 3-4 мВт	ТА корпоральные: Т3, Т4, V23 + одну из аурикулярных: AP22, AP23, AP32	Пат. 62075 UA [72]
Лечение мужчин с аутоиммунным бесплодием	365-400 нм, 20 мВт (некогерентный свет), 30 мин, 6 ежедневных процедур	УФОК внутривенно	Пат. 2185211 RU [48]
Улучшение качества спермы при патоспермии в программе ЭКО	Импульсное ИК НИЛИ, 890 нм, 3,5 Вт, 300-600 Гц, 7-10 мин, 5-7 ежедневных процедур	На промежность и надлобковую область	Пат. 2205047RU [73]
Лечение мужчин с аутоиммунным бесплодием	660 нм, светоизлучающие диоды, модулированный режим, частота 1-5 Гц, 1 мВт/см ² , 15-20 мин с паузами, 10 ежедневных процедур	Половой член, ЛОД (локальное отрицательное давление + освечивание некогерентным светом)	Пат. 2294779RU [74]
Стимуляция сперматогенеза	635 нм, непрерывный режим, 30 мВт, 10-15 ежедневных процедур	Контактно на область мошонки	Пат. 2406549RU [75]
Лечениемужчин с нарушениями сперматогенеза	Не указаны	УФОК	Пат. 2418581RU [76]
Стимуляция сперматогенеза в эксперименте, беспородные крысы-самцы	475 нм, непрерывный режим, 10 мВт/см ² , 1 мин, 10 ежедневных сеансов	На область семенников	Пат. 2481132 RU [77]
Повышение функционально-метаболического статуса сперматозоидов человека	635 нм, модулированный режим, частота 100 Гц, 10 мВт/см ² , 1 мин	Сперматозоиды, полученные из семенной жидкости здорового человека в условиях <i>in vitro</i>	Пат. 2583949 RU [78]

Реализовать их в полном объёме можно только с помощью самых современных лазерных терапевтических аппаратов «Матрикс», «Матрикс-Уролог» или «Лазмик». В методике необходимо задавать все параметры воздействия (длина волны; режим работы; частота для импульсных лазеров; мощность; плотность мощности, определяемая способом воздействия; экспозиция, локализация), которые установлены соответствующими нормативными документами и клиническими рекомендациями [79], для реализации ЛТ с использованием любого медицинского лазера с соответствующими характеристикам и разре-

шённого к применению в медицинской практике Росздравнадзором РФ.

Методика 1. Базовая. Параметры методики: длина волны лазерного излучения 635 нм (красный спектр), импульсный режим, длительность светового импульса 100–150 нс, плотность мощности (ПМ) – 4–5 Вт/см² (предпочтительнее использовать матричную лазерную излучающую головку МЛ-635-40, имеющую 8 лазерных диодов мощностью по 5 Вт каждый, расположенных в 2 ряда, суммарная мощность 40 Вт), частота 80 Гц, контактно, экспозиция – по 2 мин на две зоны. Локализация: яички симметрично.

Таблица 3. Параметры методики ВЛОК-635 + ЛУФОК®

Параметр	Значение	Примечание
Длина волны лазерного света, нм (спектр)	365–405 (УФ)	ЛУФОК®
	635 (красный)	ВЛОК-635
Режим работы лазера	Непрерывный	–
Мощность излучения*, мВт	1,5–2	На выходе одноразового световода
Экспозиция, мин	3–5	ЛУФОК®
	10–20	ВЛОК-635
Локализация	Вена локтевая срединная (<i>v. mediana cubiti</i>)	–
Методика	Внутривенно	Через одноразовый стерильный световод КИВЛ-01 производства Научно-исследовательского центра «Матрикс» (ТУ 9444-005-72085060-2008)
Количество процедур на курс	10–12	Ежедневно, чередуя через день ВЛОК-635 и ЛУФОК®

Методика 2. На проекцию иммунокомпетентных органов. Параметры методики: длина волны лазерного излучения 904 нм (ИК-спектр), импульсный режим, длительность светового импульса 100–150 нс, ПМ – 8–10 Вт/см² (необходимо использовать только матричную лазерную излучающую головку МЛ-904-80, имеющую 8 лазерных диодов, мощностью по 8-10 Вт каждый, расположенных в 2 ряда, суммарная мощность 60-80 Вт), частота 80 Гц, контактно, экспозиция 1,5 мин на зону. Локализация: проекция тимуса и/или на паховые лимфатические узлы.

Методика 3. Лазерная акупунктура. Параметры методики: длина волны 635 нм (красный спектр), непрерывный режим, мощность 2-3 мВт, ПМ не нормируется, поскольку воздействие проводится на минимальную площадь, практически в точку (используется лазерная излучающая головка КЛО-635-10 с акупунктурной насадкой А-3), контактно, экспозиция –20-30 с на одну зону. Локализация: ТА поясничной области (V23 – шэнь шу, VG3 – яо ян гуань, VG4 – мин мэнь).

Методика 4. Паравертебрально. Параметры методики: длина волны лазерного излучения 904 нм (ИК-спектр), импульсный режим, длительность светового импульса 100–150 нс, ПМ – 8–10 Вт/см² (одновременно две лазерные излучающие головки ЛО-904-20с зеркальной насадкой ЗН-35), частота 80 Гц, контактно-зеркально, экспозиция – по 1 мин на одну зону (всего 4-6 зон симметрично). Локализация: паравертебрально на кожные сегментарные проекции корешков спинного мозга на уровне $T_{12}-L_{2-4}$.

Методика 5. Лазерное освечивание крови в двух вариантах на выбор (одновременно исполь-

зовать нельзя): ВЛОК и неинвазивное лазерное освечивание крови (НЛОК).

Вариант ВЛОК. Методика комбинированная – ВЛОК-635 + ЛУФОК®. Параметры методики указаны в табл. 3. На курс 10–12 ежедневных процедур с поочередной сменой методик. Например, 1-й день – ЛУФОК®, на 2-й процедуре – ВЛОК-635, на 3-й день повторяется ЛУФОК® и так далее. Категорически недопустимо проведение обеих процедур в один день, тем более одновременно [80]!

Вариант НЛОК-635. Параметры воздействия (см. методику 1). Локализация: надключичная область слева.

Дополнительно к НЛОК необходимо провести воздействие на проекцию тимуса (см. методику 2).

У больных с ХНП рекомендуется основное лечение на базе сочетанных методик ВМЛМ и ЛЛОД (параметры методик и техника проведения процедур описаны выше в статье).

Заключение

Представленный обзор позволяет сделать вывод о высокой эффективности лазерной терапии, которую можно рекомендовать для лечения мужчин с различными видами бесплодия, как минимум в 2/3 случаев. Метод простой, недорогой, не требует значительных материальных вложений для его реализации, а результат может превзойти все ожидания.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божедомов В.А., Рохликов И.М., Третьяков А.А., Липатова Н.А., Виноградов И.В. Андрологические аспекты бездетного брака. *Медицинский совет*. 2013;(8):13-17. doi: 10.21518/2079-701X-2013-8-13-17
2. Оль Д., Шустер Т., Кволич С. Мужское бесплодие. *Репродуктивная медицина и хирургия* / Под ред. Т. Фальконе, В. Херд. 2013:616–631.
3. Dohle GR, Diemer T, Giwercman A, Jungwirth A, Kopa Z и др. Мужское бесплодие. – Европейская ассоциация урологов, 2010.
4. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press. 2000;91. ВОЗ (2000)
5. Щеплев П.А., Аполихин О.И. Мужское бесплодие. Обсуждение консенсуса. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2010;3-4:37-44.
6. Науменко В.А., Куц А.А. Герпесвирусы и мужское бесплодие: есть ли связь? *Вопросы вирусологии*. 2013;58(3):4-9.
7. Науменко В.А., Тюленев Ю.А., Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С., Ковалев В.А. и др. Влияние вируса простого герпеса на сперматогенез. *Урология*. 2011;6:32-36.
8. Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, Diemer T, Wagenlehner F, Weidner W. Urogenital infection as a risk factor for male infertility. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(19):339-346. doi: 10.3238/arztebl.2017.0339.
9. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на показатели эякулята у больных хроническим простатитом. *Урологические ведомости*. 2015;5(4):8-12. doi: 10.17816/uroved548-12
10. Балтер Р.Б., Михайлов Д.В., Иванова Т.В. *Бесплодный брак*. Самара; 2015.
11. Жиборев Б.Н. Варикоцеле и мужское бесплодие в аспекте полигенной природы гипогонадизма и проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2007;4:72-79.
12. Condorelli RA, Russo GI, Calogero AE, Morgia G, La Vignera S. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2017. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s40618-017-0684-0
13. Giamarellou H, Tympanidis R, Bitos N, Leonidas E, Daidkos GK. Infertility and chronic prostatitis. *Andrologia*. 1984;16(5):417–422. doi: 10.1111/j.1439-0272.1984.tb00388.x
14. Павлова З.Ш., Калинин С.Ю., Тишова Ю.А., Жуйков А.В., Гусакова Д.А. Актуальные проблемы 21 века: мужское бесплодие, ожирение, дефицит витамина D – есть ли взаимосвязь? *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2013;3(45):26-32.
15. Тюзиков И.А. Метаболический синдром и мужское бесплодие (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия*. 2013;2:5-10.
16. Арнольди Э.К. *Хронический простатит: проблемы, опыт, перспективы*. Ростов-на-Дону, 1999.
17. Имшинская Л.П. Роль гормональных изменений в патогенезе половых расстройств и бесплодия при хроническом неспецифическом простатите: Автореф. дис... докт. мед. наук. Киев, 1983.
18. Михайличенко В.В. *Патогенез, клиника, диагностика и лечение копулятивных и репродуктивных расстройств у мужчин при конгестиях в мочеполовом венозном сплетении*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб, 1996. Доступно по: <http://dlib.rsl.ru/>

REFERENCES

1. Bozhedomov VA, Rokhlikov IM, Tretyakov AA, Lipatova NA, Vinogradov IV. Andrologic aspects of infertile marriage. *Meditsinskiy sovet*. 2013;(8):13-17. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-8-13-17
2. Ol' D, Shuster T, Kvolich S. *Male infertility. Reproductive medicine and surgery*. Ed by T. Fal'kone, V. Kherd. 2013:616–631. (In Russ.)
3. Dohle GR, Diemer T, Giwercman A, Jungwirth A, Kopa Z, Krausz C. Male infertility. European Association of Urology; 2010. (In Russ.)
4. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press. 2000;91. WHO (2000)
5. Shcheplev PA, Apolikhin OI. Male infertility. Consensus discussion. *Vestnik reproductivnogo zdorov'ya*. 2010;3-4:37-44. (In Russ.)
6. Naumenko VA, Kushch AA. Herpes viruses and male infertility - is there any relationship? *Voprosy virusologii*. 2013;58(3):4-9. (In Russ.)
7. Naumenko VA, Tyulenev YuA, Pushkar DYU, Segal AS, Kovalev VA, et al. Effect of Herpes Simplex virus on spermatogenesis. *Urologiya*. 2011;6:32-36. (In Russ.)
8. Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, Diemer T, Wagenlehner F, Weidner W. Urogenital infection as a risk factor for male infertility. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(19):339-346. doi: 10.3238/arztebl.2017.0339.
9. Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Sokolov AV. The effect of low-intensity laser radiation on semen parameters in patients with chronic prostatitis. *Urologicheskiye vedomosti*. 2015;5(4):8-12. (In Russ.) doi: 10.17816/uroved548-12
10. Balter RB, Mikhaylov DV, Ivanova TV. *Infertile marriage*. Samara; 2015. (In Russ.)
11. Zhiborev BN. Varicocele and male sterility in view of polygenic hypogonadism nature and the manifestation of dysplasia syndrome of the connective tissue. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2007;4:72-79. (In Russ.)
12. Condorelli RA, Russo GI, Calogero AE, Morgia G, La Vignera S. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2017. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s40618-017-0684-0
13. Giamarellou H, Fympanidis R, Bitos N, Leonidas E, Daidkos GK. Infertility and chronic prostatitis. *Andrologia*. 1984;16(5):417–422. doi: 10.1111/j.1439-0272.1984.tb00388.x
14. Pavlova ZSh, Kalinchenko SYu, Tishova YuA, Zhuykov AV, Gusakova DA. Vitamin D deficiency and male infertility actual problems of the 21st century: male infertility, obesity and vitamin D - is there a relationship? *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2013;3(45):26-32. (In Russ.)
15. Tyuzikov IA. Metabolic syndrome and male infertility (review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2013;2:5-10. (In Russ.)
16. Arno'di EK. *Chronic prostatitis: problems, experience, prospects*. Rostov-na-Donu; 1999. (In Russ.)
17. Imshinetskaya LP. *The role of hormonal changes in the pathogenesis of sexual disorders and infertility in chron-*

- viewer/01000076522#?page=1. Ссылка активна на 06.09.2017.
19. Сатыбалдыев Ш.Р. *Медицинская реабилитация больных хроническим простатитом с репродуктивной дисфункцией*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Бишкек, 2000.
 20. Москвин С.В., Хадарцев А.А. Лазерный свет – можно ли им навредить? (Обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;23(3):265-283. doi:10.12737/21772
 21. Фёдорова Т.А., Москвин С.В., Аполихина И.А. *Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии*. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009.
 22. Иванченко Л.П., Коздоба А.С., Москвин С.В. *Лазерная терапия в урологии*. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009.
 23. Москвин С.В., Горбани Н.А. *Лазерно-вакуумный массаж*. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2010.
 24. Москвин С.В., Гейниц А.В., Кочетков А.В. и др. *Лазерно-вакуумный массаж ЛАЗМИК в медицине и косметологии*. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014.
 25. Москвин С.В. К вопросу о механизмах терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). *Вестник новых медицинских технологий*. 2008;15(1):167–172.
 26. Москвин С.В. *Эффективность лазерной терапии*. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 2. – М.–Тверь: Издательство «Триада», 2014.
 27. Hasan P, Rijadi SA, Purnomo S, Kainama H. The possible application of low reactive-level laser therapy (LLLT) in the treatment of male infertility: a preliminary report. *Laser Therapy*. 1989;1(1):49-50. doi: 10.5978/islsm.89-or-07
 28. Александров В.Л., Кореньков Д.Г., Николаева Е.В. Эффективность аппарата «Андрогин» в лечении хронического простатита и секреторного бесплодия. *Урология*. 2006;3:71-74.
 29. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н., Соколов А.В., Слесаревская М.Н. Применение низкоэнергетического лазерного излучения при урологических болезнях. *Сборник научных трудов «Актуальные проблемы лазерной медицины»*. СПб.; 2001:174-179.
 30. Слесаревская М.Н. *Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения у больных хроническим простатитом*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. Доступно по: <http://dlib.rsl.ru/viewer/01002732440#?page=1>. Ссылка активна на 06.09.2017.
 31. Янтарева Л.И., Слесаревская М.Н., Соколов А.В., Колчева О.В. Влияние низкоинтенсивного излучения зеленого и инфракрасного спектрального диапазона на подвижность сперматозоидов при хронических простатитах. *Тезисы докладов между. конф. «Проблемы лазерной медицины»*. М.;1997:320-321.
 32. Янтарева Л.И., Слесаревская М.Н., Соколов А.В., Колчева О.В. Влияние низкоинтенсивного излучения зеленого и инфракрасного спектрального диапазона на подвижность сперматозоидов при хронических простатитах. *Тезисы докладов II Международного симпозиума «Полупроводниковые и твердотельные лазеры в медицине»*. СПб.;1998:34.
 33. Мазо Е.Б., Силуянов К.А. Использование локальной низкоинтенсивной лазерной терапии в комплексном лечении мужчин с секреторным бесплодием. *Андрология и генитальная хирургия*. 2009;2:101-102.
 34. Мазо Е.Б., Тирси К.А., Муфегед М.Л., Силуянов К.А. Опыт применения низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении больных секреторным бесплодием при варикоцеле. *Лазерная медицина*. 2002;6(4):50-51.
 - ic nonspecific prostatitis [dissertation]. Kiev; 1983. (In Russ.)
 18. Mikhaylichenko VV. *Pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of copulative and reproductive disorders in men with congestion in the genitourinary venous plexus*. [dissertation]. Saint Petersburg; 1996. (In Russ.)
 19. Satybaldyyev ShR. *Medical rehabilitation of patients with chronic prostatitis with reproductive dysfunction* [dissertation]. Bishkek; 2000.
 20. Moskvin SV, Khadartsev AA. Laser light - it can harm them? (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2016;23(3):265-283. (In Russ.) doi:10.12737/21772
 21. Fedorova TA, Moskvin SV, Apolikhina IA. *Laser therapy in obstetrics and gynecology*. Moscow–Tver’: “Triada”; 2009. (In Russ.)
 22. Ivanchenko LP, Kozdoba AS, Moskvin SV. *Laser therapy in urology*. Moscow–Tver’: “Triada”; 2009. (In Russ.)
 23. Moskvin SV, Gorbani NA. *Laser-vacuum massage*. Moscow–Tver’: “Triada”; 2010. (In Russ.)
 24. Moskvin SV, Geynits AV, Kochetkov AV et al. *Laser-vacuum massage LAZMIK in medicine and cosmetology*. Moscow–Tver’: “Triada”; 2014. (In Russ.)
 25. Moskvin SV. About mechanism of therapeutic influence of low- frequency laser radiation. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008;15(1):167–172. (In Russ.)
 26. Moskvin SV. *The effectiveness of laser therapy*. Series “Effective laser therapy”. Vol. 2. Moscow–Tver’: Triada; 2014. (In Russ.)
 27. Hasan P, Rijadi SA, Purnomo S, Kainama H. The possible application of low reactive-level laser therapy (LLLT) in the treatment of male infertility: a preliminary report. *Laser Therapy*. 1989;1(1):49-50. doi: 10.5978/islsm.89-or-07
 28. Alexandrov VP, Korenkov DG, Nikolaeva EV. Advantages of the use of Androgin device for treatment of secretory infertility and chronic prostatitis. *Urologiya*. 2006;3:71-74. (In Russ.)
 29. Al’-Shukri SKh, Tkachuk VN, Sokolov AB, Slesarevskaya MN. Application of low-energy laser irradiation in urological diseases. *Collection of scientific papers “Actual problems of laser medicine”*. Saint Petersburg; 2001:174-179. (In Russ.)
 30. Slesarevskaya MN. *The effectiveness of low-intensity laser radiation in patients with chronic prostatitis*. [dissertation]. Saint Petersburg; 2004. (In Russ.)
 31. Yantareva LI, Slesarevskaya MN, Sokolov AB, Kolcheva OV. Influence of low-intensity radiation of the green and infrared spectral range on the motility of spermatozoa in chronic prostatitis. *Proceedings of Int. Conf. “Problems of laser medicine”*. Moscow; 1997:320-321. (In Russ.)
 32. Yantareva LI, Slesarevskaya MN, Sokolov AB, Kolcheva OV. Influence of low-intensity irradiation of the green and infrared spectral range on the motility of spermatozoa in chronic prostatitis. *Abstracts of Proceedings of the II International Symposium “Semiconductor and solid-state lasers in medicine”*. Saint Petersburg; 1998. (In Russ.)
 33. Mazo EB, Siluyanov KA. The use of local low-intensity laser therapy in the complex treatment of men with secretory infertility. *Andrologiya i genital’naya khirurgiya*. 2009;2:101-102. (In Russ.)

35. Силуянов К.А. *Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении больных с секреторным бесплодием*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. Доступно по: <http://dlib.rsl.ru/viewer/01003177311#?page=1>. Ссылка активна на 06.09.2017.
36. Силуянов К.А. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении мужчин с секреторным бесплодием. 2009: Доступно по: <http://uroweb.ru/article/db-article-3670.html>. Ссылка активна на 06.09.2017.
37. Асадов Х.Д. *Мужское бесплодие и возможности его преодоления с помощью экстракорпорального оплодотворения в условиях жаркого климата*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ташкент; 2009.
38. Ваисов И.А., Шодиев Х.К., Байбеков И.М. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в комплексном лечении бесплодных мужчин. *Новости дерматологии и репродуктивного здоровья*. 2012;1:7-9.
39. Гизингер О.А., Францева О.В., Забирова М.Р. Способ повышения функционально-метаболического статуса сперматозоидов, полученных из семенной жидкости здорового человека, в условиях *in vitro* и *in vivo*. *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2015;1:35-37.
40. Гизингер О.А., Францева О.В. Нормализующие эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения в отношении функционально-метаболического статуса нейтрофилов эякулята и кинетических возможностей сперматозоидов у пациентов с хламидийной инфекцией. *Российский иммунологический журнал*. 2016;2(1)(19):355-357.
41. Гизингер О.А., Летяева О.И., Францева О.В. Низкоинтенсивная лазеротерапия в коррекции двигательных дисфункций сперматозоидов у пациентов с урогенитальными инфекциями. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2014;3:35-41.
42. Гизингер О.А., Летяева О.И., Францева О.В., Забирова М.Р. Применение лазера низкой интенсивности в репродуктологии. *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2014;4(27):29-33.
43. Калинина С.Н. *Воспалительные заболевания добавочных половых желез у мужчин, обусловленные урогенитальной скрытой инфекцией и осложненные бесплодием*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб.; 2003. Доступно по: <http://search.rsl.ru/ru/record/01004312556> Ссылка активна на 06.09.2017.
44. Абунимех Б.Х. *Дифференцированное лечение эпидидимитов и эпидидимоорхитов*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Махачкала; 2006. Доступно по: <http://dlib.rsl.ru/01004299625> Ссылка активна на 06.09.2017.
45. Резников Л.Л. *Лечение больных острым эпидидимоорхитом низкоинтенсивным лазерным излучением*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград; 1990.
46. Сафаров Ш.А. *Современные подходы к лечению острого эпидидимита*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. Доступно по: <http://dlib.rsl.ru/viewer/01003062212#?page=1>. Ссылка активна на 06.09.2017.
47. Шорманов И.С., Ворчалов М.М., Рыжков А.И. Острый эпидидимит: медицинские и социальные аспекты. современные возможности патогенетической терапии. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012;3:71-78.
48. Патент РФ на изобретение №2185211/20.07.2002. Бюл. № 20. Кореньков Д.Г., Александров В.П., Михайличенко В.В., Марусанов В.Е. Способ лечения аутоиммунно-
34. Mazo EB, Tirsi KA, Mufaged ML, Siluyanov KA. The experience in application of low-intensity laser irradiation in the treatment of patients with secretory infertility in varicocele. *Lazernaya meditsina*. 2002;6(4):50-51. (In Russ.)
35. Siluyanov KA. *Low-intensity laser irradiation in complex treatment of patients with secretory infertility*. [dissertation]. Moscow; 2007. (In Russ.)
36. Siluyanov KA. Application of low-intensity laser radiation in the complex treatment of men with secretory infertility. 2009. (In Russ.) Available at: <http://uroweb.ru/article/db-article-3670.html> Accessed September 6, 2017.
37. Asadov KhD. *Male infertility and the possibilities of overcoming it with the help of in vitro fertilization in hot climate*. [dissertation]. Tashkent; 2009. (In Russ.)
38. Vaisov IA, Shodiyev KhK, Baybekov IM. The effectiveness of low-intensity laser irradiation (LILI) in the complex treatment of infertile men. *Novosti dermatologii i reproduktivnogo zdorov'ya*. 2012;1:7-9. (In Russ.)
39. Gizinger OA, Frantseva OV, Zabirowa MR. A method for increasing the functional-metabolic status of spermatozoa obtained from healthy human semen *in vitro* and *in vivo*. *Vestnik Chelyabinskoy oblastnoy klinicheskoy bol'nitsy*. 2015;1:35-37. (In Russ.)
40. Gizinger OA, Frantseva OV. Normalizing the effects of low-intensity laser radiation in relation to the functional and metabolic status of neutrophils in semen and kinetic features of sperm in patients with chlamydial infection. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2016;2(1)(19):355-357. (In Russ.)
41. Gizinger OA, Letyayeva OI, Frantseva OV. Low-intensity laser therapy in correction of motor dysfunction of spermatozoa in patients with urogenital infections. *Yuzhno-Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;3:35-41. (In Russ.)
42. Gizinger OA, Letyayeva OI, Frantseva OV, Zabirowa MR. Application of low-intensity laser in reproductology. *Vestnik Chelyabinskoy oblastnoy klinicheskoy bol'nitsy*. 2014;4(27):29-33. (In Russ.)
43. Kalinina SN. *Inflammatory diseases of additional sex glands in men, caused by urogenital latent infection and complicated by infertility*. [dissertation]. Saint Petersburg; 2003. (In Russ.)
44. Abunimekh BK. *Differential treatment of epididymitis and epididymorchitis*. [dissertation]. Makhachkala; 2006. (In Russ.)
45. Reznikov LL. *Treatment of patients with acute epididymoorchitis with low-intensity laser radiation*. [dissertation]. Leningrad; 1990. (In Russ.)
46. Safarov ShA. *Modern approaches to the treatment of acute epididymitis*. [dissertation]. Moscow; 2007. (In Russ.)
47. Shormanov IS, Vorchalov MM, Ryzhkov AI. Acute epididymitis: medical and social aspects. Modern possibilities of pathogenetic therapy. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2012;3:71-78. (In Russ.)
48. Korenkov DG, Aleksandrov VP, Mikhajlichenko VV, Marusanov VE. Method for treating autoimmune sterility in men. RU patent 2185211. July 20,2002. (In Russ.)
49. Yurshin VV. *Complex treatment of chronic prostatitis using a low-energy laser*. [dissertation]. Moscow; 1998. (In Russ.)
50. Yurshin VV. *Magnetic laser therapy in the treatment*

- го бесплодия у мужчин. Доступно по: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1504680466129. Ссылка активна на 06.09.2017.
49. Юршин В.В. *Комплексное лечение хронического простатита с использованием низкоэнергетического лазера*: Автореф. дис ... канд. мед. наук. М.; 1998. Доступно по: <http://www.lazmik.ru/links/s4/urology/yurshin-v.v>. Ссылка активна на 06.09.2017.
 50. Юршин В.В. *Магнитолазерная терапия в лечении мужского бесплодия. Национальный медицинский каталог*. – М.: Издательская группа «БДЦ–Пресс». 2003; 2(3):171-173.
 51. Юршин В.В. *Экскреторно-воспалительная форма мужского бесплодия (патогенез, диагностика, лечение)*: Автореф. дис ... докт. мед. наук. М.; 2006. Доступно по: <http://dlib.rsl.ru/01004303629>. Ссылка активна на 06.09.2017.
 52. Юршин В.В., Сергиенко Н.Ф., Илларионов В.Е. Этиопатогенетическое обоснование применения магнитолазерной терапии в комплексном лечении мужского бесплодия. *Урология*. 2003;2:23-25.
 53. Ихаев А.Б. *Комбинированное использование магнитолазерной и ЛОД-лазеротерапии инфертильности у больных хроническим простатитом*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пятигорск; 2013. Доступно по: <http://www.lazmik.ru/links/s4/urology/ixayev-a.b>. Ссылка активна на 06.09.2017.
 54. Иванченко Л.П., Коздоба А.С., Москвин С.В. *Лазерная терапия в урологии*. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2009.
 55. Москвин С.В., Иванченко Л.П. Обоснование методики локального лазерного отрицательного давления. *Лазерная медицина*. 2014;18(3):21-26.
 56. Москвин С.В., Иванченко Л.П. Хронобиологический подход к лечению больных эректильной дисфункцией сочетанием локального отрицательного давления и лазерного освещения. *Урология*. 2014;3:48-53.
 57. Путилин В.А. *Эндоваскулярная лазеро-и бальнеотерапия в сочетании с аку-лазеропунктурой в комплексном лечении инфертильности у больных хроническим простатитом*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пятигорск; 2009. Доступно по: <http://dlib.rsl.ru/viewer/01003470902#?page=1> Ссылка активна на 06.09.2017.
 58. Терёшин А.Т., Путилин В.А., Машнин В.В., Морозов Ф.А. Лазеротерапия нарушений фертильности у больных хроническим простатитом. *ВНМТ*. 2007;14(4):208.
 59. Терёшин А.Т., Путилин В.А., Машнин В.В., Морозов Ф.А. Лазеротерапия нарушений фертильности у больных хроническим простатитом. *ВНМТ*. 2008;15(4):121.
 60. Агаев А.А. Применение аку- и лазеропунктуры в комплексе с бальнео и пелоидотерапией у мужчин с нарушением фертильности, обусловленными неспецифическими воспалительными заболеваниями половых органов: Дис. ... канд. мед. наук. Пятигорск; 1998. Доступно по: <http://www.dissercat.com/content/endovaskulyarnaya-lazero-i-balneoterapiya-v-sochetanii-s-aku-lazeropunkturoi-v-kompleksnom-l> Ссылка активна на 06.09.2017.
 61. Ихаев А.Б., Терёшин А.Т. Лазеротерапия, аку- и лазеропунктура в коррекции инфертильности у больных хроническим простатитом. *Сборник тезисов VII Международного конгресса ПААР*. Сочи; 2012:25.
 62. Терёшин А.Т., Истошин Н.Г., Путилин В.А., Мерзликин Н.В. Комбинированное использование лазеротерапии, аку- и лазеропунктуры в коррекции инфертильности у больных хроническим простатитом. *ВНМТ*. 2008;15(4):158-160.
 63. *of male infertility. National medical booklet*. Moscow: Izdatel'skaya gruppa «BDTS–Press». 2003; 2(3):171-173. (In Russ.)
 64. Yurshin VV. *Excretory-inflammatory form of male infertility (pathogenesis, diagnosis, treatment)*. [dissertation]. Moscow; 2006. (In Russ.)
 65. Yurshin VV, Sergienko NF, Illarionov VE. Ethio-pathogenetic validation of using magnetolaser therapy in combined treatment of male infertility. *Urologiya*. 2003;2:23-25. (In Russ.)
 66. Ikhayev AB. *Combined use of magnetolaser and LD-laser therapy of infertility in patients with chronic prostatitis*. [dissertation]. Pyatigorsk; 2013. (In Russ.)
 67. Ivanchenko LP, Kozdoba AS, Moskvina SV. *Laser therapy in urology*. Moscow–Tver': "Triada"; 2009. (In Russ.)
 68. Moskvina SV, Ivanchenko LP. Backgrounds for the technique of local laser negative pressure. *Lazernaya medicina*. 2014;18(3):21-26. (In Russ.)
 69. Moskvina SV, Ivanchenko LP. Chronobiological approach to the treatment of patients with erectile dysfunction using a combination of local negative pressure and laser illumination. *Urologiya*. 2014;3:48-53.
 70. Putilin VA. Endovascular laser and balneotherapy combined with laser acupuncture in complex treatment of infertility in patients with chronic prostatitis. [dissertation]. Pyatigorsk; 2009. (In Russ.)
 71. Tereshin AT, Putilin VA, Mashnin VV, Morozov FA. Laserotherapy of fertile disturbances in patients with chronic prostatitis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2007;14(4):208. (In Russ.)
 72. Tereshin AT, Putilin VA, Mashnin VV, Morozov FA. Laserotherapy at disorders of fertility in the patients with chronic prostatitis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008;15(4):121. (In Russ.)
 73. Agayev AA. The use of acu- and laser puncture in combination with balneo and peloid therapy in men with impaired fertility caused by nonspecific inflammatory diseases of the genital organs. Thesis. Doctor of medical sciences. Pyatigorsk; 1998. (In Russ.)
 74. Ikhayev AB, Teroshin AT. Laser therapy, acu- and laser puncture in correction of infertility in patients with chronic prostatitis. *Proceedings of the VII International Congress PAAR*. Sochi; 2012. (In Russ.)
 75. Tereshin AT, Istoshin NG, Putilin VA, Merslikin NV. Combined use of the laserotherapy, acu- and laseropuncture in correction of infertility in patients with chronic prostatitis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008;15(4):158-160. (In Russ.)
 76. Tereshin AT, Istoshin NG, Putilin VA, Mashnin VV. Balneo-, laserotherapy, acu- and laseropuncture in correction in infertility in patients with chronic prostatitis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009;16(1):74-77. (In Russ.)
 77. New medical technology FS № 2008/234 from 07.11.2008. Combined use of endovascular laser therapy, acu- and laser puncture in correction of infertility in patients with chronic prostatitis / Pyatigorsk State Scientific Research Institute of Balneology. Moscow; 2008. (In Russ.)
 78. Satybaldyev ShR, Satybaldyev ESh, Evdokimov VV. Rehabilitation reproductive function in patients in official infertile marriages. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*.

63. Терёшин А.Т., Истошин Н.Г., Путилин В.А., Машнин В.В. Бальнео-, лазеротерапия, аку- и лазеропунктура в коррекции инфертильности у больных хроническим простатитом. *ВНМТ*. 2009;16(1):74-77.
64. Новая медицинская технология ФС № 2008/234 от 07.11.2008. Комбинированное использование эндоваскулярной лазеротерапии, аку- и лазеропунктуры в коррекции инфертильности у больных хроническим простатитом / ФГУ «Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии». М.; 2008.
65. Сатыбалдыев Ш.Р., Сатыбалдыев Е.Ш., Евдокимов В.В. Реабилитация репродуктивной функции у пациентов, состоящих в бесплодном браке. *Андрология и генитальная хирургия*. 2013; 14(4):69-72. doi:10.17650/2070-9781-2013-4-69-72)
66. Сатыбалдыев Ш.Р., Сатыбалдыев Е.Ш., Евдокимов В.В. Лечение больных хроническим абактериальным простатитом с нарушением фертильности. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014;4:43-46.
67. Москвин С.В., Борисова О.Н., Беляева Е.А. Внутривенное лазерное освечивание крови. *Клиническая медицина и фармакология*. 2017;3(1):21-25. doi: 10.12737/article_59300a8b187f65.72444083
68. Слонимский Б.Ю. Особенности кровоснабжения полового члена у больных с ожирением и нарушением репродуктивной функции при применении разработанной комплексной программы и отдельных её составляющих. *ВНМТ. Электронное издание*. 2013;1:155.
69. Слонимский Б.Ю. *Современные программы восстановления репродуктивной функции у мужчин с ожирением*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва; 2013. Доступно по: <http://www.lazmik.ru/links/s4/urology/slonimskij-b.yu.1> Ссылка активна на 06.09.2017.
70. Слонимский Б.Ю., Котенко К.В., Щукин А.И. Инновационные технологии вегетативной коррекции в лечении больных с ожирением и нарушением репродуктивной функции. *ВНМТ. Электронное издание*. 2013;1:156.
71. Патент РФ на изобретение №8413/30.09.2003. Шейко И.П., Горбунов Ю.А., Будевич А.И., Елисейкин Д.В. Способ повышения качества спермопродукции у хряков-производителей. Доступно по: <http://byupatents.com/3-8413-sposob-povysheniya-kachestva-spermoprodukcii-u-hryakov-proizvoditelej.html>. Ссылка активна на 06.09.2017.
72. Патент Украины №62075/15.12.2003. Чайка В.К., Квашенко В.П., Минович Д.Ю., Матійців О.Б., Айкашев С.А. и др. Способ лечения больных с патологией сперматогенеза. Доступно по: <http://uapatents.com/2-62075-sposib-likuvannya-khvorikh-z-patologiyehyu-spermatogenezu.html>. Ссылка активна на 06.09.2017.
73. Патент РФ на изобретение №2205047/27.05.2003. Бюл. № 15. Гаврилов Ю.А., Кузьмичев Л.Н., Леонов Б.В., Левчук Т.Н. Способ улучшения качества спермы при патоспермии в программе экстракорпорального оплодотворения. Доступно по: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1504683271984. Ссылка активна на 06.09.2017.
74. Патент РФ на изобретение №2294779/10.03.2007. Бюл. № 7. Калинина С.Н., Тиктинский О.Л., Александров В.П. Сайдуллоев Л., Мишанин Е.А. Способ лечения аутоиммунного мужского бесплодия. Доступно по: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1504683488868. Ссылка активна на 06.09.2017.
75. Патент РФ на изобретение №2406549/20.12.2010. Бюл. № 35. Чекмарев В.М., Харченко И.В., Машков А.Е.. Способ комплексной стимуляции сперматогенеза. Доступно по: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1504683644813. Ссылка активна на 06.09.2017.
- 2013; 14(4):69-72. (In Russ.)
66. Satybaldiev ShR, Satibaldiev ESh, Evdokimov VV. Treatment of the patients with chronic abacterial prostatitis and fertility disturbances. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya urologiya*. 2014;4:43-46. (In Russ.)
67. Moskvina SV, Borisova ON, Belyaeva EA. Intravenous laser blood fluoring. *Klinicheskaya meditsina i farmakologiya*. 2017;3(1):21-25. (In Russ.) doi:10.12737/article_59300a8b187f65.72444083
68. Slonimsky BYu. Features of the blood supply to the penis in the patients with obesity and reproductive dysfunction at the use of the developed complex program and its individual components. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye*. 2013;1:155. (In Russ.)
69. Slonimskiy BYu. *Modern programs for the restoration of reproductive function in obese men*. [dissertation]. Moscow; 2013. (In Russ.)
70. Slonimsky BYu, Kotenko KV, Schukin AI. Innovative technologies of vegetative correction in the treatment of patients with obesity and reproductive dysfunction. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye*. 2013;1:156. (In Russ.)
71. Sheyko IP, Gorbunov YuA, Budevich AI, Yeliseykin DV. Method for improving the quality of sperm production in breeding boars BY patent 8413. September 30, 2003. (In Russ.)
72. Chayka VK, Kvashenko VP, Mirovich D.Yu., Matiytsiv O.B., Aykashev S.A., Kuz' M.M., Matiytsiva V.O., Lipchans'ka L.F., Ostapenko O.I., Kishchun I.V., Kryuk O.Yu. Method for treating patients with pathology of spermatogenesis. UA patent 62075. December 15, 2003. (In Ukrain.)
73. GavriloV YuA, Kuz'michev LN, Leonov BV, Levchuk TN. Method for improving sperm quality in the cases of pathospermia applicable in artificial fertilization program. RU patent 2205047. May 27, 2003. (In Russ.)
74. Kalinina SN, Tiktinskiy OL, Aleksandrov VP, SaydulloeV L, Mishanin EA. Method for treating autoimmune male infertility cases. RU patent 2294779. March 10, 2007. (In Russ.)
75. Chekmarev VM, Kharchenko IV, Mashkov AE. Method of complex spermatogenesis stimulation. RU patent 2406549. December 20, 2010. (In Russ.)
76. Zagarskikh EYu, Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Kolesnikov SI, Zagarskikh A.Yu., Kurashova NA, Yakovleva EV, Frolova Z.S. Application of musk deer musk tincture and ultraviolet irradiation of blood for treatment of spermatogenic failure in men of reproductive age. RU patent 2418581. May 20, 2011. (In Russ.)
77. Shcherbatyuk TG, Novikova YaS, Chernov VV. Method of experimental stimulation of spermatogenesis. RU patent 2481132. May 10, 2013. (In Russ.)
78. Gizinger OA, Dolgushin II, Frantseva OV, Kurenkov EL. Method of increasing functional-metabolic status of sperm cells obtained from semen of healthy individual in vitro under effect of low-intensity laser. Patent 2583949 RU. May 10, 2016. (In Russ.)
79. *Laser therapy in medical rehabilitation and prevention programs: clinical guidelines*. FSBI "Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and Balneology" Ministry of Health of Russia, FSBI "State Scientific Center of Laser Medicine of FMBA of Russia" / Ed by

76. Патент РФ на изобретение №2418581/20.05.2011. Бюл. № 14. Загарских Е.Ю., Колесникова Л.И., Долгих В.В., Колесников С. И., Загарских А.Ю. и др. Применение настойки мускуса кабарги и ультрафиолетового облучения крови для лечения нарушений сперматогенеза у мужчин репродуктивного возраста. Доступно по: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1504683775327. Ссылка активна на 06.09.2017.
77. Патент РФ на изобретение №2481132/10.05.2013. Бюл. № 13. Щербатюк Т.Г., Новикова Я.С., Чернов В.В. Способ стимуляции сперматогенеза в эксперименте. Доступно по: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1504684072395. Ссылка активна на 06.09.2017.
78. Патент РФ на изобретение №2583949 RU/ 10.05.2016. Бюл. №13. Гизингер О.А., Долгушин И.И., Францева О.В., Куренков Е.Л. Способ повышения функционально-метаболического статуса сперматозоидов, полученных из семенной жидкости здорового человека в условиях *in vitro* под действием лазера низкой интенсивности. Доступно по: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1504684191583. Ссылка активна на 06.09.2017.
79. *Лазерная терапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах: клинические рекомендации.* ФГБУ «РНЦ МРиК» МЗ РФ, ФГБУ «ГНЦ ЛМ ФМБА РФ» / Герасименко М.Ю., Гейниц А.В., Москвин С.В., Астахов П.В., Бабушкина Г.В., и др. М.; 2015.
80. Москвин С.В., Киселёв С.Б. *Лазерная терапия при суставно-мышечных болях.* М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2017.
- Gerasimenko MYu, Geynits AV, Moskvina SV, Astakhov PV, Babushkina GV. et al. Moscow; 2015. (In Russ.)
80. Moskvina SV, Kisselev SB. *Laser therapy for joint and muscle pain.* Moscow–Tver’: “Triada”; 2017. (In Russ.)

Сведения об авторах

Боровец Сергей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0003-2162-6291

Тел.: +7 (911) 299-46-05

e-mail: sborovets@mail.ru

Москвин Сергей Владимирович, доктор биологических наук, кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России», Научно-исследовательский центр «Матрикс».

ORCID iD 0000-0002-1503-0742

Тел.: +7 (916) 987-909-95

e-mail: 7652612@mail.ru

www.lazmik.ru

Information about the author

Borovets Sergey Yur'evich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Urology with course of urology with clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of High Education “Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

ORCID iD 0000-0003-2162-6291

Тел.: +7 (911) 299-46-05

e-mail: sborovets@mail.ru

Moskvina Sergey Vladimirovich, Doctor of Biological Sciences, Candidate of Engineering Sciences, Leading Researcher of The Federal State-Financed Institution “State Scientific Center of Laser Medicine under the Federal Medical Biological Agency”, Research Center «Matrix».

ORCID iD 0000-0002-1503-0742

Тел.: +7 (916) 987-909-95

e-mail: 7652612@mail.ru

www.lazmik.ru

Поступила: 21 августа 2017

Received: August 21, 2017

Принята к публикации: 11 сентября 2017

Approved for publication: September 11, 2017

© Х.С. Ибишев, Д.В. Крахоткин, 2017
УДК 616.61/.62-022-006.52-036.2-07
DOI 10.21886/2308-6424-2017-5-3-62-67
ISSN 2308-6424

Актуальные вопросы диагностики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей папилломавирусной этиологии

Х.С. Ибишев, Д.В. Крахоткин

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ;
Ростов-на-Дону, Россия

Автор для связи: Ибишев Халид Сулейманович
Тел: +7 (928) 777-77-14; e-mail: Ibishev22@mail.ru

Обзор посвящен проблемам диагностики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей папилломавирусной этиологии. Поиск проведен с использованием баз данных Medline, PubMed, EMBASE, CNKI и WANG FANG. Вирусы папилломы человека входят в человеческий virome и могут быть причастны к развитию рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. Существуют ограничения современных молекулярно-генетических методов диагностики папилломавирусной инфекции мочевого пузыря. Золотым стандартом диагностики папилломавирусной инфекции мочевого пузыря остается цистоскопия и морфологическое исследование биоптатов мочевого пузыря.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий цистит; рецидивирующая инфекция; папилломавирусная инфекция; вирус папилломы человека

Для цитирования: Ибишев Х.С., Крахоткин Д.В. Актуальные вопросы диагностики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей папилломавирусной этиологии. Вестник урологии. 2017;5(3):62-67. DOI:10.21886/2308-6424-2017-5-3-62-67

Actual questions of diagnostics of the recurrent infections of lower urinary tracts of the papillomavirus etiology

K.S. Ibishev, D.V. Krakhotkin

Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Ibishev Khalid Suleimanovich
Tel.: +7 (928) 777-77-14; e-mail: Ibishev22@mail.ru

The review dedicated by the diagnosis of recurrent infection of the lower urinary tract of the papillomavirus etiology. The search was conducted using Medline, PubMed, EMBASE, CNKI and WANG FANG databases. Human papillomaviruses included in the human virome and may be implicated in the development of the recurrent lower urinary tract infection. There are limitations of modern molecular-genetic methods for diagnosis of papillomavirus infection of the bladder. The gold standard for diagnosis of papillomavirus infection of the bladder remains cystoscopy and morphological study of the bladder biopsies.

Key words: chronic recurrent cystitis, recurrent infection, papillomavirus infection, human papillomavirus

For citation: Ibishev K.S., Krakhotkin D.V. Actual questions of diagnostics of the recurrent infections of lower urinary tracts of the papillomavirus etiology. Herald Urology. 2017;5(3): 62-67. (In Russ.). DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-3-62-67

Введение

Инфекции мочевых путей (ИМП) являются наиболее распространенными заболеваниями в практике уролога как среди амбулаторных, так и среди госпитализированных пациентов. Изучение различных аспектов этиологии, патогенеза, диагностики и лечения этой категории больных является междисциплинарной проблемой урологии, гинекологии и репродуктологии, так как большую долю больных составляют женщины репродуктивного возраста [1-4].

Практически у половины женщин с острым инфекционно-воспалительным процессом нижних мочевых путей в течение 12 месяцев развивается рецидив, у каждой третьей из них повторное обострение происходит в течение полугода, а у части женщин инфекция рецидивирует раз в год [3-4]. Поэтому в структуре ИМП одной из самых обсуждаемых и актуальных проблем является диагностика и лечение хронического рецидивирующего цистита или рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей (РИНМП) [5-7].

Стратегия литературного поиска

Электронный поиск литературы был проведен с использованием базы данных Medline, PubMed, EMBASE и двух китайских баз данных (CNKI и WANG FANG) для того, чтобы выделить соответствующие исследования до июля 2017 г., которые имеют отношение к влиянию хронического рецидивирующего цистита.

Были использованы следующие ключевые слова: «хронический рецидивирующий цистит», «рецидивирующая инфекция», «папиллома-вирусная инфекция», «вирус папилломы человека» без ограничений.

Статья выполнена в рамках диссертационной работы, одобренной Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Этиологические факторы РИНМП

РИНМП является распространенным и трудноизлечимым заболеванием, особенно среди женской популяции, вследствие многогранности патогенеза данного заболевания [7]. Вопросы диагностики и лечения тесно связаны с этиологическими факторами заболевания, только точная интерпретация патогена РИНМП является одним из ведущих звеньев успешного решения данного вопроса. В подавляющем большинстве случаев,

по данным литературы, РИНМП инициируется различными представителями бактериальной флоры [1, 2]. По данным российских и международных исследований выявлено, что традиционно наиболее распространенными возбудителями РИНМП являются грамотрицательные микроорганизмы, среди которых акцентируется доминирующая роль представителей семейства энтеробактерии [3]. Среди семейства Enterobacteriaceae ведущую роль в этиологии РИНМП определяют *Escherichia coli*: от 60 до 80% [8, 9]. Незначительный удельный вес в генезе РИНМП имеют другие представители семейства Enterobacteriaceae: *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и различные виды *Serratia* [10, 1]. Среди грамотрицательной флоры в единичных случаях в качестве этиологического фактора могут выступать неферментирующие грамотрицательные палочки (НФГП): *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonasputida* и др. [5].

Присутствие в этиологической структуре *Klebsiellas* sp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* свидетельствует о наличии у пациентки осложняющих факторов: выполнении ранее инвазивных вмешательств в мочевые пути (катетеризация, цистоскопия) или анатомо-функциональных нарушениях мочевых путей и репродуктивных органов [12].

К манифестации РИНМП причастны также некоторые представители грампозитивной флоры *S.aureus*, *Enterococcus* spp., определенные таксоны коагулазоотрицательных стафилококков, а также микоплазмы, уреоплазмы, хламидии, неклостридиально-анаэробные бактерии, дрожжеподобные грибы рода *Candida* [3-4, 14].

В настоящее время наименее изучена и, следовательно, наиболее дискуссионна вирусная составляющая этиологической структуры РИНМП [15].

За последние годы во многих странах увеличивается распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) и, соответственно, растет связанная с ней патология [16].

Традиционно считалось, что вирусный цистит – это достаточно редкое заболевание, которое, в основном, регистрируют у иммунокомпроментированных пациентов [17]. Однако среди вирусных инфекций, поражающих аногенитальную область, наиболее распространены герпетическая и ПВИ [18]. Причем в последние годы растет заболеваемость среди женщин репродуктивного возраста, что обусловлено наличием эндогенных, длительно не санированных очагов ПВИ репродуктивной системы, низкой сексуальной культурой, частой сменой половых партнеров, незащищенным сексом и т.д. [17, 18].

В каком случае необходимо подумать о РИНМП папилломавирусной этиологии? Лежащий на поверхности ответ — при наличии клинических симптомов, при отсутствии или при незначительных уровнях бактеральных и/или грибковых патогенов. Что необходимо сделать? Провести верификацию ВПИ в исследуемом материале от больного. Но, к сожалению, критерии диагностики РИНМП папилломавирусной этиологии, на сегодняшний день, отсутствуют [16, 19].

По данным Allen P.M. et al. (2005), возможными представителями ПВИ, вызывающими поражение МП и формированию рецидивирующего инфекционно-воспалительного процесса в нем, являются вирусы 6/11, 16, 18, 31, 33 типа.

Частота встречаемости ПВИ мочевых путей и репродуктивных органов составляет от 19,1% до 44,9% [21].

К сожалению, данные о региональных эпидемиологических особенностях инфицированности населения ПВИ мочевого пузыря и вариациях встречаемости ПВИ практически отсутствуют. Но именно эти сведения крайне важны для организации специфических мероприятий по ранней диагностике ПВИ, профилактике ее персистенции, формированию групп риска [22].

Важной особенностью ПВИ являются полиморфизм и многоочаговость поражения кожи и слизистых оболочек генитального тракта в виде клинической, субклинической и латентной форм, что создает определенные трудности при диагностике [23].

Считается, что ПВИ нижних мочевых путей может длительное время протекать субклинически или бессимптомно, не привлекая особого внимания пациента и врача, а клинические особенности, гистологическая картина, течение ПВИ во многом зависят от типа ДНК ВПИ в каждом конкретном случае [24].

Несмотря на то что ПВИ урогенитального тракта в последние годы получила довольно широкое распространение в человеческой популяции, до настоящего времени генитальная ПВИ недостаточно хорошо учитывается, поэтому оценка её распространённости во многом зависит от методов выявления и обследования населения [25].

Диагностика РИНМП папилломавирусной этиологии

Используемые на сегодняшний день в клинической практике методы культуральной диагностики инфекции мочевых путей и репродуктивных органов имеют ограничения и недостатки, главным среди которых является невозможность оценить роль некультивируемых микроорганиз-

мов в инфекционно-воспалительном процессе, прежде всего, вирусов. В связи с этим проводимая терапия РИНМП зачастую не приносит положительных результатов, так как при этом нет этиопатогенетической направленности проводимого лечения [26].

Для диагностики ПВИ урогенитального тракта, в зависимости от целей и возможностей лабораторий, широко применяются различные методы ПЦР диагностики. ПЦР или молекулярно-биологические методы диагностики являются на сегодняшний день самыми часто используемыми методами диагностики ПВИ. Выявление ПВИ молекулярными методами не позволяет установить стадию инфекции, однако однозначно указывают на наличие или отсутствие инфекции. В связи с этим, данная группа методов может использоваться только в совокупности с клиническими методами исследования.

Общепризнанными являются три группы молекулярно-биологических методов диагностики:

- Неамплификационные (Дот-блот, саузерн-блот-гибридизация, гибридаци*in situ* на фильтре и в ткани), которые фиксируют наличие ДНК и РНК непосредственно в препарате.
- Амплификационные (полимеразная цепная реакция – ПЦР, лигазная цепная реакция – ЛЦР), где с помощью ферментов ДНК-полимеразы и ДНК-лигазы получают большое количество одинаковых ферментов ДНК, которые идентифицируют методом гель-электрофореза.
- Сигнальные амплификационные (система гибридной ловушки — Digene Hybrid Capture System II), где предусматривается амплификация не участка ДНК, а хемолюминесцентного сигнала от молекулы зонда, связавшегося с фрагментом генома вируса. По сравнению с другими, этот метод характеризуется высокой чувствительностью, специфичностью и информативностью [18, 27].

Вышеперечисленные методы актуальны при ПВИ, вызванной несколькими типами вируса, т.е. при микст-инфекции, приводящей к персистирующему течению, развитию осложнений со стороны мочевых путей и репродуктивных органов, снижению эффективности проводимой терапии [27]. Однако современные методы диагностики ПВИ имеют некоторые ограничения в повседневной врачебной практике, т.к. их эффективность связана с количеством взятого от больного материала на исследование, в частности, эпителиальных клеток [27, 28]. Данные методы не всегда достоверны для диагностики ПВИ мочевого пузыря,

т.к. зачастую исследуют эпителиальные клетки уретры, а не мочевого пузыря. Поэтому некоторые авторы [18] рекомендуют исследовать мочу, взятую непосредственно из мочевого пузыря. Однако при обнаружении ВПИ в моче практически невозможно определить источник инфицирования данными вирусами (различные отделы уретры, простата, мочевого пузыря). Поэтому возможность выявления ВПИ в моче современными методами имеет определенные недостатки [28].

Для диагностики ПВИ мочевого пузыря широко применяется цитологическое исследование мочи. Маркером ПВИ является наличие в мазках клеток с койлоцитозом и дискератозом. Койлоциты образуются в тканях вследствие цитопатогенного действия вируса и представляют собой клетки многослойного плоского эпителия промежуточного типа с увеличенными ядрами и обширной околядерной зоной просветления. Цитологическим признаком продуктивной стадии ПВИ являются наличие многоядерных клеток, неровность контуров ядер, ядерная гиперхроматизация. Однако ряд исследователей считают, что койлоцитоз — это неспецифический признак, который может наблюдаться и при других заболеваниях, передающихся половым путем [18, 29].

«Золотым» стандартом диагностики ПВИ мочевого пузыря на сегодняшний день остается гистологическое исследование уротелия мочевого пузыря. Гистологическим маркером заболевания является наличие койлоцитоза или единичные койлоциты в совокупности с изменениями эпителия. Нередко морфологически диагностируют кондилому — участок эктоцервикса, покрытый многослойным плоским или метапластическим эпителием с фокусами койлоцитоза, папилломатоза, акантоза и дискератоза [18, 28-29].

ЛИТЕРАТУРА

1. Набока Ю.Л., Гудима И.А., Мирошниченко Е.А., Коган М.И., Ибишев Х.С., Васильева Л.И. Этиологическая структура и антибиотикочувствительность уропатогенов при хронической рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. *Урология*. 2011;(6):12-16.
2. Гаджиева З.К., Казиллов Ю.Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология*. 2016;(3):65-76
3. Зайцев А.В., Тупикина Н.В. Рецидивирующая инфекция мочевых путей – междисциплинарная проблема. *Медицинский совет*. 2014;(9):36-44.
4. Сinyaкова Л.А. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей - междисциплинарная проблема. *Медицинский совет*. 2014;(9):100-102.
5. Набока Ю.Л., Васильева Л.И., Гудима И.А., Коган М.И., Ибишев Х.С. Микробный спектр мочи и биоптатов мочевого пузыря у женщин с хроническим рецидивирующим циститом. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;(6):26-29.

Ведущими методами диагностики ПВИ мочевого пузыря являются цистоскопия и морфологическое исследование мочевого пузыря. Проведенный анализ литературы подтвердил, что РИНМП — это сложная и во многом нерешенная проблема современной медицины. Важным условием диагностики заболевания является стандартизация лабораторных исследований.

Заключение

Анализ литературы подтвердил, что рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей — это сложная и нерешенная проблема современной медицины, обусловленная как бактериальной, так и вирусной инфекцией, затрагивающая гемодинамические, иммунокомпетентные структуры мочевого пузыря и требующая создания комплексного подхода к лечению [2, 30-31].

К развитию РИНМП может быть причастна папилломавирусная инфекция. Несмотря на абсолютный приоритет во всем мире в диагностике ПВИ методов молекулярного генотипирования, золотым стандартом диагностики ПВИ мочевого пузыря является цистоскопия и морфологическое исследование биоптатов мочевого пузыря. Необходимым условием развития лабораторной диагностики ПВИ является стандартизация лабораторных исследований в соответствии с современным уровнем научно-технического прогресса в области медицины на стыке таких специальностей как урология, микробиология, вирусология и др.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Naboka YL, Gudima IA, Miroshnichenko EA, Kogan MI, Ibishev KS, Vasilieva LI. The etiological structure and antibiotic susceptibility of uropathogens in chronic recurrent infection of the lower urinary tract. *Urologiya*. 2011;(6):12-16. (In Russ.)
2. Gadzhieva ZK, Kazilov UB. Features of the approach to the prevention of recurrent infection of the lower urinary tract. *Urologiya*. 2016;(3):65-76. (In Russ.)
3. Zaytsev AV, Tupikina NV. Recurrent urinary tract infection is an interdisciplinary problem. *The Medical Council*. 2014;(9):36-44. (In Russ.)
4. Sinyakova LA. Recurrent infections of the lower urinary tract are an interdisciplinary problem. *The Medical Council*. 2014;(9):100-102. (In Russ.)
5. Naboka Yul, Vasilyeva LI, Gudima IA, Kogan MI, Ibishev KS. Microbial spectrum of urine and bladder biopsies in women with chronic recurrent cystitis. *Effective pharmacotherapy*. 2013;(6):26-29. (In Russ.)
6. Neimark AI, Razdorskaya MV, Neimark BA. Complex

6. Неймарк А.И., Раздорская М.В., Неймарк Б.А. Комплексное лечение хронического цистита у женщин. *Урология*. 2015;(4):24-28.
7. Ибишев Х.С. Некоторые аспекты лечения персистирующей инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин. *Урология*. 2014;(5):30-34.
8. Перепанова Т.С., Волкова Е.М. К вопросу патогенеза рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(3):100-105.
9. Kodner CM, Thomas Gupton EK. Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Diagnosis and Management. *American Family Physician*. 2010;82(6):638-43.
10. Khasriya RK, Ismail S, Wilson M, Malone-Lee J. A new etiology for OAB: intracellular bacterial colonization of urothelial cells. *Int. Urogynecol. J*. 2011;22(1):141-142.
11. Minardi D, d'Anzeo G, Cantoro D, Conti A, Muzzonigro G. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. *Intern. J. General Med*. 2011;(4):333-334. doi: 10.2147/IJGM.S11767
12. Ибишев Х.С. Современный взгляд на лечение и профилактику рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(3):26-29.
13. Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А., Черницкая М.Л., Ибишев Х.С. и др. Роль неклостридиальных анаэробов в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой и половой систем. *Урология*. 2013;(6):118-211.
14. Клишко Н.Н. *Диагностика и лечение оппортунистических микозов*. СПб.; 2008:196.
15. Ибишев Х.С., Крахоткин Д.В., Васильев А.А., Крайний П.А. Рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей вирусной этиологии. *Вестник урологии*. 2017;(1):26-31. doi: 10.21886/2306-6424-2017-5-1-26-31
16. Юнусова Е.И., Данилова О.В., Гизатуллина Р.Д. Панавир в лечении больных с рецидивирующей формой папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2016;(2):118-122.
17. Hansel DE, McKenney JK, Stephenson AJ, Chang SS. *The Urinary Tract. A comprehensive Guide to patient Diagnosis and Management*. New York: Springer Science+Business Media;2012:68-69.
18. Ибишев Х.С., Коган М.И. *Папилломавирусная инфекция у мужчин*. Ростов н/Д: ГБОУ ВПО «РостГМУ»;2012:52.
19. Гомберг М.А., Винаров А.З., Евдокимов В.В. Герпетическая инфекция урологической практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;(5):6-8.
20. Allen CW, Alexander SI. Adenovirus associated haematuria. *Arch. Dis. Child*. 2005;90:305-306. doi: 10.1136/adc.2003.037952
21. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н. *Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки*. Томск: НТЛ; 2002:100.
22. Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н. Современные аспекты эпидемиологии и диагностики латентной папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта (обзор литературы). *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2009;(3):81-87.
23. Исаков В.А., Исаков Д.В. Патогенез и лечение социально значимых вирусных уrogenитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции). *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;(1):68-74.
24. treatment of chronic cystitis in women. *Urologiya*. 2015;(4):24-28. (In Russ.)
25. Ibishev KS. Some aspects of treatment of persistent infection of the lower urinary tract in women. *Urologiya*. 2014;(5):30-34. (In Russ.)
26. Perepanova TS, Volkova EM. On the pathogenesis of recurrent infection of the lower urinary tract. *Experimental and clinical urology*. 2015;(3):100-105. (In Russ.)
27. Kodner CM, Thomas Gupton EK. Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Diagnosis and Management. *American Family Physician*. 2010;82(6):638-43.
28. Khasriya RK, Ismail S, Wilson M, Malone-Lee J. A new etiology for OAB: intracellular bacterial colonization of urothelial cells. *Int. Urogynecol. J*. 2011;22(1):141-142.
29. Minardi D, d'Anzeo G, Cantoro D, Conti A, Muzzonigro G. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. *Intern. J. General Med*. 2011;(4):333-334. doi: 10.2147/IJGM.S11767
30. Ibishev KS. Modern view on treatment and prevention of recurrent infection of the lower urinary tract. *Effective pharmacotherapy*. 2015;(3):26-29. (In Russ.)
31. Naboka YL, Kogan MI, Gudima IA, Chernitskaya ML, Ibishev KS et al. The role of nonclostridial anaerobes in the development of infectious and inflammatory diseases of the urinary and reproductive organs. *Urologiya*. 2013;(6):118-211 (In Russ.)
32. Klimko NN. *Diagnosis and treatment of opportunistic mycoses*. St. Petersburg.; 2008:196. (In Russ.)
33. IbishevKS, KrakhotkinDV, VasilievAA, Kraynji PA. Recurrent infection of the lower urinary tract of viral etiology. *Herald Urology*. 2017;(1):26-31. doi: 10.21886/2306-6424-2017-5-1-26-31
34. Yunusova El., Danilova OB, Gizatullina RD. Panavir in the treatment of patients with a recurrent form of papillomavirus infection of the urogenital tract. *Diary of the Kazan Medical School*. 2016;(2):118-122.
35. Hansel DE, McKenney JK, Stephenson AJ, Chang SS. *The Urinary Tract. A comprehensive Guide to patient Diagnosis and Management*. New York: Springer Science+Business Media;2012:68-69.
36. Ibishev KS, Kogan MI. *Papillomavirus infection in men*. Rostov-on-Don: SEI HPE «RostSMU»2012: 52.(In Russ.)
37. Gomberg MA, Vinarov AZ, Evdokimov VV. Herpetic infection in urological practice. *Effective pharmacotherapy*. 2012;(5):6-8.(In Russ.)
38. Allen CW, Alexander SI. Adenovirus associated haematuria. *Arch. Dis. Child*. 2005.90:305-306. doi: 10.1136/adc.2003.037952
39. Kolomiets LA, Urazova LN. *Genital papillomavirus infection and cervical cancer*. Tomsk: NTL; 2002:100. (In Russ.)
40. Evstigneeva NP, Kuznetsova YuN. Modern aspects of epidemiology and diagnosis of latent papillomavirus infection of the urogenital tract (literature review). *Modern problems of dermatovenereology, immunology and medical cosmetology*. 2009;(3)81-87.(In Russ.)
41. Isakov VA, Isakov DV Pathogenesis and treatment of socially significant viral urogenital infections (herpes and papillomavirus infection). *Clinical pharmacology and therapy*. 2014;(1):68-74. (In Russ.)
42. Kungurov NV, Gerasimova NM, Kuznetsova Yu.N. Clinical efficacy of Panavir in the therapy of papillomavirus infection. *Clinical dermatology and venereology*. 2006;(1):24-26.(In Russ.)
43. Kuznetsova Yu.N., Evstigneeva N.P., OboskalovaT.A. Complex therapy of manifestations of papillomavirus

24. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кузнецова Ю.Н. и др. Клиническая эффективность Панавира в терапии папилломавирусной инфекции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2006;(1):24-26.
25. Кузнецова Ю.Н., Евстигнеева Н.П., Обоскалова Т.А. Комплексная терапия манифестных проявлений папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2009;(3):27-31.
26. Ибишев Х.С. Целесообразность интерферонотерапии при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. *Лечащий врач*. 2013;(12):30-34.
27. Львов Н.Д., Панюкова Е.М. Новые подходы к диагностике папилломавирусной инфекции. *РМЖ. Акушерство и гинекология*. 2016;(5):325-327.
28. Shigehara K, Sasagawa T, Namiki M. Human papillomavirus infection and pathogenesis in urothelial cells: A mini-review. *J. Infect. Chemother*. 2014;(20):741-747. doi: 10.1016/j.jiac.2014.08.033
29. Порсохонова Д.Ф., Набиева Т.А., Алимова Б.Д. и др. Основные вопросы диагностики и лечения клинических форм папилломавирусной инфекции гениталий. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2016;(2):94-100.
30. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Эффективность уро-ваксома при рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях мочеполовой системы. *Урология*. 2011(4):7-11.
31. Набока Ю.Л., Коган М.И., Васильева Л.И., Гудима И.А., Мирошниченко Е.А., Ибишев Х.С. Бактериальная микст-инфекция у женщин с хроническим рецидивирующим циститом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011;(1):8-12.
- infection of the urogenital tract. *Modern problems of dermatovenereology, immunology and medical cosmetology*. 2009;(3):27-31. (In Russ.)
26. Ibishev KS. Feasibility of interferon therapy in recurrent infection of the lower urinary tract. *Treating physician*. 2013;(12):30-34. (In Russ.)
27. Lvov ND, Panyukova E.M. New approaches to the diagnosis of papillomavirus infection. *RusOMJ. Obstetrics and gynecology*. 2016;(5):325-327. (In Russ.)
28. Shigehara K, Sasagawa T, Namiki M. Human papillomavirus infection and pathogenesis in urothelial cells: A mini-review. *J. Infect. Chemother*. 2014;(20):741-747. doi: 10.1016/j.jiac.2014.08.033
29. Porsokhonova DF, Nabieva TA, Alimova BD And others. The main issues of diagnosis and treatment of clinical forms of papillomavirus infection of genitals. *Journal of Theoretical and Clinical Medicine*. 2016;(2):94-100. (In Russ.)
30. Kulchavenya EV, Breusov AA. Efficacy of uro-vaxom in recurrent infectious-inflammatory diseases of the urogenital system. *Urologiya*. 2011;(4):7-11. (In Russ.)
31. Naboka YuL, Kogan MI, Vasilyeva LI, Gudima IA, Miroshnichenko EA, Ibishev KhS. Bacterial mixed infection in women with chronic recurrent cystitis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011;(1):8-12. (In Russ.)

Сведения об авторах

Ибишев Халид Сулейманович, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный университет» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0002-2954-842X

Тел.: +7 (928) 777-77-14

e-mail: Ibishev22@mail.ru

Крахоткин Денис Валерьевич. Аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный университет» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0003-1540-6647

Тел.: +7 (928) 900-33-72

e-mail: den_surgeon@mail.ru

Information about the author

Ibishev Khalid Suleimanovich, Professor, doctor of medical sciences of department of urology and human Reproductive Health with a course of pediatric urology-andrology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

ORCID iD 0000-0002-2954-842X

Tel.: +7 (928) 777-77-14

e-mail: Ibishev22@mail.ru

Krakhotkin Denis Valerievich, PhD-researcher fellow of department of urology and human Reproductive Health with a course of pediatric urology-andrology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

ORCID iD 0000-0003-1540-6647

Tel.: +7 (928) 900-33-72

e-mail: den_surgeon@mail.ru

Поступила: 13 сентября 2017

Received: September 13, 2017

Принята к публикации: 25 сентября 2017

Approved for publication: September 25, 2017

© В.Л. Медведев, С.Н. Лепетунов, 2017
УДК 616.62-002:615.372
DOI 10.21886/2308-6424-2017-5-3-68-78
ISSN 2308-6424

Ботулинический токсин в лечении интерстициального цистита

В.Л. Медведев^{1,2}, С.Н. Лепетунов²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; Краснодар, Россия

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1
им. проф. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края; Краснодар, Россия

Автор для связи: Лепетунов Сергей Николаевич
Тел.: +7 (918) 414-64-62; e-mail: lepetunov@gmail.com

Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит является хроническим заболеванием, которое отрицательно влияет на качество жизни. Существуют различные теории этиологии и патогенеза заболевания. Интерстициальный цистит может не диагностироваться в течение многих лет, потому что ряд заболеваний мочевого пузыря имеет в своей клинической картине болевой синдром. Кроме того, симптоматика значительно различается у каждого пациента, и ни одно лечение не доказало свою эффективность. Цель терапии интерстициального цистита на сегодняшний день заключается в уменьшении симптомов, чтобы улучшить качество жизни пациента. Внутрипузырный ботулинический токсин А становится потенциально новым фармакологическим методом лечения для синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита. Цель нашего обзора – оценить эффективность внутрипузырной ботулинотерапии.

Ключевые слова: ботулинический токсин; синдром болезненного мочевого пузыря; интерстициальный цистит; внутрипузырная терапия

Для цитирования: Медведев В.Л., Лепетунов С.Н. Ботулинический токсин в лечении интерстициального цистита. Вестник урологии. 2017;5(3):68-78. DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-3-68-78

Botulinum Toxin A for the Management of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome

V.L. Medvedev^{1,2}, S.N. Lepetunov²

¹Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia

²State Budgetary Healthcare Institution «Research Institution - Regional Clinical Hospital № 1
of prof. S.V. Ochapovskogo»; Krasnodar, Russia

For correspondence: Lepetunov Sergey Nikolaevich
Tel.: +7 (918) 414-64-62; e-mail: lepetunov@gmail.com

Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome is a chronic and debilitating condition that negatively impacts quality of life. Several causes have been postulated in the pathogenesis of this condition; however, the etiology remains unknown. Interstitial cystitis may go undiagnosed for many years because the condition often co-exists with other chronic pain syndromes. Furthermore, the symptoms of Bladder Pain Syndrome vary considerably across patients, therefore no one treatment has shown to be consistently effective in providing relief. Thus, the goal of management of interstitial cystitis remains to provide relief of symptoms in order to improve a patient's quality of life. Intravesical Botulinum toxin A is emerging as a potential new pharmacologic treatment for interstitial cystitis refractory to conventional treatment modalities. The aim of our short review is to assess the efficacy of intravesical Botulinum toxin A in Bladder Pain Syndrome.

Key words: Botulinum toxin; bladder pain syndrome; interstitial cystitis; intravesical treatment

For citation: Medvedev V.L., Lepetunov S.N. Botulinum toxin a for the management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Herald Urology. 2017;5(3):68-78. (In Russ.). DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-3-68-78

Введение

Ряд заболеваний мочевого пузыря имеют в своей клинической картине болевой синдром. К таким заболеваниям относятся: синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит (СБМП/ИЦ).

Интерстициальный цистит – диагноз исключение, поэтому диагноз устанавливается после длительных и безуспешных диагностических мероприятий, и различных методов терапии у гинекологов, неврологом, урологов, проктологов. Диагноз устанавливался на основе хронической тазовой боли, боли сопряженной с актом мочеиспускания, постоянными позывами к мочеиспусканию или учащенным мочеиспусканием. Определены критерии исключения и утверждена классификация СБМП/ИЦ по результатам цистоскопии с гидродистензией и биопсией мочевого пузыря. Цистоскопическая картина оценивалась наличием гломеруляций, петехий, а иногда и слизистыми изъязвлениями (язвы Гуннера) [1].

В результате, дизайн рандомизированных контролируемых исследований крайне сложен. Таким образом, данные, касающиеся эффективности терапии, ограничены и часто основаны на неконтролируемых исследованиях или серии случаев.

Немного известных нам пероральных лекарственных препаратов, обычно используемых при лечении интерстициального цистита, имеющих апробацию в многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических испытаниях. Существует немало информации о том, что применение препаратов у этой категории больных, сопряжено с тахифилаксией, что является огромной проблемой.

Рекомендации Американской урологической ассоциации указывают, что первая линия пероральных препаратов для СБМП/ИЦ может включать amitriptyline, cimetidine, hydroxyzine, и/или pentosan polysulfate sodium

(ПФС натрия). Циклоспорин должен быть зарезервирован для использования опытными клиницистами после того, как потенциально менее болезненные альтернативы будут исчерпаны [2].

Учитывая малую клиническую эффективность медикаментозной (пероральной) терапии, ученые ищут другие методики лечения СБМП/ИЦ. Существует внутривезикальная терапия СБМП/ИЦ, которая продолжает оставаться важной терапевтической «ноткой» в лечении болезненного мочевого пузыря для облегчения или уменьшения рецидивирования симптомов.

Инстилляциями препаратов в мочевой пузырь можно создать высокую концентрацию лекарственных средств на местном уровне – месте заболевания без увеличения системных уровней, что может объяснить низкий риск системных побочных эффектов. Сюда входит введение локально активных анестетиков, гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата и пентосан полисульфат натрия (который в настоящее время одобрен и для перорального применения FDA при интерстициальном цистите). Однако эти препараты не показали долгосрочных положительных результатов.

Поэтому появились другие методики лечения, а именно интервенционные.

Цель гидродистензия – сохранить цистометрическую емкость, но в настоящее время она имеет ограниченную терапевтическую роль.

Эндовезикальный ионофорез увеличивает проникновение в стенку мочевого пузыря лекарственных препаратов. Данный метод применяется в ряде стран, в основном, в рамках научных исследований.

Трансуретральная резекция, электро- или лазерная коагуляция участков Гуннеровского поражения (язв) в мочевом пузыре приводят к регрессу симптомов и уровня боли у больных с СБМП/ИЦ на период от 6 месяцев до 3 лет.

Гипербарическая оксигенация – безопасный и практически осуществимый метод лечения, показавший свою эффективность в ряде небольших, но рандомизированных исследований.

Имплантация постоянного сакрального нейромодулятора выполняется больным, отметившим уменьшение симптомов СБМП/ИЦ не менее чем на 50% в период временного тестирования. При длительном наблюдении эффективность составила 72%, повторные оперативные вмешательства выполнялись в 25% случаев.

Эндоскопическое введение ботулотоксина А в стенку мочевого пузыря может оказывать антиноцицептивное действие на его афферентные проводящие пути, приводить к симптоматическому и уродинамическому улучшению. Основная роль в лечении СБМП/ИЦ отводится снижению боли [3, 4].

Механизм действия ботулинического токсина типа А можно разделить на 3 стадии.

I стадия заключается в специфическом связывании молекулы с пресинаптической мембраной.

II стадия – проникновение связанного токсина в цитоплазму нейронов путем эндоцитоза.

III стадия приводит к блокаде высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний холинергических нейронов. Конечным результатом является продолжительная хемоденервация.

Обзор исследований

Постоянно растет объем информации относительно роли ботулинического токсина типа А в лечении СБМП/ИЦ [5-25]. Наиболее значимыми были 16 исследований, из которых два были двойными слепыми и плацебо-контролируемыми, у четырех было длительное (2 года) с повторными инъекциями, а десять – с более короткими ретроспективными исследованиями [5].

В 2004 г. Smith C.P. et al. и соавторы сообщили о тринадцати пациентках с интерстициальным циститом, которым был введен ботулинический токсин типа А в дозировке 100-200 Ед в количестве 20-30 инъекций в подслизистый слой стенки мочевого пузыря и мочепузырного треугольника с одновременной гидродистензией. Начало клинического эффекта в среднем через 5-7 дней, средняя продолжительность 3,7 месяцев. Период наблюдения – 3 месяца. По сравнению с исходными данными улучше-

ние отметили 9 женщин (69%) ($p < 0,05$), частота мочеиспусканий уменьшилась на 44%, никтурия – на 45%, и болевой синдром по визуальной-аналоговой шкале – на 79% соответственно ($p < 0,01$) [6].

В 2005 г. Jhang J.F. и Kuo H.C. опубликовали результаты по десяти пациенткам, которым вводился БТ-А в дозировке 100 Ед субуротелиально в заднюю и боковые стенки мочевого пузыря, плюс пятерым пациенткам дополнительно в треугольник мочевого пузыря 100 Ед. У пятерых пациенток, получавших инъекции в мочепузырный треугольник, не отмечено терапевтического ответа, у оставшихся пятерых женщин частота мочеиспусканий уменьшилась на 25%, никтурия – на 27%, и болевой синдром по визуальной-аналоговой шкале – на 25% соответственно [7].

Группа исследователей во главе с Antonella Giannantoni в 2006 г. сообщила о серии пациентов, которые получали инъекции ботулинического токсина типа А – 200 Ед, в зону треугольника и заднюю стенку мочевого пузыря, период наблюдения 3 месяца. 12 из 14 (85,7%) отметили улучшение симптомов (частота мочеиспусканий уменьшилась на 35%, никтурия – на 47%, болевой синдром – на 40%), продолжительность эффекта в среднем 3 месяца [8].

Ramsay A.K. et al. 2007г. провели проспективное исследование одиннадцати пациенток с СБМП/ИЦ. Вводилась дозировка 200-300 Ед в подслизистый слой верхушки мочевого пузыря и зоны треугольника. Продолжительность наблюдения 14 недель, уменьшение симптоматики на 20% [9].

В 2007 г. Carl S., Grosse J., Laschke S. опубликовали результаты своего исследования, при котором вводилась дозировка 500 Ед в подслизистый слой зоны треугольника и заднюю стенку мочевого пузыря. 24 пациентки из 35 (83%), отметили значительное улучшение симптоматики, продолжительность клинического эффекта составила в среднем 6 месяцев, что в последующем потребовало повторного введения [10].

Liu H.T., Kuo H.C. 2007 г., провели исследование, разделив пациенток на 2 группы. В первой группе 14 пациенткам вводили БТ-А дозировкой 100 Ед, во второй 5 пациенткам – 200 Ед. Значительное снижение боли и частоты мочеиспускания было отмечено в течение 3 месяцев. Ответ наблюдался в 10/14 случаев (74%) у пациенток, которые получили 100 единиц и 4/5 80%, получивших 200 единиц [11].

В 2008 г. Antonella Giannantoni et al. сообщили о 12-месячном наблюдении за пациен-

тами после внутривезикулярной терапии ВТ-А. В исследовании принимали участие 15 человек (3 мужчин и 12 женщин). В мочевой пузырь вводилось 200 Ед ботулинического токсина А на 20 миллилитрах 0,9% физиологического раствора. Инъекции выполнялись в подслизистый слой треугольника и боковых стенок мочевого пузыря. Оценка проводилась путем сравнения исходных данных до начала лечения, а также через 1,3,5, 12 месяцев соответственно. 13 пациентов (86,6%) отметили улучшение на 1 и 3 месяце наблюдения. Через пять месяцев сохранялся терапевтический эффект у 26,6% респондентов. Через 12 месяцев болевой синдром был отмечен у всех пациентов. 9 пациентов жаловались на дизурию через 1 месяц после лечения, у 4-х через 3 месяца, и у двоих при 5 месячном периоде наблюдения [12].

Куо Н.С. и Chancellor M.B. в 2009 г. разработали и провели рандомизированное исследование пациентов с рефрактерным болезненным мочевым пузырем/интерстициальным циститом, в котором приняли участие 67 человек. Было организовано три группы: первая (15), в которой проводились инъекции БТ-А 200 Ед и гидродистензия, вторая (29) – 100 Ед и гидродистензия, и третья (23) – только гидродистензия мочевого пузыря. Препараты вводились в заднюю и боковые стенки мочевого пузыря. Положительный эффект в течение 6 месяцев 31/44 (71%), на 12 и 24 месяца был зарегистрирован: 24/44 (55%) и 13/44 (30%) в группах ботулинического токсина типа А соответственно. Клиническая картина через 12 и 24 месяца была значительно лучше, чем в группе, где выполнялась только гидродистензия. Более лучший клинический ответ получен при введении 200 Ед токсина [13].

El-Bahnasy A.E. et al. (2009) провели сравнительный анализ ботулинического токсина типа А и БЦЖ-терапии, в исследовании принимали участие 36 человек. В первой группе пациенты получали внутривезикулярную терапию бациллой Кальметта-Герена (БЦЖ) стандартно в течение 6 недель; вторая получила внутривезикулярную инъекцию ботулинического токсина А 300 Ед. За время наблюдения состояние улучшилось в I группе на 71%, в II группе – на 92%. Частота микций снизилась на 31% и 68%, никтурия – на 54% и 100%, тазовая боль уменьшилась в 81% и 96% случаев соответственно. Таким образом, терапия ботулиническим токсином типа А лучше, чем БЦЖ-терапия [14].

Antonella Giannantoni et al. (2010) сообщили о двухлетнем наблюдении за пациентами, доказав, что введение ботулинического токсина

типа А является безопасным и эффективным в среднесрочном лечении пациентов с интерстициальным циститом, положительный эффект которого постепенно уменьшается, что требует в последующем повторных инъекции нейротоксина. Средний механизм действия 5 месяцев, болевой синдром через 12 месяцев у 100% наблюдаемых пациентов. Было выполнено повторное введение препарата 13 пациенткам в дозировке 200 Ед. Средний интервал между двумя последовательными введениями БТ-А составил $5,25 \pm 0,75$ месяцев [15].

В 2010 году Rasheed T. et al. провели рандомизированное исследование, в котором оценивали эффективность БТ-А против пентосан полисульфат натриевой соли. Производилось введение БТ-А дозировка 300 Ед, в подслизистый слой задней, боковые стенки и треугольник мочевого пузыря. Отмечен положительный терапевтический эффект в течение 10 недель, по сравнению с инстилляциями пентосан полисульфата натриевой соли [16].

Pinto R. et al. в 2010 г. опубликовали работу о введении 100 Ед БТ-А в треугольник мочевого пузыря, согласно результату исследования, положительный эффект сохранялся в течение 10 месяцев, потребовавший в последующем повторного введения препарата [17].

Gottsch H.P. et al. в 2011 г. рандомизировали 20 пациенток с СБМП/ИЦ, одиннадцати из них было введено 100 Ед БТ-А парауретрально по 50 Ед в 1мл на 3 и 9 часах условного циферблата соответственно. Девяти пациенткам введено плацебо – 3мл 0,9% раствора хлорида натрия. В процессе исследования никаких осложнений или побочных эффектов отмечено не было. Но и никаких улучшений между плацебо и ВТ-А за три месяца наблюдения не наблюдалось ($p = 0,97$) [18].

В исследование Chung S.D. et al. (2012) были включены 67 пациенток с СБМП/ИЦ, каждой проводилась внутривезикулярная терапия в дозировке 100 Ед ботулинического токсина с гидродистензией. Оценка терапии проводилась через 6 месяцев. Частота мочеиспусканий уменьшилась на 31%, никтурия – на 36%, и болевой синдром по визуально-аналоговой шкале – на 37% по сравнению с исходными данными [19].

В 2013 г. проведено Куо Н.С. проспективное интервенционное исследование, в котором участвовал 81 пациент. Пациентам вводился внутривезикулярно нейротоксин в дозировке 100 Ед. Суть исследования заключалась в том, что каждые 6 месяцев пациентам вводился БТ-А, до тех пор, пока клиническая картина была ниве-

лирована. 20 человек получили однократные инъекции, 19 – получали 2 инъекции, 12 – 3 инъекции, а 30 получили 4 инъекции ботулинического токсина. Во всех группах отмечен хороший клинический эффект, но лучшие результаты были отмечены у пациентов, которые получили 4 повторных инъекции ($p = 0,0242$) и 3 ($p = 0,050$), по сравнению с теми, кто получал одну инъекцию. Однако не было значимой разницы в коэффициентах долгосрочного эффекта среди пациентов, получивших 2, 3 и 4 инъекции [20].

В ходе двойного слепого исследования Lee C.L., Kuo H.C. (2013) сравнивали эффективность БТ-А в двух группах, получавших 100 и 200 Ед соответственно плюс гидродистензии через 2 недели, и третья группа, получавшая только гидродистензию. Всего в исследовании принимали участие 67 пациентов, все они не смогли «ответить» на традиционное лечение СБМП/ИЦ. Инъекции вводили в уретелий задней и боковых стенок мочевого пузыря. Всего 40 инъекции. В группе из 200 Ед каждая инъекция составляла 5 Ед, в группе 100 Ед – 2,5 Ед на одно место введения препарата. Оценка лечения проводилась через 3 месяца, оценка боли по шкале ВАШ и объем мочевого пузыря по дневникам мочеиспускания. Через 3 месяца 80% и 72% пациентов в группах, получавших 200 Ед и 100 Ед соответственно, имели значительное улучшение, по сравнению с 48% в группе плацебо ($p = 0,032$). Боль по визуально-аналоговой шкале уменьшилась до 39% и 55% против 18% контрольной группы ($p = 0,007$). Объем мочевого пузыря также значительно возрос на 26% в группе 100 Ед и на 63% в группе, получившей 200 Ед в сравнении с 4% в группе гидродистензии [21].

Kuo H.C., Jiang Y.H. в 2015 г. опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проводимого у пациентов с рефрактерным СБМП/ИС. После рандомизации больные были разделены на 2 группы, первой группе проводилась гидродистензия с субуретелиальным введением ботулинического токсина типа А в дозировке 100 Ед; второй эквивалентно вводился физиологический раствор. 100 Ед токсина разводили в 10 миллилитрах физиологического раствора, таким образом, в 1 миллилитре концентрация составила 10 Ед. Выполнялось 20 инъекции в подслизистый слой задней, боковых стенок мочевого пузыря и мочепузырный треугольник в концентрации 5 Ед в 1 мл. В послеоперационном периоде проводилась антибиотикотерапия в объеме це-

фалексин 500 мг x 3 раза в день в течение семи дней. Оценка эффективности лечения проводилась через 2, 4 и 8 недель, для определения результатов лечения использовались визуально-аналоговая шкала, дневник боли и уродинамические переменные. В исследовании приняли участие 60 человек (8 мужчин, 52 женщины, возраст $50,8 \pm 13,9$ лет), в первой группе приняли участие 40 человек, во второй – 20. На 8й неделе наблюдалось значительное снижение болевого синдрома в группе БТ-А, по сравнению с контрольной группой ($-2,6 \pm 2,8$ против прогноза $-0,9 \pm 2,2$, ($p = 0,021$). Остальные переменные значимо не различались между группами, но следует отметить, что в группе с ботулиническим токсином увеличилась цистометрическая емкость. Общий уровень результативности составил 63% (26/40) в I группе, и 15% (3/20) в контрольной группе ($p=0,028$). В ходе исследования были диагностированы следующие осложнения: через 4 недели расстройства мочеиспускания – 15 (32,5%), гематурия – 2 (5%), инфекция мочевых путей – 1 (2,5%), через 8 недель расстройство мочеиспускания – 16 (40%), гематурия – 1 (2,5%), инфекция мочевых путей – 2 (5%) [22].

Lee C.L., Kuo H.C. в 2015 г. провели оценку долгосрочного действия ботулинического токсина при повторных введениях препарата у больных с интерстициальным циститом. В исследовании принимали участие 104 пациента, которым проводилось четырехкратное введение ботулотоксина с периодичностью 1 раз в 6 месяцев (56,7%), и группа пациентов (34%), которым добровольно вводилась пятая инъекция из-за усиления симптоматики. Исследователи отметили значительное уменьшение симптомов в течение последующего периода (до 79 месяцев). Девяноста пациентам провели повторное введение БТ-А, 72 пациента получили третью инъекцию, а 59 пациентов завершили четыре курса инъекций ботулотерапии. Оценка показателей проводилась по показателям опросника О’Лири-Сан (ICSI, ICPI, OSS), дневнику мочеиспускания, урофлоуметрии, оценке функциональной емкости мочевого пузыря, визуальной аналоговой шкале, глобальной оценке ответа и максимальной емкости мочевого пузыря. Глобальная оценка ответа – имеется тенденция к увеличению с увеличением числа инъекций. Измеренные переменные во всех временных точках у пациентов, получивших четыре инъекции БТ-А, визуально-аналоговая шкала ($5,4 \pm 2,2$ vs $2,9 \pm 2,3$, $p < 0,0001$), оценка функциональной емкости мочевого пузыря ($133,5 \pm 74,0$ vs $226,9 \pm 108,8$, $p < 0,0001$) и днев-

ная частота ($15,2 \pm 7,1$ vs $10,3 \pm 5,3$, $p < 0,0001$). Хотя степень гломеруляции значительно улучшилась ($1,7 \pm 1,0$ vs $1,3 \pm 0,9$, $p = 0,006$), максимальная емкость мочевого пузыря ($677,7 \pm 217$, против $756,4 \pm 192,2$, $p = 0,013$) незначительно улучшилось после четырех инъекций БТ-А. Более того, те пациенты, у которых были повторные инъекции, имели более высокий уровень успеха в течение последующего периода [21].

Lorenzo L., Bonillo M.A. et al. в 2016 г. опубликовали проспективное исследование 25 пациентов с интерстициальным циститом. Совместно с гидродистензией мочевого пузыря вводились в подслизистый слой инъекции БТ-А в концентрации 100 Ед. При диагностике Гуннеровского поражения выполнялась резекция или электрокоагуляция. Было выполнено тридцать восемь процедур (25 первых вмешательств и 13 повторных операций). Отмечено субъективное улучшение у 21 пациента (84%), значительное у 47% из этих пациентов, умеренное в 41,2% случаев и небольшое у 11,8%. Четыре пациента клинического эффекта не отметили. Послеоперационное снижение боли по визуально-аналоговой шкале (от 7,1 до 1,8 пункта, $p = 0,001$), днем (с 11,8 до 7,5, $p = 0,012$) и ночное время (от 5,9 до 3,6, $p = 0,003$) Частота мочеиспусканий снизилась (от 27,9 до 11,2 пункта, $p = 0,042$). Степень улучшения не была связана с возрастом, наличием повреждений мочевого пузыря или лечением рецидивов. Средняя продолжительность улучшения составила 7 месяцев (95%), хотя эта продолжительность была несколько дольше у пациентов моложе 65 лет. Совместная реализация гидродистензии мочевого пузыря и ботулинотерапии имеет хороший терапевтический эффект у больных с СБМП/ИЦ, не поддающихся классическим методам лечения. Данная методика обеспечивает хорошие клинические результаты и сохраняет свою эффективность при повторном лечении [23].

Исследователи из Японии оценили влияние инъекции ботулинического токсина у 34 пациентов с СБМП/ИЦ, которые не получили клинического ответа на стандартные методы лечения. Пациенты были разделены на 2 группы: группа А – 18 больных и группа Б – 16. В группе А были выполнены инъекции ботулинического токсина, в группе Б инъекции были выполнены отсрочено через 1 месяц, но сначала была выполнена только гидродистензия мочевого пузыря. Оценка результатов проводилась через 1, 3, 6, и 12 месяцев. Эффективность лечения была выше в группе А, чем в группе Б (72,2% против 25,0%, $p=0,01$). Когда обе группы были

объединены в одну когорту, частота ответа составила 73,5% через 1 месяц, 58,8% через 3 месяца, 38,2% через 6 месяцев и 20,6% в 12 месяцев. Средняя продолжительность ответа составляла 5,4 месяца. Анализ показал, что терапия ботулиническим токсином может быть альтернативным вариантом лечения для пациентов с интерстициальным циститом, резистентным к традиционным методам лечения, особенно для тех, кому ранее проводились гидродинамические и трансуретральные вмешательства [24].

Заключение

Во всех исследованиях использовалось 100 Ед и более (100-300 Ед), за исключением одного двойного слепого исследования, в котором использовалось только 50 Ед БТ-А. Введение 50 Ед не рекомендуется, так они не улучшают клинической картины [14].

Не было отмечено эффективности введения БТ-А периуретрально при интерстициальном цистите [14].

Подводя итог, можно отметить, что введение 200 Ед, более эффективно, чем 100 Ед. Но на сегодняшний момент введение двухсот единиц и выше сомнительно ввиду небольшого количества исследований, поэтому на сегодня рекомендованная доза введения 100 Ед.

Исходя из анализа исследований, средняя продолжительность клинического эффекта от 3 до 6 месяцев, что требует в последующем повторного введения [19].

Совместное проведение гидродистензии мочевого пузыря и ботулинотерапии имеет более выраженный терапевтический эффект [20].

Основными осложнениями являются: дизурия – в первые три дня у 100% больных, через 1 месяц – у 60%, через 3 месяца наблюдений – у 25%, через 5 месяцев – у 15% пациентов [11, 25], нарушение функции опорожнения мочевого пузыря (от 3 до 18%) [8-10] и инфекция мочевыводящих путей 6-27%, что заставляет проводить антибактериальную терапию в течение 3х дней после инъекции. В 13% наблюдений отмечена гематурия [25].

Практически все исследования показали явную эффективность инъекционной терапии БТ-А при СБМП/ИЦ. Это действительно перспективный вариант лечения, который заслуживает дальнейшего изучения (табл.).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Таблица 1. Особенности исследований ботулинического токсина типа А в лечении СБМП/ИЦ

Авторы исследования	Описание исследования	Места инъекций	Доза БТ-А	Результат
Smith C.P et al. (2004) [6]	NIDDK Нерандомизированное	20–30, зона треугольника и задняя стенка	200 Ед Dysport® 7 введений, Botox® 6 введений	9/13 (69%) - улучшение симптомов, продолжительность эффекта в среднем 3,7 месяца
Jhang J.F et al. (2005) [7]	NIDDK Нерандомизированное	Подслизистый слой задняя и боковые стенки мочевого пузыря	100 Ед	5/10 (50%) – не отметили терапевтического эффекта, у оставшихся 5 пациентов уменьшение частоты на мочеиспускания на 25%, никтурия на 27%, болевой синдром уменьшился на 25%
Giannantoni A. et al. (2006) [8]	“ESSIC эквивалент” Пилотное исследование	20, зона треугольника и задняя стенка	200 Ед Botox®	12/14 (85.7%) - улучшение симптомов, продолжительность эффекта в среднем 3 месяца
Ramsay A.K. et al. (2007) [9]	NIDDK Нерандомизированное	20–30, подслизистый слой верхушки мочевого пузыря и зона треугольника	200–300 Ед Производитель не установлен	Значительное улучшение симптоматики, продолжительность эффекта 10-14 недель
Carl S. et al. (2007) [10]	NIDDK Нерандомизированное	20–25, зона треугольника и задняя стенка	500 Ед	Значительное улучшение симптоматики в 24/35 (83%) случаях, продолжительность эффекта 6 месяцев, потребовалось повторное введение
Liu H.T., Kuo H.C. (2007) [11]	(+ гидродистензия 2 недели спустя) Нерандомизированное	подслизистый слой	100–200 Ед Производитель не установлен	Значительное снижение боли и частоты мочеиспускания в течении 3 месяцев. Ответ наблюдался в 10/14 (74%), которые получили 100 единиц и 4/5 80%, получивших 200 единиц
Giannantoni A. et al. (2008) [12]	ESSIC Нерандомизированное	20, зона треугольника и задняя стенка	200 Ед Botox®	13 из 15 (86,6%) – отметили улучшение симптоматики через 1 и 3 месяца наблюдения. Через 5 месяцев сохранялся эффект терапии у 26,6% (4). Через год после введения препарата болевой синдром успокоил всех пациентов.
Kuo H.C., Chancellor M.B. (2009) [13]	NIDDK Рандомизированное: ботулинический токсин + гидродистензия vs гидродистензии	40, боковые и задняя стенки	100–200 Ед Botox®	31/44 (71%) - положительный эффект в течении 6 месяцев и значительно лучшие результаты против терапии гидродистензии. Более лучший клинический ответ получен при введении 200 единиц

EI-Bahnasy A.E. et al. (2009) [14]	Рандомизированное Ботулинический токсин vs БЦЖ	30, боковые и задняя стенки + треугольник мочевого пузыря	300 Ед	I группа получила БЦЖ-терапию – 6 недель. II – получила внутривузырную инъекцию БТ- А 300 Ед. За время наблюдения состояние улучшилось в I группе на 71%, в II группе – 92%. Частота микций снизилась на 31% и 68%, никтурия – на 54% и 100%, тазовая боль уменьшилась в 81% и 96% случаев соответственно.
Rasheed T. et al. (2010) [16]	Рандомизированное Ботулинический токсин vs пентосан полисульфат натриевая соль	30, боковые и задняя стенки + треугольник мочевого пузыря	300 Ед	Значительное улучшение состояния в течение 10 недель, по сравнению с инстилляциями ПФС натрия
Pinto R. et al. (2010) [17]	ESSIC Нерандомизированное	10, треугольник мочевого пузыря	100 Ед Botox®	Значительное улучшение состояния в течение 10 месяцев. В 16 случаях проведено повторное лечение
Gottsch N.P. et al. (2011) [18]	Рандомизированное Ботулинический токсин против плацебо	2, парауретрально	50 Ед	Нет улучшения, сохранение симптоматики, одинаково по отношению с плацебо
Chung S.D. et al. (2012) [19]	Ботулинический токсин + гидродистензия	Подслизистый слой задняя и боковые стенки мочевого пузыря	100 Ед	Оценка терапии проводилась через 6 месяцев. Частота мочеиспусканий уменьшилась на 31%, никтурия – на 36%, и болевой синдром по визуально-аналоговой шкале – на 37% по сравнению с исходными данными
Кuo H.C. (2013) [20]	Перспективное	Подслизистый слой задняя и боковые стенки мочевого пузыря	100 Ед	В исследовании приняли участие 81 пациент, каждые 6 месяцев пациентам вводился БТ-А, до тех пор, пока клиническая картина была нивелирована. 20 человек получили однократные инъекции, 19 – получили 2 инъекции, 12 - 3 инъекции, а 30 - получили 4 инъекции БТ-А.
Lee C.L., Kuo H.C. (2013) [21]	Двойное слепое исследование ботулинический токсин + гидродистензия vs гидродистензии	20, Подслизистый слой задняя и боковые стенки + треугольник мочевого пузыря	100-200 Ед	Через 3 месяца 80% и 72% пациентов в группах, получавших 200 Ед и 100 Ед соответственно, имели значительное улучшение, по сравнению с 48% в группе плацебо (0,032).
Кuo H.C. et al. (2015) [22]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ботулинический токсин + гидродистензия vs физиологический раствор	20, Подслизистый слой задняя и боковые стенки + треугольник мочевого пузыря	100 Ед	I группе проводилась гидродистензия + БТ-А II – эквивалентно вводился физиологический раствор. Уровень эффективности терапии составил 63% (26/40) в I группе, по отношению к 15% (3/20) в контрольной группе (p=0,028).
Lorenzo L. et al. (2016) [23]	Перспективное ботулинический токсин + гидродистензия + ТУР гуннеровского зон поражения	Подслизистый слой	100 Ед	Улучшение у 21/25 (84%), Средняя продолжительность улучшения составила 7 месяцев

ЛИТЕРАТУРА

1. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008;53(1):60-7. doi: 10,1016 / j.eururo.2007.09.019
2. Hanno PM, Burks D, Clemens JQ, Dmochowski R, Erickson D, Fitzgerald MP. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol.* 2011;185(6):2162–70. doi: 10,1016 / j.juro.2011.03.064
3. Зайцев А.В., Шаров М.Н., Пушкарь Д.Ю., Ходырева Л.А., Дударева А.А. *Хроническая тазовая боль. Клинические рекомендации.* Москва; 2016.
4. Коган М.И., Белоусов И.И., Сизонов В.В. Применение ботулинического токсина типа А в коррекции симптомов нарушенного мочеиспускания у детей и взрослых. *Эффективная фармакотерапия.* 2011;44:10-15.
5. Jabbari B. *Botulinum Toxin Treatment of Pain Disorders.* Springer New York Heidelberg Dordrecht London. Springer Science+Business Media New York; 2015.
6. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology.* 2004;64:871–5. doi: 10.1016/j.urology.2004.06.073
7. Jhang JF, Jiang YH, Kuo HC. Potential therapeutic effect of intravesical botulinum toxin type A on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int J Urol.* 2014;21(1):49-55. doi: 10.1111/iju.12317.
8. Giannantoni A, Costantini E, Di Stasi SM, Tascini MC, Bini V, Porena M. Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: a pilot study. *Eur Urol.* 2006;49:704. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.002
9. Ramsay AK, Small DR, Conn IG. Intravesical botulinum toxin type A in chronic interstitial cystitis: results of a pilot study. *Surgeon.* 2007;5(6):331–3. doi: 10.1016/S1479-666X(07)80084-9
10. Carl S, Grosse J, Laschke S. Treatment of interstitial cystitis with botulinum toxin type A. *Eur Urol.* 2007;6:248. doi: 10.1016/S1569-9056(07)60896-3
11. Liu HT, Kuo HC. Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology.* 2007;70(3):463–8. doi: 10,1016 / j.urology.2007.04.038
12. Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year follow-up. *J Urol.* 2008;179(3):1031–4. doi: 10,1016 / j.juro.2007.10.032
13. Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistension with hydrodistension alone for the treatment of refractory interstitialbcystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int.* 2009;104:657–61. doi: 10,1111 / j.1464-410X.2009.08495.x
14. El-Bahnasy AE, Farahat YA, El-Bendary M, Mourad SA. Randomized controlled trial of bacillus Calmette-Guerin and botulinum toxin-A for the treatment of refractory interstitial cystitis. *UroToday Int J.* 2009;2:2–2. doi:10.3834/uij.1944-5784.2008.12.06.

REFERENCES

1. f van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, Elneil S, Fall M, Hohlbrugger G, Irwin P, Mortensen S, van Ophoven A, Osborne JL, Peeker R, Richter B, Riedl C, Sairanen J, Tinzl M, Wyndaele JJ. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008;53(1):60-7. doi: 10,1016 / j.eururo.2007.09.019
2. Hanno PM, Burks D, Clemens JQ, Dmochowski R, Erickson D, Fitzgerald MP. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol.* 2011;185(6):2162–70. doi: 10,1016 / j.juro.2011.03.064
3. Zaytsev AV, Sharov MN, Pushkar DYU, Khodyreva LA., Dudareva AA. *Chronic pelvic pain. Clinical recommendations.* Moscow; 2016. (In Russ.)
4. Kogan MI, Belousov II, Sizonov VV. The use of botulinum toxin type A in the correction of symptoms of impaired urination in children and adults. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2011;44:10-15. (In Russ.)
5. Jabbari B. *Botulinum Toxin Treatment of Pain Disorders.* Springer New York Heidelberg Dordrecht London. Springer Science+Business Media New York; 2015.
6. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology.* 2004;64:871–5. doi: 10.1016/j.urology.2004.06.073
7. Jhang JF, Jiang YH, Kuo HC. Potential therapeutic effect of intravesical botulinum toxin type A on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int J Urol.* 2014;21(1):49-55. doi: 10.1111/iju.12317.
8. Giannantoni A, Costantini E, Di Stasi SM, Tascini MC, Bini V, Porena M. Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: a pilot study. *Eur Urol.* 2006;49:704. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.002
9. Ramsay AK, Small DR, Conn IG. Intravesical botulinum toxin type A in chronic interstitial cystitis: results of a pilot study. *Surgeon.* 2007;5(6):331–3. doi: 10.1016/S1479-666X(07)80084-9
10. Carl S, Grosse J, Laschke S. Treatment of interstitial cystitis with botulinum toxin type A. *Eur Urol.* 2007;6:248. doi: 10.1016/S1569-9056(07)60896-3
11. Liu HT, Kuo HC. Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology.* 2007;70(3):463–8. doi: 10,1016 / j.urology.2007.04.038
12. Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year follow-up. *J Urol.* 2008;179(3):1031–4. doi: 10,1016 / j.juro.2007.10.032
13. Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistension with hydrodistension alone for the treatment of refractory interstitialbcystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int.* 2009;104:657–61. doi: 10,1111 / j.1464-410X.2009.08495.x
14. El-Bahnasy AE, Farahat YA, El-Bendary M, Mourad SA. Randomized controlled trial of bacillus Calmette-Guerin and botulinum toxin-A for the treatment of refractory interstitial cystitis. *UroToday Int J.* 2009;2:2–2. doi:10.3834/uij.1944-5784.2008.12.06

15. Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, Proietti S, Porena M. Two-year efficacy and safety of botulinum toxin A intravesical injections in patients affected by refractory painful bladder syndrome. *Current Drug Delivery*. 2010;7(1):1-4
16. Rasheed T, Farahat A, Bahnasy M, Bindary A, Tatawy H. A prospective randomized study of intravesical pentosan polysulfate and botulinum toxin-A for the treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol Suppl*. 2010;9(2):641.
17. Pinto R, Lopes T, Frias B, Silva A, Silva JA, et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol*. 2010;58(3):366-8. doi: 10.1016/j.eururo.2010.02.031
18. Gottsch HP, Miller JL, Yang CC, Berger RE. A pilot study of botulinum toxin for Interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2011;30:93-6. doi: 10.1002/nau.20946
19. Chung SD, Kuo YC, Kuo HC. Intravesical onabotulinumtoxin A injections for refractory painful bladder syndrome. *Pain Physician*. 2012;15:197-202.
20. Kuo HC. Repeated Onabotulinumtoxin-A Injections Provide Better Results than Single Injection in Treatment of Painful Bladder Syndrome. *Pain Physician*. 2013;16:E15-E23.
21. Lee CL, Kuo HC. Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Intravesical OnabotulinumtoxinA Injections Plus Hydrodistention in the Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Toxins*. 2015;7(10):4283-4293. doi: 10.3390/toxins7104283
22. 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*. 2016;35(5):609-14. doi: 10.1002/nau.22760
23. Lorenzo L, Bonillo MA, Arlandis S, Martínez-Cuenca E, Marzullo L et al. Hydrodistension plus Onabotulinumtoxin A in bladder pain syndrome refractory to conservative treatments. *Actas Urol Esp*. 2016;40(5):303-8. doi: 10.1016/j.acuro.2015.12.011
24. Akiyama Y, Nomiya A, Niimi A, Yamada Y, Fujimura T, et al. Botulinum toxin type A injection for refractory interstitial cystitis: A randomized comparative study and predictors of treatment response. *Int J Urol*. 2015;22(9):835-41. doi: 10.1111/iju.12833
25. Saraswat I, Lawrentschuk N. Botulinum Toxin A in the Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Short Review. *J Urol Res*. 2015;2(1):1021.
15. Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, Proietti S, Porena M. Two-year efficacy and safety of botulinum toxin A intravesical injections in patients affected by refractory painful bladder syndrome. *Current Drug Delivery*. 2010;7(1):1-4
16. Rasheed T, Farahat A, Bahnasy M, Bindary A, Tatawy H. A prospective randomized study of intravesical pentosan polysulfate and botulinum toxin-A for the treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol Suppl*. 2010;9(2):641.
17. Pinto R, Lopes T, Frias B, Silva A, Silva JA, Silva CM, Cruz C, Cruz F, Dinis P. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol*. 2010;58(3):366-8. doi: 10.1016/j.eururo.2010.02.031
18. Gottsch HP, Miller JL, Yang CC, Berger RE. A pilot study of botulinum toxin for Interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2011;30:93-6. doi: 10.1002/nau.20946
19. Chung SD, Kuo YC, Kuo HC. Intravesical onabotulinumtoxin A injections for refractory painful bladder syndrome. *Pain Physician*. 2012;15:197-202.
20. Kuo HC. Repeated Onabotulinumtoxin-A Injections Provide Better Results than Single Injection in Treatment of Painful Bladder Syndrome. *Pain Physician*. 2013;16:E15-E23.
21. Lee CL, Kuo HC. Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Intravesical OnabotulinumtoxinA Injections Plus Hydrodistention in the Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Toxins*. 2015;7(10):4283-4293. doi: 10.3390/toxins7104283
22. 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*. 2016;35(5):609-14. doi: 10.1002/nau.22760
23. Lorenzo L, Bonillo MA, Arlandis S, Martínez-Cuenca E, Marzullo L, Broseta E, Boronat F. Hydrodistension plus Onabotulinumtoxin A in bladder pain syndrome refractory to conservative treatments. *Actas Urol Esp*. 2016;40(5):303-8. doi: 10.1016/j.acuro.2015.12.011
24. Akiyama Y, Nomiya A, Niimi A, Yamada Y, Fujimura T, Nakagawa T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Botulinum toxin type A injection for refractory interstitial cystitis: A randomized comparative study and predictors of treatment response. *Int J Urol*. 2015;22(9):835-41. doi: 10.1111/iju.12833
25. Saraswat I, Lawrentschuk N. Botulinum Toxin A in the Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Short Review. *J Urol Res*. 2015;2(1):1021.

Сведения об авторах

Медведев Владимир Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по урологии, руководитель уронефрологического центра ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1

Information about the author

Medvedev Vladimir Leonidovich, doctor of Medicine, professor and Chairman Department of Urology Kuban State Medical University, head of the Urology and Nephrology Center, the Chief of the urological Service of Krasnodar regional hospital №1, chief specialist of transplantology of Krasnodar region, chief of the Urology Department №2 of Krasnodar Regional Hospital № 1

им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края

ORCID iD 0000-0001-8335-2578

Тел.: + 7 (861) 274-83-64

e-mail: medvedev_vl@mail.ru

Лепетунов Сергей Николаевич, врач-уролог
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт –
Краевая клиническая больница № 1 им. проф.
С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского
края

ORCID iD 0000-0001-6657-1496

Тел.: +7 (918) 414-64-62

e-mail: lepetunov@gmail.com

ORCID iD 0000-0001-8335-2578

Тел.: + 7 (861) 274-83-64

e-mail: medvedev_vl@mail.ru

Lepetunov Sergey Nikolaevich, urologist of Urology
Department №2 of Krasnodar Regional Hospital № 1

ORCID iD 0000-0001-6657-1496

Тел.: +7 (918) 414-64-62

e-mail: lepetunov@gmail.com

Поступила: 31 мая 2017

Received: May 21, 2017

Принята к публикации: 11 сентября 2017

Approved for publication: September 11, 2017

© В.Л. Медведев, А.М. Опольский, 2017
УДК 616.62+618.15]-007.253:615.366.15
DOI 10.21886/2308-6424-2017-5-3-79-86
ISSN 2308-6424

Оптимизация хирургического лечения мочепузырно-влагалищных свищей

В.Л. Медведев^{1,2}, А.М. Опольский²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
МЗ РФ; Краснодар, Россия

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт, Краевая клиническая больница №1»
имени профессора С.В. Очаповского МЗ Краснодарского края;
Краснодар, Россия

Автор для связи: Опольский Артем Михайлович
Тел.: +7 (988) 366-44-36; e-mail: opolarartem@gmail.com

Мочеполовые свищи являются одной из наиболее актуальных и социально значимых проблем современной медицины, что объясняется резким снижением качества жизни, социальную дезадаптацию пациенток. Наиболее распространенной разновидностью урогенитальных фистул является мочепузырно-влагалищный свищ. Наиболее трудными для лечения являются мочепузырно-влагалищные фистулы, возникшие после воздействия радиационных лучей на органы малого таза. Связано это с резким снижением трофики тканей, преобладанием фиброза в собственной пластинке, мышечной ткани, слизистой оболочки влагалища, стенки мочевого пузыря, хроническим лимфоцитарным воспалением и преобладанием гиперкератоза на фоне разрушенного эпителия. В данной статье отражены наиболее современные литературные данные, отражающие оптимальную стратегию лечения пузырно-влагалищных свищей различной этиологии.

Ключевые слова: урогенитальные фистулы; пузырно-влагалищный свищ; фистулопластика

Для цитирования: Медведев В.Л., Опольский А.М. Оптимизация хирургического лечения мочепузырно-влагалищных свищей. Вестник урологии. 2017;5(3):79-86. DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-3-79-86

Optimization of surgical treatment of vesicovaginal fistulas

V.L. Medvedev^{1,2}, A.M. Opolskiy²

¹Kuban State Medical University, Department of Urology, Krasnodar region, Krasnodar, Russia

²State Budgetary Healthcare Institution, Research Institute, Regional Clinic Hospital № 1,
Department of Urology, Krasnodar region, Krasnodar, Russia

For correspondence: Opol'skiy Artem Mikhaylovich
tel.: +7 (988) 366-44-36; e-mail: opolarartem@gmail.com

Currently, urogenital fistulas are one of the most actual and socially significant problems of medicine. A common type of urogenital fistula is the vesicovaginal fistula. The most difficult for surgery treatment is postirradiation vesicovaginal fistula, which appear after uncontrolled radiation exposure on the pelvic. This is due to decrease of tissue vascularization, the prevalence of fibrosis in the lamina, muscle tissue in the vaginal and bladder mucosa, chronic lymphocytic inflammation and hyperkeratosis which destroy epithelium.

Conservative therapy of vesicovaginal is not usually effective and in rare case leads to fistula closure. Thus, surgical approach remains the accepted strategy for the treatment of vesicovaginal fistulas. This article contains the most actual literary data with optimal strategy for the treatment of vesicovaginal fistula.

Keywords: urogenital fistula; vesicovaginal fistula; fistula repair

For citation: Medvedev V.L., Opolskiy A.M. Optimization of surgical treatment of vesicovaginal fistulas. Herald Urology. 2017;5(3):79-86. (In Russ.). DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-3-79-86

Введение

Урогенитальные свищи являются одной из наиболее актуальных и социально значимых проблем современной медицины, что объясняется резким снижением качества жизни, социальной дезадаптацией пациентов.

В медицинских документах 1550 г. до н.э. впервые были описаны мочеполовые свищи. В 1923 г. при изучении мумифицированного тела женщины 2050 г. до н.э. были обнаружены достоверные данные, указывающие на наличие пузырно-влагалищного свища [1].

Первые документально зафиксированные данные о связи развития мочеполовых фистул и осложненных родов принадлежат Авиценне, 1037 г. [2]

Наиболее распространенной разновидностью урогенитальных фистул является мочепузырно-влагалищный свищ [3], который был известен врачам еще с древних времен. Взаимосвязь появления сообщения между мочевым пузырем и влагалищем после трудных родов была известна еще более 1000 лет назад.

В 1663 г. Hendrik von Roonhuuse впервые описал методику хирургического лечения пузырно-влагалищной фистулы. Он предлагал выделять свищ и соединять его края с использованием острозаточенного лебединого пера. В 1675 г. Johann Fatio провел первую успешную операцию по данной методике [4]. В 1838 г. John Peter Mettauer был первым хирургом США, заявившим об успешной фистулопластике с использованием свинцовой нити.

В 1852 г. James Marion Sims опубликовал первую печатную работу, где описал свою знаменитую методику фистулопластики с использованием серебряной нити, и указав на целый ряд успешных оперативных вмешательств трансвагинальным доступом [5]. Следует отметить,

что Sims выполнил 30 успешных фистулопластик трансвагинальным доступом. Он первым отметил важность адекватной мобилизации свища, качественного ушивания стенки влагалища, а также необходимость длительного дренирования мочевого пузыря в послеоперационном периоде. [5]. В 1950 г. O'Connor et al. предложили использовать электрокоагуляцию для стартового лечения пузырно-влагалищных фистул небольших размеров <3.5мм, аргументируя низким риском рецидивирования пузырно-влагалищных свищей, который составил 27%.

Первую фистулопластику трансабдоминальным доступом выполнил Trendelenburg в 1888 г., а в 1928 г. Martius предложил методику фистулопластики с межтканевым лоскутом жировой ткани между стенкой мочевого пузыря и влагалища.

Эпидемиология и этиология

Распространенность пузырно-влагалищных свищей характеризуется тем, что данное заболевание по-прежнему встречается в развитых странах, частота данного заболевания составляет 0,3-2% [6]. Распространенность пузырно-влагалищных свищей в малоразвитых странах огромна. Так, в Нигерии зарегистрированы 350 мочепузырно-влагалищных свищей на 100000 населения, а всего от 800000 до 1млн. непрооперированных урогенитальных фистул [7]. Этиология пузырно-влагалищных свищей значительно отличается в различных частях света. Лидирующую причину развития пузырно-влагалищных свищей занимают ятрогенные осложнения после хирургического вмешательства, и составляют 81-91% [8]. Между тем, известно, что 90% всех пузырно-влагалищных свищей развиваются после родовых травм и акушерско-гинекологических, урологических операций и других вмешательств на органах малого таза [9, 10]. По данным клиники UCLA (California, Los Angeles), за десятилетие

летний период наблюдения были изучены 207 случаев мочепузырно-влагалищных свищей. Eilber et al. в 2008 г. указали на то, что трансабдоминальная гистерэктомия явилась причиной развития пузырно-влагалищных свищей в 83% случаев, трансвагинальная гистерэктомия — в 8% случаев, лучевое воздействие на органы малого таза — 4%, другие причины — 5 [11]. Подобное исследование проводилось в клинике Mayo, где Masee et al., оценив 262 случая мочепузырно-влагалищных свищей, представили данные, характеризующие развитие данного заболевания в 73,7% случаев как следствие любых операций на матке, 6,5% — различного рода операций на стенках влагалища, 6,9% — хирургии нижних мочевых путей, акушерских операций — 6,5% и остальные — по каким-либо другим причинам.

К редким причинам развития мочепузырно-влагалищных свищей в развитых странах можно отнести злокачественные новообразования органов малого таза, лучевое воздействие, бытовые травмы, механическое повреждение стенки влагалища, осложненные инфекции влагалища и нижних мочевыводящих путей [3, 12].

К факторам риска развития пузырно-влагалищного свища относят [13] ранее выполненные операции на органах малого таза, повторные роды, вес плода более 4 кг, сахарный диабет, онкологические заболевания органов малого таза, атеросклероз, эндометриоз, аномалии развития мочеполовой системы, инфекции нижних мочевыводящих путей, влагалища [14].

Наиболее трудными для лечения являются мочевые свищи, возникшие после воздействия радиационных лучей на органы малого таза. Связано это с резким снижением трофики тканей, преобладанием фиброза в собственной пластинке, мышечной ткани, слизистой оболочке влагалища, стенке мочевого пузыря, хроническим лимфоцитарным воспалением и преобладанием гиперкератоза на фоне разрушенного эпителия [15].

Помимо нарушения трофики тканей, после проведения лучевой терапии в преобладающем большинстве случаев отмечается значимое снижение емкости мочевого пузыря, развитие распространенного фиброзного процесса в малом тазу, приводящее к склерозу нижних отделов мочеточников, большим дефектам стенки мочевого пузыря, поражению мочеиспускательного канала, способствующего ухудшению физиологической деривации мочи. Данные особенности значительно затрудняют выполнение реконструктивно-пластической хирургии урогенитальных свищей [16].

Многочисленные литературные данные указывают на высокую частоту осложнений мочеполовой системы как следствие лучевой реакции. Частота осложнений составляет 30-60% больных, подвергшихся облучению по поводу злокачественных новообразований органов таза. Пузырно-влагалищный свищ развивается в 1-10% случаев после лучевого воздействия [11, 17]. О.Б. Лоран и соавт. свидетельствуют об очень сложной задаче для хирурга и пациентки при лечении постлучевых урогенитальных свищей, несмотря на большое количество оперативных техник фистулопластики и современных материалов, и указывает на частоту рецидивов подобных свищей от 15 до 70% [16].

Также заслуживают особого подхода рецидивные пузырно-влагалищные свищи, обладающие низким потенциалом заживления послеоперационной раны, за счет преобладания рубцового процесса в области оперативного вмешательства. Риск повторного развития пузырно-влагалищного свища по данным мировой литературы составляет 5-10%, и связано это с инфекцией мочевыводящих путей, сопутствующими заболеваниями, опытом хирурга [18].

Классификация

Наиболее современная классификация урогенитальных фистул предложена Goh et al. и считается максимально эффективной схемой прогнозирования течения послеоперационного периода и полноценно отражает различные характеристики свищей. В данной классификации фистулы подразделяют на 4 типа свищей:

По расстоянию между внутренним и наружным отверстием свища (протяженность фистулы):

1. Более 3,5 см.
2. 2,5–3,5 см;
3. 1,5–2,5 см;
4. Менее 1,5 см.

По диаметру фистулы в наибольшем измерении:

1. Менее 1,5 см
2. 1,5–3 см
3. Более 3 см

В зависимости от стадии рубцевания разделяют 3 варианта свищей:

1. Отсутствие или наличие только начального фиброза (вокруг свища и/или влагалища) и/или длина влагалища 6 см и более, нормальная емкость мочевого пузыря.

2. Умеренный или тяжелый фиброз (вокруг свища и/или влагалища), и/или уменьшение длины влагалища, и/или емкости мочевого пузыря.

3. Особые обстоятельства (пострадиационные изменения, вовлечение мочеточника, циркулярный свищ, предыдущие операции и т.д.) [19].

Клинические проявления

Известно, что наиболее распространенной жалобой у пациенток с пузырно-влагалищным свищем является подтекание мочи из влагалища. Объем теряемой мочи напрямую зависит от конституциональных особенностей пациентки, количества совершаемых движений, и размера фистулы. Как правило, большая часть мочи выделяется во влагалище в положении стоя. Ночью во время сна подтекание мочи при наличии пузырно-влагалищной фистулы небольших размеров минимально. Вторичными клиническими проявлениями могут являться хроническая инфекция влагалища, нижних мочевыводящих путей, что, в свою очередь, приводит к развитию хронического пиелонефрита и почечной недостаточности [20]. Так же, для данных состояний характерны эпизоды обострения хронического цистита, раздражения кожи промежности вследствие постоянной влажности, грибковые инфекции, реже тазовая боль. Значимые кожные изменения наблюдаются только после проведенной ранее лучевой терапии.

Как правило, подтекание мочи из влагалища после экстирпации матки наблюдается сразу после удаления уретрального катетера. Намного реже пациентки отмечают подтекание мочи через 2-3 недели после хирургического вмешательства.

Kursh et al. в 1988 г. установили предикторы развития пузырно-влагалищного свища в послеоперационном периоде. Было проведено исследование, в котором засвидетельствовали преобладание кишечной непроходимости, гематурии, гиперактивности мочевого пузыря, лейкоцитоза у пациенток, у которых развился пузырно-влагалищный свищ в послеоперационном периоде после гистерэктомии, в сравнении с группой пациенток, у которых пузырно-влагалищная фистула не была диагностирована [21].

Современные стратегии лечения пузырно-влагалищных свищей

Консервативное лечение может применяться только в случаях пузырно-влагалищных фистул небольшого размера (до 3 мм) при отсутствии признаков инфекции и малигнизации. Уретральный катетер устанавливается на 3-5 недель. Применение М-холинолитиков при консервативной терапии мочепузырно-влагалищных фистул обя-

зательно с целью предотвращения спазмов, снижения сократительной способности детрузора. Препараты эстрогенового ряда обычно применяются в постменопаузе для стимуляции заживления фистулы. В своем исследовании Schlunt Eilber et al. в дополнение к основной группе пациенток, у которых проводилось консервативное лечение пузырно-влагалищных свищей, засвидетельствовали хорошие результаты трансуретральной электрокоагуляции маленьких фистул по O`Coner. Было установлено, что коагуляция разрушает слизистую мочепузырно-влагалищного свища и инициирует каскад механизмов регенерации слизистой мочевого пузыря и влагалища. [21, 11].

В настоящее время наиболее эффективным и результативным методом лечения пузырно-влагалищных свищей является хирургическая фистулопластика. Показания для оперативного лечения каждой пациентки устанавливаются индивидуально. Weed, Elkins указали, что не существует идеального подхода для лечения пузырно-влагалищных свищей. Минимизация различных ранних и отсроченных послеоперационных осложнений достигается путем тщательного планирования и обследования пациенток перед фистулопластикой. Оправдано стремление во всем мире выполнить безрецидивную реконструктивную хирургию свища, так как при повторном оперативном лечении пузырно-влагалищных свищей отмечается выраженный рубцовый процесс и значительно снижен потенциал заживления послеоперационной раны.

Если консервативная терапия маленьких первичных пузырно-влагалищных свищей неэффективна либо установлены показания для оперативного лечения, необходимо определить сроки хирургической фистулопластики после ее образования. Хорошо известно, что отсрочка фистулопластики определяется в зависимости от вида, сроков перенесенной операции и характера ятрогенного повреждения. Prof. M.C. Vansal засвидетельствовал хороший результат при немедленном ушивании дефекта стенки мочевого пузыря и влагалища после их интраоперационного повреждения в 98,4% случаев. Также в его работе установлен срок (48 часов) после гинекологических операций, когда могут быть достигнуты хорошие результаты ранней фистулопластики, обосновывая данную теорию тем, что каскад воспалительных реакций еще не активизирован и более мобильны ткани. Если мочепузырно-влагалищная фистула диагностирована позже 48 часов после операции, стандартный срок ожидания перед хирургическим лечением должен составлять 3-6 месяцев [22].

Таким образом, при пузырно-влагалищном свище, развившемся после осложненного родоразрешения, хирургическую фистулопластику следует проводить не ранее, чем через 3-6 месяцев. Это время необходимо для уменьшения отека тканей, воспалительной реакции, минимизации ишемии окружающих тканей. При постлучевых мочепузырно-влагалищных фистулах принято время ожидания в 6-12 месяцев, так как лучевое воздействие сопровождается выраженным облитерирующим эндартериитом, что приводит к поражению артерий малого и среднего калибра, снижению васкуляризации тканей, образованию некроза уротелия, язвенного поражения и микротрещин в стенке мочевого пузыря [23, 24].

Предоперационная подготовка пациентов заключается в обязательной санации мочевыводящих путей, лечении бактериальных вагинитов, проявлений перинеального дерматита специфическими антибактериальными препаратами. Необходимо соблюдать качественную личную гигиену области промежности. Частая замена прокладок минимизирует воспаление, гиперемию влагалища и промежности. Так же эффективны мази с оксидом цинка и крема, содержащие ланолин [22].

Сформулированы основные принципы хирургического лечения мочепузырно-влагалищных фистул: сроки оперативного лечения после образования фистулы (3-6 месяцев после осложненных родов, операций на органы малого таза; и 6-12 месяцев после лучевой терапии), адекватная мобилизация стенки мочевого пузыря, полноценное иссечение рубцовых тканей, послойное ушивание тканей, отсутствие натяжения сшиваемых тканей, герметичность шва, рассасывающийся шовный материал, достижение гемостаза, [23, 25]

В настоящее время широко используются следующие доступы для фистулопластики:

- Трансбрюшинный
- Трансвагинальный
- Трансвезикальный
- Экстраперитонеальный
- Комбинированный

Выбор доступа для фистулопластики должен определяться в зависимости от локализации, размеров пузырно-влагалищного свища, опыта хирурга [26]. Согласно данным многочисленных исследований, трансвагинальный доступ обладает преимуществом перед трансбрюшинным в отношении безрецидивности, ранних и поздних осложнений, более быстрой послеоперационной реабилитацией, уменьшением сроков дренирования мочевого пузыря, однако требует

высокого профессионализма оперирующего хирурга [27]. Согласно мировой литературе, трансвагинальный доступ обеспечивает успешную фистулопластику в 92-96% случаев [2]. Общеприняты рекомендации для выбора трансбрюшинного доступа: необходимость симультантной реконструктивно-пластической хирургии дистальных отделов мочеточников, узкое, либо глубокое влагалище. Техника трансбрюшинной фистулопластики, предложенная O'Connor, обеспечивает успешную фистулопластику в 85-100% [28]

Наиболее трудно поддаются лечению постлучевые пузырно-влагалищные свищи. Они являются осложнением лечения онкологических заболеваний органов малого таза. В случае применения лучевой терапии частота возникновения пузырно-влагалищных свищей колеблется от 1 до 10%. [17, 29]. Несмотря на совершенствование оперативных техник, инструментария, частота рецидива постлучевого пузырно-влагалищного свища остается значимо высокой, и составляет от 15 до 70% [16].

Принято считать, что пострadiационные урологические осложнения возникают вследствие неадекватного распределения дозы лучевой нагрузки, индивидуальных особенностей переносимости лучевых нагрузок, снижения трофики мочеполовых органов. К факторам риска, способствующим развитию постлучевых осложнений, являются сочетание лучевой терапии с оперативным вмешательством, поражение влагалищного и надчревного сплетения, наличие сосудистых заболеваний, сахарный диабет и гипертоническая болезнь [16].

Кроме того, при выполнении реконструктивно-пластической хирургии постлучевых пузырно-влагалищных свищей, помимо резко сниженной трофики тканей, фактором, ухудшающим послеоперационные результаты, является малая емкость мочевого пузыря. Таким образом, у 30% больных с крупными постлучевыми дефектами стенки мочевого пузыря не удается восстановить его целостность и добиться физиологической деривации мочи. Наиболее часто применяемыми в этих ситуациях методами деривации мочи являются аугментация мочевого пузыря, трансплантация мочеточников в кишечник, цистэктомия с формированием илеокондуита по Брикеру, формирование уретерокутанеостомы и нефростомия.

О.Б. Лоран и соавт. в результате проведенных фистулопластик постлучевых пузырно-влагалищных свищей у 174 женщин с использованием модификации Лацко засвидетельствовали успешный результат в 81% случаев. В основе дан-

ной методики лежит максимально широкая, раздельная мобилизация стенки мочевого пузыря, влагалища, фистулы. Затем свищ не иссекается, а с использованием синтетического рассасывающегося шовного материала накладываются вворачивающиеся швы на дефект мочевого пузыря. Далее стенка влагалища ушивается таким образом, чтобы передняя и задняя стенки оказались сшитыми между собой [30].

Согласно результатам проведенного Д.Ю. Пушкарем и соавт. крупного исследования, в которое были включены 216 пациенток (средний возраст пациенток составил 57,2 года, диапазон — 23-81 год) с постлучевыми пузырно-влажалищными свищами, была доказана эффективность трансвагинального доступа в 80,4% случаев. В данной работе у 210 пациенток был применен трансвагинальный доступ, а у 6 — трансабдоминальный. При вагинальной фистулопластике у 41% (86) пациенток был использован мышечно-жировой лоскут из большой половой губы (лоскут Мартиуса), у 37,5% (75 пациенток) — техника высокого кольпоклезиа по Лацко. При первичной фистулопластике трансвагинальным доступом успех был достигнут у 48,1% пациенток, эффективность повторной фистулопластики составила 66,6%. Три раза были прооперированы 42 женщины с успехом лечения в 22 случаях. В 13 случаях производилось большее количество фистулопластик. Таким образом, общая эффективность повторного лечения пострадиационной фистулопластики составила 77,1% (162 пациентки из 210). По результатам проведенного исследования Д.Ю. Пушкарь установил, что методика закрытия пострадиационных пузырно-влажалищных свищей более эффективна с использованием

лоскута Мартиуса. Данная техника является безопасной и эффективной. Однако если определен высокий риск повреждения мочеточника во время операции (выраженный постлучевой фиброз нижней трети, либо близкое расположение устьев мочеточника к внутренней отверстию фистулы) более оправдана техника высокого кольпоклезиа по Лацко [31].

Заключение

Проблема лечения мочеполовых свищей остается актуальной на сегодняшний день, несмотря на быстрое развитие медицины, технологий, повышения квалификации хирургов. Оценивая основные проблемы лечения урогенитальных фистул, можно определить несколько факторов, препятствующих достижению хороших результатов фистулопластики в целом по стране: необходимость выработки единой стратегии консервативного и оперативного лечения урогенитальных фистул, правильный хирургический подход и отработка техники оперативного вмешательства при лечении осложненных (пострадиационных, рецидивных) свищей, преемственность между гинекологической и урологической службой, правильный выбор сроков реконструкции урогенитальных свищей после их диагностики, разработка алгоритмов и методик по улучшению регенеративных свойств тканей влагалища и мочевого пузыря для минимизации рецидивов и послеоперационных осложнений.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Riley VJ. *Vesicovaginal fistula* EMed WebMD, 2006. Доступно по: <http://emedicine.medscape.com/article/267943-overview> Ссылка активна на 06.06.2016г.
2. Ghoniem GM, Khater UM. *Vesicovaginal fistula, Pelvic floor dysfunction*, Springer-Verlag, London (2006) doi: 10.1007/978-1-84800-348-4_54
3. Gerber GS, Schoenberg HW. Female urinary tract fistulae. *J Urol* 1993;149(2):229-36. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36045-7
4. Falk HC, Tancer ML. Vesicovaginal fistula; an historical survey. *Obstet Gynecol.* 1954;3(3):337-41.
5. Sims JM. On the treatment of vesico-vaginal fistula. 1852. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1998. 9(4):236-48. doi: 10.1016/0002-9378(95)91434-X
6. Лоран О.Б., Серегин А.В., Довлатов З.А. Принципы диагностики и лечения мочеполовых свищей у женщин (обзор литературы). *Consilium Medicum.* 2015;17(7):12-15

REFERENCES

1. Riley VJ. *Vesicovaginal fistula* EMed WebMD, 2006. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/267943-overview> Accessed June 6, 2017.
2. Ghoniem GM, Khater UM. *Vesicovaginal fistula, Pelvic floor dysfunction*. London:2006. Springer-Verlag; doi: 10.1007/978-1-84800-348-4_54
3. Gerber GS, Schoenberg HW. Female urinary tract fistulae. *J Urol* 1993;149(2):229-36. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36045-7
4. Falk HC, Tancer ML. Vesicovaginal fistula; an historical survey. *Obstet Gynecol.* 1954;3(3):337-41.
5. Sims JM. On the treatment of vesico-vaginal fistula. 1852. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1998. 9(4):236-48. doi: 10.1016/0002-9378(95)91434-X
6. Loran OB, Seregin AV, Dovlatov ZA. Principles of diagnosis and treatment of urogenital fistulas in women (literature review). *Consilium Medicum.* 2015;17(7):12-15. (In Russ.)

7. Capes T, Ascher-Walsh C, Abdoulaye I, Brodman M. Obstetric fistula in low and middle income countries. *Mt Sinai J Med*. 2011;78(3):352-61. doi: 10.1002/msj.20265
8. Ghoniem GM, Warda HA. The management of genitourinary fistula in the third millennium. *Arab J Urol*. 2014;12(2):97-105. doi: 10.1016/j.aju.2013.11.006
9. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Гвоздев М.Ю. Мочеполовые свищи. *Рус. мед. журн.* 2013;34:2-4.
10. Symmonds RE, Williams TJ. Current status of genitourinary fistula. *Obstet Gynecol*. 1988;72(3 Pt. 1):313-19. doi: 10.1016/0020-7292(89)90762-5
11. Eilber KS, Kavalier E, Rodriguez LV, Rosenblum N, Raz S. Ten-year experience with transvaginal vesicovaginal fistula repair using tissue interposition. *J Urol*. 2003;169(3):1033-6. doi: 10.1097/01.ju.0000049723.57485.e7
12. Zoubek J, McGuire EJ, Noll F, DeLancey JO. The late occurrence of urinary tract damage in patients successfully treated by radiotherapy for cervical carcinoma. *J Urol*. 1989;141(6):1347-1349. doi: 10.1016/s0022-5347(17)41303-6
13. Tancer ML. Observations on prevention and management of vesicovaginal fistula after total hysterectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1992;175(6):501-6. doi: 10.1097/00006254-199305000-00018
14. Gungorduk K, Asicioglu O, Celikkol O, Sudolmus S, Ark C. Iatrogenic bladder injuries during caesarean delivery: a case control study. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30(7):667-70. doi: 10.3109/01443615.2010.486086
15. Weidner N, Richard J, Suster S, Lawrence Weiss M. *Modern Surgical Pathology*, 2nd ed, 2009. doi: 10.1016/b978-1-4160-3966-2.00003-5
16. Лоран О.Б. Лечение поздних постлучевых осложнений со стороны мочеполовой системы. [Электронный ресурс]. Доступно по: <http://emedicine.medscape.com/article/267943-overview> Ссылка активна на 06.06.2017г.
17. Вишневецкая Е.Е., Косенко И.А. Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом. *Вопросы онкологии*. 1999;45(4):420-423.
18. Capes T, Stanford EJ, Romanzi L, Foma Y, Moshier E. Comparison of two classification systems for vesicovaginal fistula. *Int Urogynecol J*. 2012;23:1679-1685. doi: 10.1007/s00192-012-1671-9
19. Goh JT. A new classification for female genital tract fistula. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004;44 (6):502-4. doi: 10.1111/j.1479-828X.2004.00315.x
20. Ghoniem MG, Warda AH. The management of genitourinary fistula in the third millennium. *Arab Journal of Urology*. 2014;12(2):97-105. doi: 10.1016/j.aju.2013.11.006
21. Kursh ED. *Etiology, evaluation, and endoscopic management of vesicovaginal fistulas. Female urology*. Philadelphia; 1994.
22. Bansal MC, Patel J. Urogenital fistulas. Доступно по: <https://www.slideshare.net/drmcbansal/management-of-genitourinary-fistula> ссылка активна на 06.06.2017г.
23. Rovner ES. *Urinary tract fistulae*. In: AJ Wein, editor-in-chief, LR Kavoussi, AC Novick, AW Partin, CA Peters, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders, 2012; p. 2222-52. doi: 10.1016/b978-1-4160-6911-9.00077-3
24. Pushkar DY, Dyakov VV, Kasyan GR. Management of radiation-induced vesicovaginal fistula. *Eur Urol*. 2009;55(1):131-137. doi: 10.1016/j.eururo.2008.04.044
7. Capes T, Ascher-Walsh C, Abdoulaye I, Brodman M. Obstetric fistula in low and middle income countries. *Mt Sinai J Med*. 2011;78(3):352-61. doi: 10.1002/msj.20265
8. Ghoniem GM, Warda HA. The management of genitourinary fistula in the third millennium. *Arab J Urol*. 2014;12(2):97-105. doi: 10.1016/j.aju.2013.11.006
9. Pushkar' DYu, Rasner PI, Gvozdev MYu. Mochepolovye svishchi. *Rus. med. zhurn.* 2013;34:2-4. (In Russ.)
10. Symmonds RE, Williams TJ. Current status of genitourinary fistula. *Obstet Gynecol*. 1988;72(3 Pt. 1):313-19. doi: 10.1016/0020-7292(89)90762-5
11. Eilber KS, Kavalier E, Rodriguez LV, Rosenblum N, Raz S. Ten-year experience with transvaginal vesicovaginal fistula repair using tissue interposition. *J Urol*. 2003;169(3):1033-6. doi: 10.1097/01.ju.0000049723.57485.e7
12. Zoubek J, McGuire EJ, Noll F, DeLancey JO. The late occurrence of urinary tract damage in patients successfully treated by radiotherapy for cervical carcinoma. *J Urol*. 1989;141(6):1347-1349. doi: 10.1016/s0022-5347(17)41303-6
13. Tancer ML. Observations on prevention and management of vesicovaginal fistula after total hysterectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1992;175(6):501-6. doi: 10.1097/00006254-199305000-00018
14. Gungorduk K, Asicioglu O, Celikkol O, Sudolmus S, Ark C. Iatrogenic bladder injuries during caesarean delivery: a case control study. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30(7):667-70. doi: 10.3109/01443615.2010.486086
15. Weidner N, Richard J, Suster S, Lawrence Weiss M. *Modern Surgical Pathology*, 2nd ed, 2009. doi: 10.1016/b978-1-4160-3966-2.00003-5
16. Loran OB. Lechenie pozdних postluchevykh oslozhneniy so storony mochepolovoy sistemy. [Elektronnyy resurs]. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/267943-overview> Accessed June 6, 2017. (In Russ.)
17. Vishnevskaya EE, Kosenko IA. Otdalennye rezul'taty kompleksnoy terapii bol'nykh rakom sheyki matki s neblagopriyatnym prognozom. *Voprosy onkologii*. 1999;45(4):420-423. (In Russ.)
18. Capes T, Stanford EJ, Romanzi L, Foma Y, Moshier E. Comparison of two classification systems for vesicovaginal fistula. *Int Urogynecol J*. 2012;23:1679-1685. doi: 10.1007/s00192-012-1671-9
19. Goh JT. A new classification for female genital tract fistula. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004;44 (6):502-4. doi: 10.1111/j.1479-828X.2004.00315.x
20. Ghoniem MG, Warda AH. The management of genitourinary fistula in the third millennium. *Arab Journal of Urology*. 2014;12(2):97-105. doi: 10.1016/j.aju.2013.11.006
21. Kursh ED. *Etiology, evaluation, and endoscopic management of vesicovaginal fistulas. Female urology*. Philadelphia; 1994.
22. Bansal MC, Patel J. Urogenital fistulas. Available at: <https://www.slideshare.net/drmcbansal/management-of-genitourinary-fistula> accessed June 6, 2017.
23. Rovner ES. *Urinary tract fistulae*. In: AJ Wein, editor-in-chief, LR Kavoussi, AC Novick, AW Partin, CA Peters, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders, 2012; p. 2222-52. doi: 10.1016/b978-1-4160-6911-9.00077-3
24. Pushkar DY, Dyakov VV, Kasyan GR. Management of radiation-induced vesicovaginal fistula. *Eur Urol*. 2009;55(1):131-137. doi: 10.1016/j.eururo.2008.04.044

25. Cardozo L, Staskin D. eds. *Textbook of female urology and urogynecology, 2-volume set, second edition*. London: Informa Healthcare, 2006. doi: 10.3109/9781439807217
26. Latzko W. Postoperative vesicovaginal fistulas. Genesis and therapy. *The American Journal of Surgery*. 1942;58:211-28. doi: 10.1016/s0002-9610(42)90009-6
27. Ghoniem GM. Transvaginal repair of recurrent vesicovaginal fistula utilizing suburethral sling and Martius grafts. *Video-Urology Times*. 1992;5. Program 4
28. Chibber PJ, Navinchandra Shah H, Jain P. Laparoscopic O'Conor's repair for vesico-vaginal and vesico-uterine fistulae. *BJU Int*. 2005;96(1):183-186. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05592.x
29. Столярова И.В., Винокуров В.Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений). *Практическая онкология*. 2002;3(3):220-227.
30. Лоран О.Б., Гумин Л.М., Зайцев А.В., Липский В.С. Высокий (косой) кольпоклеизис в лечении пострадационных пузырно-влагалищных свищей. *Урология*. 2000;(4):41-42
31. Pushkar DY, Dyakov VV, Kasyan GR. Management of radiation-induced vesicovaginal fistula. *Eur Urol*. 2009;55(1):131-137. doi: 10.1016/j.eururo.2008.04.044
25. Cardozo L, Staskin D. eds. *Textbook of female urology and urogynecology, 2-volume set, second edition*. London: Informa Healthcare, 2006. doi: 10.3109/9781439807217
26. Latzko W. Postoperative vesicovaginal fistulas. Genesis and therapy. *The American Journal of Surgery*. 1942;58:211-28. doi: 10.1016/s0002-9610(42)90009-6
27. Ghoniem GM. Transvaginal repair of recurrent vesicovaginal fistula utilizing suburethral sling and Martius grafts. *Video-Urology Times*. 1992;5. Program 4
28. Chibber PJ, Navinchandra Shah H, Jain P. Laparoscopic O'Conor's repair for vesico-vaginal and vesico-uterine fistulae. *BJU Int*. 2005;96(1):183-186. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05592.x
29. Stolyarova IV, Vinokurov VL. Problemy bol'nykh posle lecheniya raka sheyki matki (profilaktika i lechenie postluchevykh oslozhneniy). *Prakticheskaya onkologiya*. 2002;3(3):220-227. (In Russ.)
30. Loran OB, Gumin LM, Zaytsev AV, Lipskiyi VS. Vysokiy (kosoy) kol'pokleyzis v lechenii postradiatsionnykh puzyrno-vlagalishchnykh svishchey. *Urologiya*. 2000;(4):41-42. (In Russ.)
31. Pushkar DY, Dyakov VV, Kasyan GR. Management of radiation-induced vesicovaginal fistula. *Eur Urol*. 2009;55(1):131-137. doi: 10.1016/j.eururo.2008.04.044

Сведения об авторах

Медведев Владимир Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по урологии, руководитель краевого уронефрологического центра ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края.

ORCID iD 0000-0001-8335-2578

Тел.: + 7 (861) 274-83-64

e-mail: medvedev_vl@mail.ru

Опольский Артем Михайлович, врач-уролог ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края.

ORCID iD 0000-0002-2512-7492

Тел.: +7 (988) 366-44-36

e-mail: opolartem@gmail.ru

Information about the author

Medvedev Vladimir Leonidovich, doctor of Medicine, professor and Chairman Department of Urology Kuban State Medical University, head of the Urology and Nephrology Center, the Chief of the urological Service of Krasnodar Regional Hospital №1, chief specialist of transplantology of Krasnodar Region, chief of the Urology Department №2 of Krasnodar Regional Hospital №1.

ORCID iD 0000-0001-8335-2578

Tel.: + 7 (861) 274-83-64

e-mail: medvedev_vl@mail.ru

Opol'skiy Artem Mikhailovich, urologist of the Urology Department №2 of Krasnodar Regional Hospital №1.

ORCID iD 0000-0002-2512-7492

Tel.: +7 (988) 366-44-36

e-mail: opolartem@gmail.ru

Поступила: 13 мая 2017

Received: May 13, 2017

Принята к публикации: 11 сентября 2017

Approved for publication: September 11, 2017

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616.617-089.84

DOI 10.21886/2308-6424-2017-5-3-87-94

ISSN 2308-6424

Лапароскопический уретерокаликостомоз при протяженной рецидивной стриктуре пиелоуретерального сегмента справа

Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, Т.Х. Аль Аттар

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова» МЗ РФ; Санкт-Петербург, Россия

Автор для связи: Гулиев Бахман Гидаятович
Тел: +7 (921) 945-34-80; e-mail: gulievb@mail.ru

В статье представлен результат лапароскопического уретерокаликостомоза. Под наблюдением находился больной 39 лет, который был госпитализирован с жалобами на ноющие боли в пояснице справа. Ему 10 лет назад была выполнена открытая пиелопластика справа. В 2017 году вновь появились боли в пояснице справа. При обследовании по данным КТ с контрастированием выявлена протяженная стриктура прилоханочная отдела мочеточника, внутрислоханочная лоханка, расширение полостной системы почки и истончение паренхимы над нижней чашечкой. В положении на боку трансперитонеальным доступом выделен правый мочеточник, пересечен и на стенке, выполнен анастомоз с нижней чашечкой. Продолжительность операции составила 110 мин, кровопотеря — 50 мл. Послеоперационных осложнений не было. Дренаж удален на 2-е, нефростома — на 7-е сутки. Стент извлечен через 6 недель. При контрольном обследовании жалоб у больного нет, при УЗИ умеренное расширение полостной системы правой почки.

Ключевые слова: мочеточник; пиелоуретеральный сегмент; стриктура; уретерокаликостомоз; лапароскопия

Для цитирования: Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Аль Аттар Т.Х. Лапароскопический уретерокаликостомоз при протяженной рецидивной стриктуре пиелоуретерального сегмента справа. Вестник урологии. 2017;5(3):79-86. DOI:10.21886/2308-6424-2017-5-3-87-94

Laparoscopic Ureterocalicostomy in Extent Recurrent Stricture of Right Ureteropelvic Junction

B.K. Komyakov, B.G. Guliev, T.X. Al Attar

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

For correspondence: Guliyev Bakhman Gidayatovich
Tel: +7 (921) 945-34-80; e-mail: gulievb@mail.ru

The article presents the result of laparoscopic ureterocalicostomy. We observed the patient 39 y. who was admitted with complaints of aching pain in right lumbar part. 10 years ago he was underwent open pyeloplasty. In 2017 again there were pain in right kidney. At examination on CT with intravenous urography is revealed extended stricture of ureteropelvic junction, intrarenal pelvis, dilated pelvi-caliceal system and thin parenchyma under lower calyx. In flank position using transperitoneal approach we mobilized upper third of right ureter, transected distally of stricture and performed anastomosis with lower calyx. Operative time 110 min, bloodloss – 50 ml. No intra- and postoperative complications. Drain removed in 2 days, nephrostomic

drain – in 7 days. Stent removed after 6 weeks. In a follow-up survey the patient haven't any complaints, and a moderate expansion of the renal pelvicaliceal system on ultrasound.

Key words: ureter; ureteropelvic junction; stricture; ureterocalicostomy; laparoscopy

For citation: Komyakov B.K., Guliev B.G., Al Attar T.X. Laparoscopic ureterocalicostomy in extent recurrent stricture of right ureteropelvic junction. Herald Urology. 2017;5(3):87-94. (In Russ.). DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-3-87-94

Введение

Протяженные сужения прилоханочного отдела мочеточника встречаются после хирургических вмешательств при камнях лоханки и обструкции пиелoureterального сегмента (ПУС), а также вследствие поствоспалительных изменений. Длинные стриктуры данного участка ставят под сомнение возможность и успех пластической операции по формированию пиелoureteroанастомоза. В этих случаях анастомоз мочеточника с нижней чашечкой может быть спасительной техникой по восстановлению проходимости верхних мочевых путей и избавления пациента от нефростомического дренажа. Впервые подобная операция была выполнена К. Neuwirt в 1932 году. С этого момента в литературе встречаются публикации о результатах единичных вмешательств, только некоторые авторы приводят данные более 10 операций по Нейверту [1-3]. Kochakarn W. et al. [1] выполнили уретерокаликоанастомоз 15 больным, причиной протяженной стриктуры прилоханочного отдела мочеточника у 12 из них были неоднократные операции по поводу нефролитиаза, у 3 — безуспешные пластики ПУС.

До внедрения эндовидеохирургии уретерокаликоанастомоз выполнялся открытым доступом. Первый лапароскопический уретерокаликоанастомоз был выполнен Cherullo E.E. et al. в 2003 году [4]. В литературе описаны результаты единичных вмешательств по Нейверту лапароскопическим или робот-ассистированным доступами [5-8]. Мы приводим клинический случай успешного лапароскопического уретерокаликоанастомоза у молодого пациента с рецидивной протяженной стриктурой прилоханочного отдела правого мочеточника.

Материал и методы

Под наблюдением находится больной 39 лет, которому 10 лет назад была выполнена откры-

тая пиелопластика справа по Хайнс-Андерсену. После операции наблюдался только в течение первых нескольких лет. В марте 2017 года пациент обратился к урологу по месту жительства с жалобами на ноющие боли в пояснице справа. При ультразвуковом исследовании почек выявлено расширение полостной системы правой почки. Выполнена СКТ с внутривенным контрастированием и установлено, что у него имеется протяженная рецидивная стриктура прилоханочного отдела мочеточника правой почки, расширенная внутрипочечная лоханка и нижняя чашечка, истончение паренхимы над ней (рис. 1, 2). Учитывая рецидивный и протяженный характер стриктуры, сложность формирования пиелoureteroанастомоза, решено выполнить уретерокаликоанастомоз по Нейверту лапароскопическим доступом. Перед операцией под ультразвуковым контролем произведена пункционная нефростомия справа.

Операция выполнялась в положении на боку под общей анестезией. Первый троакар 11 мм установлен в подвздошной области, произведена диагностическая лапароскопия, далее проведены еще три троакара (один по 11 мм и два по 6 мм). Брюшина вскрыта по линии Тольда, восходящая толстая и двенадцатиперстная кишка мобилизованы и отведены медиально. Мочеточник идентифицирован на протяжении верхней трети. В области нижнего полюса и ПУС он вовлечен в выраженный рубцовый процесс, что не позволяет выделить его. Мобилизация внутрипочечной лоханки также не представляется возможной. Из-за протяженной рубцовой стриктуры ПУС решено выполнить анастомоз мочеточника с нижней чашечкой. Для этого выделен нижний полюс почки, резецирован участок истонченной паренхимы над нижней чашкой диаметром около 1,5 см (рис. 3).

Мочеточник отсечен ниже зоны стриктуры, его оставшаяся культя прошита викрилом 3/0.

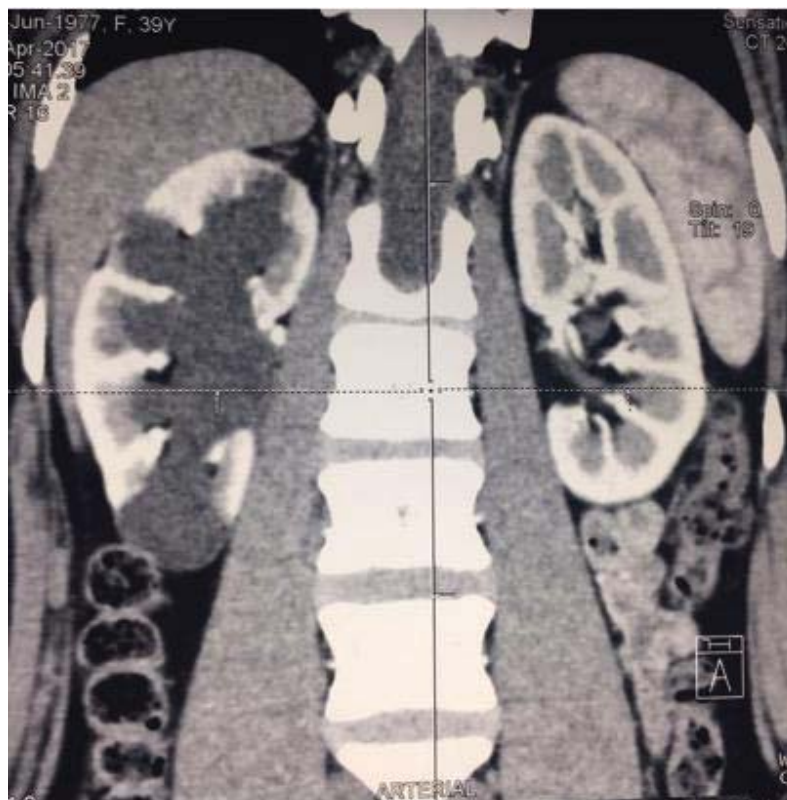


Рисунок 1. СКТ больного 39 лет. Полостная система правой почки расширена, паренхима над нижней чашкой истончена



Рисунок 2. КТ урография того же больного. Функция левой почки своевременная, нарушения уродинамики верхних мочевых путей слева нет. Справа расширена ЧЛС почки, ПУС не визуализируется



Рисунок 3. Этап выполнения уретерокаликоанастомоза. Мобилизован нижний полюс почки, вскрыта нижняя чашечка

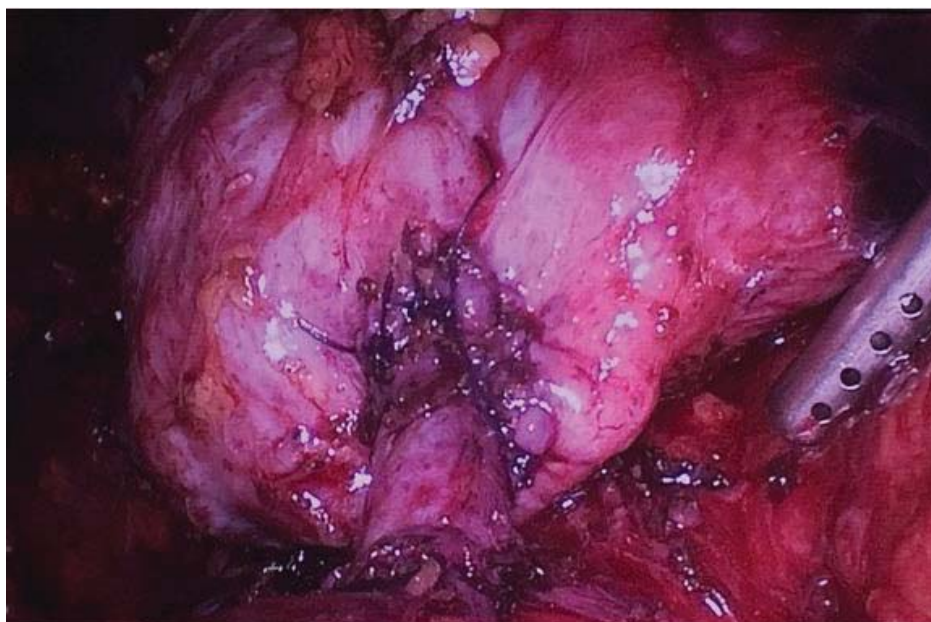


Рисунок 4. Окончательный вид уретерокаликоанастомоза

Далее произведена спатуляция мочеточника на протяжении 1,0 см. После антеградной установки стента 7 Шр, используя викрил 3/0, наложены 6 узловых швов между нижней чашкой и мочеточником (рис. 4). Герметичность анастомоза про-

верена введением в полостную систему почки жидкости по нефростоме. Установлен дренаж, троакары извлечены. Продолжительность составила 110 мин, кровопотеря – 50 мл. Дренаж удален на 2-е сутки, пациент выписан на амбулатор-



Рисунок 5. Антеградная пиелоуретерограмма через 4 недели после лапароскопического уретерокаликостомоза. Хорошая проходимость анастомоза и мочеточника справа



Рисунок 6. КТ урограмма больного через 6 месяцев после лапароскопического уретерокаликостомоза справа



Рисунок 7. КТ урограмма того же больного через 6 месяцев после операции.
Хорошая проходимость анастомоза

ное лечение. Через 4 недели стент был извлечен, выполнена антеградная пиелография: проходимость верхних мочевых путей справа адекватная (рис. 5).

При контрольном обследовании через 6 месяцев жалоб нет, на КТ урографии функция правой почки своевременная, сохраняется расширение ЧЛС, уретерокаликаноанастомоз проходим (рис. 6, 7).

Обсуждение

В настоящее время методом выбора при первичных стриктурах ПУС является пиелопластика, которая может выполняться открытым, лапароскопическим и робот-ассистированным доступами [3, 6, 9-11]. При рецидивных протяженных стриктурах ПУС применяются лоскутные варианты пластики или уретерокаликаноанастомоз, а при их неэффективности — аутотрансплантация почки, замещение мочеточника сегментом кишки или аппендиксом при его наличии или нефрэктомия [3, 6, 11]. Операция по Нейверту идеально подходит для пациентов с интрапочечной лоханкой, расширенной нижней чашкой и тонкой паренхимой над ней.

Лапароскопический уретерокаликаноанастомоз был впервые описан в 2003 году [4]. Осложнений при операциях не было, но одному паци-

енту через 6 мес. произведена нефрэктомия, а другой чувствовал себя хорошо спустя 9 мес. В литературе встречаются результаты успешных лапароскопического и робот-ассистированного уретерокаликаноанастомоза [7, 8, 12-13]. Arap M.A. et al. [12] выполнили подобную операцию у 6 пациентов. Другие авторы оперировали единичных больных [6-8, 11-13]. Интересным является клинический случай, описанный Kalathia J. et al. [14], которые выполнили анастомоз мочеточника с средней чашечкой тазоводистопированной почки.

Уретерокаликаноанастомоз относится к редким операциям и основные этапы его выполнения независимо от доступа остаются одинаковыми. Важной технической особенностью данного вмешательства является то, что паренхима, расположенная в области нижней чашечки, должна быть резецирована, а не рассечена. Простая нефрэктомия над чашкой не может быть достаточной для последующего надежного формирования уретерокаликаноанастомоза, так как неизбежны вторичные стриктуры в области соустья. Но, в отличие от открытой операции, при лапароскопическом и робот-ассистированном доступе наблюдаются меньшие кровопотеря и боль, низкий процент осложнений и быстрое послеоперационное выздоровление [6-8, 12-14].

Заключение

Лапароскопический уретерокаликостомоз при протяженной стриктуре прилоханочно-отдела мочеточника является альтернативой открытой операции по Нейверту. Основными этапами данного вмешательства являются мобилизация мочеточника и нижнего полюса почки, резекция паренхимы над чашечкой и формирование широкого каликоуретероанастомоза.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kochakarn W, Viseshsindh V, Muangman V. Ureterocalicostomy for reconstruction of complicated ureteropelvic junction obstruction. *J Med Assoc Thai.* 2002;85(3):351-5.
2. Matlaga BR, Shah OD, Singh D, Strem SB, Assimos DG. Ureterocalicostomy: a contemporary experience. *Urology.* 2005;65(1):42-4. doi: 10.1016/j.urology.2004.08.024
3. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г. *Хирургия протяженных сужений мочеточников.* СПб.: Диалект; 2005.
4. Cherullo EE, Gill IS, Ponsky LE, Banks KL, Desai MM et al. Laparoscopic ureterocalicostomy: a feasibility study. *J Urol.* 2003;169(6):2360-4. doi: 10.1097/01.ju.0000058214.99086.37
5. Gill IS, Cherullo EE, Steinberg A, Desai MM, Abreu SC et al. Laparoscopic ureterocalicostomy: initial experience. *J Urol.* 2004;171(3):1227-30. doi: 10.1097/01.ju.0000114233.66534.b0
6. Mufarrrij PW, Shah OD, Berger AD, Stifelman MD. Robotic reconstruction of the upper urinary tract. *J Urol.* 2007;178(5):2002-5. doi: 10.1016/j.juro.2007.07.018
7. Korets R, Hyams ES, Shah OD, Stifelman M.D. Robotic-assisted laparoscopic ureterocalicostomy. *Urology.* 2007;70(2):366-9. doi: 10.1016/j.urology.2007.04.024
8. Schimpf MO, Wagner JR. Case report: robotic-assisted laparoscopic ureterocalicostomy with long-term follow-up. *J Endourol.* 2009;23(2):293-5. doi: 10.1089/end.2008.0165
9. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Алиев Р.В. Лапароскопическая пластика при первичных сужениях пиелoureterального сегмента. *Урология.* 2013;(6):81-84.
10. Гулиев Б.Г. Алиев Р.В. Лапароскопическая чрезбрыжечная пиелопластика. *Эндоскопическая хирургия.* 2014;(1):16-19.
11. Marien T, Bjurlin MA, Wynia B, Bilbily M, Rao G et al. Outcomes of robotic-assisted laparoscopic upper urinary tract reconstruction: 250 consecutive patients. *BJU Int.* 2015;116(4):604-11. doi: 10.1111/bju.13086
12. Arap MA, Andrade H, Torricelli FC, Denes FT, Mitre AI et al. Laparoscopic ureterocalicostomy for complicated upper urinary tract obstruction: mid-term follow-up. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(5):865-9. doi: 10.1007/s11255-013-0591-z
13. Abraham GP, Siddaiah AT, Ramaswami K, George D, Das K. Laparoscopic management of recurrent ureteropelvic junction obstruction following pyeloplasty. *Urol Ann.* 2015;7(2):183-7. doi: 10.4103/0974-7796.150489
14. Kalathia J, Agrawal S, Chipde SS, Agrawal R. Middle calyx ureterocalicostomy in ectopic pelvic kidney with ureteropelvic junction obstruction: Only alternative for renal salvage. *Urol Ann.* 2016;8(2):242-4. doi: 10.4103/0974-7796.177198

REFERENCES

1. Kochakarn W, Viseshsindh V, Muangman V. Ureterocalicostomy for reconstruction of complicated ureteropelvic junction obstruction. *J Med Assoc Thai.* 2002;85(3):351-5.
2. Matlaga BR, Shah OD, Singh D, Strem SB, Assimos DG. Ureterocalicostomy: a contemporary experience. *Urology.* 2005;65(1):42-4. doi: 10.1016/j.urology.2004.08.024
3. Komiakov BK, Guliev BG. *Surgery of extended ureteral strictures.* SPb.: Dialekt; 2005. (In Russ)
4. Cherullo EE, Gill IS, Ponsky LE, Banks KL, Desai MM, Kaouk JH, Meraney AM, Skacel M, Sung GT. Laparoscopic ureterocalicostomy: a feasibility study. *J Urol.* 2003;169(6):2360-4. doi: 10.1097/01.ju.0000058214.99086.37
5. Gill IS, Cherullo EE, Steinberg A, Desai MM, Abreu SC, Ng C, Kaouk JH. Laparoscopic ureterocalicostomy: initial experience. *J Urol.* 2004;171(3):1227-30. doi: 10.1097/01.ju.0000114233.66534.b0
6. Mufarrrij PW, Shah OD, Berger AD, Stifelman MD. Robotic reconstruction of the upper urinary tract. *J Urol.* 2007;178(5):2002-5. doi: 10.1016/j.juro.2007.07.018
7. Korets R, Hyams ES, Shah OD, Stifelman MD. Robotic-assisted laparoscopic ureterocalicostomy. *Urology.* 2007;70(2):366-9. doi: 10.1016/j.urology.2007.04.024
8. Schimpf MO, Wagner JR. Case report: robotic-assisted laparoscopic ureterocalicostomy with long-term follow-up. *J Endourol.* 2009;23(2):293-5. doi: 10.1089/end.2008.0165.
9. Komiakov BK, Guliev BG, Aliev RV. Laparoscopic plasty in primary stricture of pyeloureteral segment. *Urologija.* 2013;(6):81-84. (In Russ)
10. Guliev BG, Aliev RV. Laparoscopic transmesenteric pyeloplasty. *Endoscopic chirurgija.* 2014;(1):16-19. (In Russ)
11. Marien T, Bjurlin MA, Wynia B, Bilbily M, Rao G, Zhao LC, Shah O, Stifelman MD. Outcomes of robotic-assisted laparoscopic upper urinary tract reconstruction: 250 consecutive patients. *BJU Int.* 2015;116(4):604-11. doi: 10.1111/bju.13086
12. Arap MA, Andrade H, Torricelli FC, Denes FT, Mitre AI, Duarte RJ, Srougi M. Laparoscopic ureterocalicostomy for complicated upper urinary tract obstruction: mid-term follow-up. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(5):865-9. doi: 10.1007/s11255-013-0591-z
13. Abraham GP, Siddaiah AT, Ramaswami K, George D, Das K. Laparoscopic management of recurrent ureteropelvic junction obstruction following pyeloplasty. *Urol Ann.* 2015;7(2):183-7. doi: 10.4103/0974-7796.150489
14. Kalathia J, Agrawal S, Chipde SS, Agrawal R. Middle calyx ureterocalicostomy in ectopic pelvic kidney with ureteropelvic junction obstruction: Only alternative for renal salvage. *Urol Ann.* 2016;8(2):242-4. doi: 10.4103/0974-7796.177198

Сведения об авторах

Комяков Борис Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0002-8606-9791

Тел.: +7 (921) 912-52-89

e-mail: komyakovbk@mail.ru

Гулиев Бахман Гидаятович, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

ORCID iD 0000-0002-2359-6973

Тел.: +7 (921) 945-34-80

e-mail: gulievbkg@mail.ru

Аль-Аттар Талат Хасанович, кандидат медицинских наук, врач урологического отделения СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2».

ORCID iD 0000-0002-8814-1507

Тел.: +7 (921) 882-09-06

e-mail: dr-talat@mail.ru

Information about the author

Komiakov Boris Kirillovich, MD, professor, chief of urology department of North-West medical university by Mechnikov.

ORCID iD 0000-0002-8606-9791

Tel.: +7 (921) 912-52-89

e-mail: komyakovbk@mail.ru

Guliev Bakhman Gidayatovich, MD, professor of urology department of North-West medical university by Mechnikov.

ORCID iD 0000-0002-2359-6973

Tel.: +7 (921) 945-34-80

e-mail: gulievbkg@mail.ru

Al-Attar Talat Khasanovich, PhD, doctor of urology department of city hospital №2.

ORCID iD 0000-0002-8814-1507

Tel.: +7 (921) 882-09-06

e-mail: dr-talat@mail.ru

Поступила: 25 июня 2017

Received: Juny 25, 2017

Принята к публикации: 20 июля 2017

Approved for publication: July 20, 2017

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616.832.74:616.62-003.7-06-089

DOI 10.21886/2308-6424-2017-5-3-95-101

ISSN 2308-6424

Перкутанная электрокоагуляция в качестве гемостаза после перкутанной нефролитотомии

Р.Н. Трушкин, П.Т. Сурков, А.Е. Лубенников, Н.В. Морозов, Т.К. Исаев

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Москва, Россия

Автор для связи: Лубенников Александр Евгеньевич
Тел.: +7 (499) 196-27-04; e-mail: lualev@yandex.ru

В статье приводится описание клинического случая у больной с двусторонним нефролитиазом, хронической болезнью почек 4 стадии, у которой после одномоментной двусторонней перкутанной нефролитотомии (ПНЛ) развилось кровотечение из левой почки, приведшее к выраженной гемической гипоксии. Консервативная терапия, гемотрансфузии не привели к стойкому эффекту, кровотечение продолжало рецидивировать. Учитывая наличие хронической почечной недостаточности (ХПН), от эмболизации ветвей почечной артерии решено было воздержаться, учитывая крайне высокий риск усугубления нефропатии после введения контрастного препарата. Левосторонняя нефрэктомия неминуемо бы привела к развитию терминальной ХПН. Пациентке выполнена электрокоагуляция стенок свищевого хода резектоскопом Karl Storz 26Сн в режиме 60W. Кровотечение было полностью остановлено. Больная выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. На момент выписки в проведении заместительной почечной терапии не нуждалась. При анализе публикаций в The Cochrane Library, PubMed, Medline и Web of Science мы не нашли описания подобного метода гемостатза.

Ключевые слова: перкутанная нефролитотомия; геморрагические осложнения; электрокоагуляция; вапоризация

Для цитирования: Трушкин Р.Н., Сурков П.Т., Лубенников А.Е., Морозов Н.В., Исаев Т.К. Перкутанная электрокоагуляция в качестве метода гемостаза после перкутанной нефролитотомии. Вестник урологии. 2017;5(3):95-101. DOI:10.21886/2308-6424-2017-5-3-95-101

Percutaneous electrohemostasis after percutaneous nephrolithotomy

R.N. Trushkin, P.T. Surkov, A.E. Lubennikov, N.V. Morozov, T.K. Isaev

State hospital № 52, Moscow Department of Health; Moscow, Russia

For correspondence: Lubennikov Aleksandr Evgen'evich
Tel.: +7 (499) 196-27-04; e-mail: lualev@yandex.ru

The article describes the clinical case in a patient with bilateral nephrolithiasis, chronic kidney disease of the 4th stage, after which bleeding from the left kidney developed after simultaneous bilateral percutaneous nephrolithotomy (PNL), leading to severe hemic hypoxia. Conservative therapy, blood transfusion did not lead to a persistent effect, the bleeding continued to recur. Given the presence of chronic renal failure (CRF) from the embolization of the branches of the renal artery, it was decided to abstain, given the extremely high risk of aggravation of nephropathy after the administration of the contrast drug. Left-sided nephrectomy would inevitably lead to the development of terminal chronic renal failure. Patients performed an electrocoagulation of the fistula wall with a Karl Storz 26C resectoscope in 60W mode. The bleeding was completely stopped.

The patient is discharged from the hospital in a satisfactory condition. At the time of discharge in the conduct of replacement renal therapy did not need. When analyzing publications in The Cochrane Library, PubMed, Medline and Web of Science, we did not find a description of such a method of hemostasis.

Keywords: percutaneous nephrolithotomy; hemorrhagic complications; electrocoagulation; vaporization

For citation: Trushkin R.N., Surkov P.T., Lubennikov A.E., Morozov N.V., Isaev T.K. Percutaneous electrohemostasis after percutaneous nephrolithotomy. Herald Urology. 2017;5(3):95-101. (In Russ.). DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-3-95-101

Введение

Перкутанная нефролитотомия (ПНЛ) в настоящее время широко используется для лечения пациентов с нефролитиазом. Однако, несмотря на совершенствования инструментария, накопления опыта, появление мини, ультрамини и микро перкутанных методик, самым грозным осложнением операции продолжает оставаться кровотечение [1]. Факторами риска развития кровотечения являются возраст, аномалии развития почек, размер конкремента, продолжительность операции, наличие инфекции мочевых путей [1, 2].

Частота геморрагических осложнений с момента широкого внедрения методики до настоящего времени значительно снизилась. Так, анализ публикаций за последние 27 лет показывает снижение необходимости в гемотрансфузии с 55% до 3.8% [1, 3-5]. В подавляющем большинстве случаев кровотечение купируется консервативно [6]. Рецидивирующее кровотечение после ПНЛ, как правило, обусловлено формированием артериовенозной фистулы или псевдоаневризмы [1-2, 6]. При отсутствии эффекта от консервативной терапии прибегают к селективной эмболизации ветвей почечной артерии. По данным различных авторов, необходимость в интервенционном лечении возникает не более чем у 1% пациента [1-2, 6]. Высокая эффективность эмболизации продемонстрирована в ряде публикаций [2, 7]. Однако проведение эмболизации у пациентов с ХПН чревато развитием контрастированной нефропатии. Неэффективность консервативных мероприятий, эмболизации, интенсивное кровотечение обуславливают необходимость в нефрэктомии, которая в настоящее время выполняется менее чем у 0.5% пациентов после ПНЛ [1, 6].

Клиническое наблюдение

Больная Т. 47 лет. 22.06.17 поступила в отделение урологии с жалобами на слабость, наличие нефростомических дренажей с обеих сторон.

Из анамнеза известно, что в декабре 2016 перенесла острый пиелонефрит. 05.05.17, 09.06.17 в г. Троицке по поводу острого обструктивного пиелонефрита на фоне конкрементов мочеточников выполнена чрескожная пункционная нефростомия слева и справа соответственно. Получала интенсивную терапию в условиях реанимационного отделения. В связи с нарастанием почечной недостаточности, для дальнейшего лечения переведена в отделение реанимации нефрологического профиля ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗ г. Москвы. Проведены три сеанса гемодиализа. Также в анамнезе ОНМК в 2015 г. в бассейне правой СМА.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) почек с контрастным усилением: правая почка размерами 52x57x98 мм, левая – 58x55x89 мм. Паренхима почек толщиной до 16 мм, справа местами истончена до 2-3 мм. Дистальные концы нефростомических дренажей в полости ЧЛС. Чашечки с обеих сторон расширены до 18 мм. В средней и нижней группах чашечек правой почки, а также в нижней группе чашечек левой почки расположены конкременты, диаметром от 6 до 15 мм. Лоханки почек расширены до 15 мм справа и до 18 мм слева. В верхних третях обоих мочеточников расположены конкременты, диаметром справа до 12 мм, слева не менее 15 мм, плотностью 480 НУ. Накопление контрастного вещества паренхимой соответствует фазам контрастирования, выделение в почечные лоханки с обеих сторон не получено. Очагов деструкции паренхимы на момент исследования не определяется (рис. 1).



Рисунок 1. МСКТ почек, нативная фаза. В верхних третях мочеточников конкременты 480 HU (указаны стрелками)

В анализах крови: гемоглобин 76 г/л, эритроциты $2,9 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 301×10^9 /л, лейкоциты $7,3 \times 10^9$ /л, глюкоза 4,7 ммоль/л, мочевины 12,4 ммоль/л, креатинин 352 мкмоль/л, калий 4,9 ммоль/л, натрий 134 ммоль/л. Коагулограмма: МНО 1,24, АЧТВ 36 с, протромбиновое время 15,8 сек. В общем анализе мочи: лейкоциты 500 кл/мкл, рН нейтральная, плотность 1006, белок 1.13 г/л, реакция на кровь +++.

Учитывая то, что анемия носила хронический характер, в т.ч. нефрогенный, принимая во внимание наличие активного пиелонефрита, бесперспективность антибактериального лечения, в виду наличия инфицированных конкрементов, нефростомических дренажей, с целью создания условий для терапии пиелонефрита, а именно с целью удаления всех субстратов, на которых могут формироваться бактериальные биопленки, также в надежде на то, что почечная недостаточность не будет прогрессировать, больной выполнено оперативное лечение. 27.07.17 под эпидуральной анестезией проведены трансуретральная контактная, пневматическая уретеролитотрипсия в верхних третях с обеих сторон, стентирование мочеточников, перкутанная нефролитоэкстракция в положении на животе с обеих сторон, установка нефростомических дренажей с обеих сторон. Достигнуто состояние stone free (рис. 2). Учитывая данные МСКТ и ин-

траоперационную картину (конкременты были очень рыхлыми, белого цвета, конкремент в правом мочеточнике в центре содержал детрит), можно с большой долей вероятности полагать, что камни у этой пациентки были инфицированными. Перкутанный доступ осуществлен с обеих сторон через нижние чашечки почек, бужирование проводилось телескопическими, металлическими бужами Алкена до 26 Sn. Время операции составило 130 мин.

Через двое суток у больной развилось интенсивное кровотечение из левой почки, что привело к нарастанию гипоксемической гипоксии, в анализе крови гемоглобин 26 г/л. Пациентка переведена в отделение реанимации, где на фоне консервативной терапии, в том числе гемотранфузий состояние стабилизировалось, кровотечение было остановлено. На 8 сутки кровотечение из левой почки рецидивировало. Было принято решение в экстренном порядке выполнить электрокоагуляцию стенок свищевого хода с помощью резектоскопа, используемого для трансуретральных вмешательств.

05.07.17 под эпидуральной анестезией в нефростомический дренаж слева 24Ch введена струна проводник с электроизоляционным покрытием (гидрофильная струна-проводник Cook). Под рентгенологическим контролем установлена в полости чашечно-лоханочной систе-

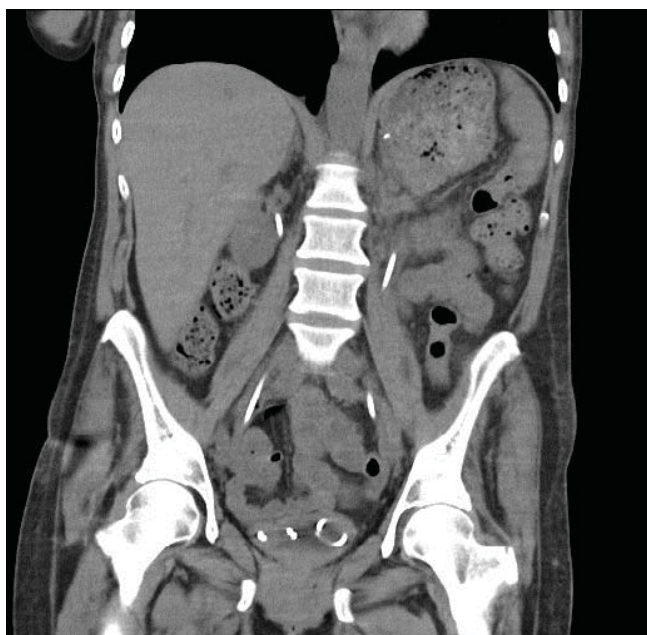


Рисунок 2. МСКТ почек, нативная фаза. В мочеточниках стенты, конкременты удалены в полном объеме

мы (ЧЛС). Дренаж удален. По свищевому ходу заведен нефроскоп 26Ch в полостную систему почки, удалены сгустки крови из свищевого хода и полостной системы почки при помощи эндоскопического захвата, суммарным объемом до 50 мл. Визуализирован источник кровотечения, находящийся на 12 и 7 часах у.ц. свищевого хода в паренхиме почки, а также выявлен источник кровотечения в области паранефральной клетчатки. Нефроскоп удален. В полостную систему почки, ориентируясь на струну проводник, под визуальным контролем заведен резектоскоп Karl Storz 26 Ch. Выполнена коагуляция в монополярном режиме 60W при помощи петлевого и шарикового электрода вышеописанных зон кровотечения (рис. 3).

Через двое суток у больной развилось интенсивное кровотечение из левой почки, что привело к нарастанию гипоксемической гипоксии, в анализе крови гемоглобин 26 г/л. Пациентка переведена в отделение реанимации, где на фоне консервативной терапии, в том числе гемотрансфузий состояние стабилизировалось, кровотечение было остановлено. На 8 сутки кровотечение из левой почки рецидивировало. Было принято решение в экстренном порядке выполнить электрокоагуляцию стенок свищевого хода с помощью резектоскопа, используемого для трансуретральных вмешательств.

05.07.17 под эпидуральной анестезией в нефростомический дренаж слева 24Ch введена струна проводник с электроизоляционным по-

крытием (гидрофильная струна-проводник Cook). Под рентгенологическим контролем установлена в полости чашечно-лоханочной системы (ЧЛС). Дренаж удален. По свищевому ходу заведен нефроскоп 26Ch в полостную систему почки, удалены сгустки крови из свищевого хода и полостной системы почки при помощи эндоскопического захвата, суммарным объемом до 50 мл. Визуализирован источник кровотечения, находящийся на 12 и 7 часах у.ц. свищевого хода в паренхиме почки, а также выявлен источник кровотечения в области паранефральной клетчатки. Нефроскоп удален. В полостную систему почки, ориентируясь на струну проводник, под визуальным контролем заведен резектоскоп Karl Storz 26 Ch. Выполнена коагуляция в монополярном режиме 60W при помощи петлевого и шарикового электрода вышеописанных зон кровотечения (рис. 3).

В качестве ирригационной жидкости использован 5% раствор глюкозы. Для профилактики ТУР-синдрома емкость с жидкостью находилась на высоте 70 см от точки операции. Кровотечение было полностью остановлено. Также выполнена антеградная замена мочеточникового стента слева. Операция завершена установкой нефростомического дренажа 24 Ch. Время операции составило 110 мин. Осложнений, электролитных нарушений не было. Кровотечение из левой почки не рецидивировало.

Пациентка выписана на амбулаторное лечение на 9 сутки после электрокоагуляции. Нефростомические дренажи удалены. При выписке со-

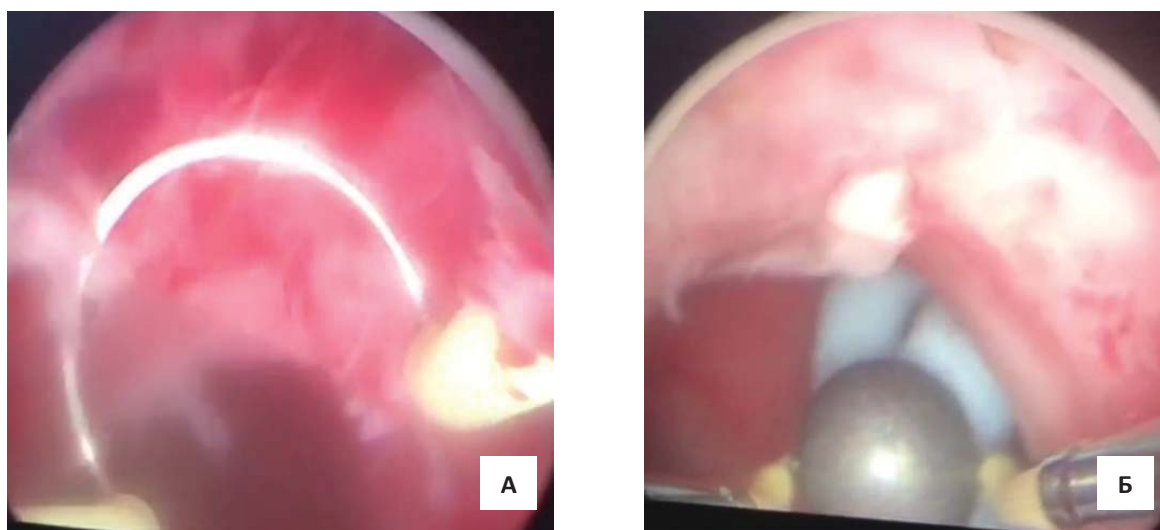


Рисунок 3. Этапы перкутанной электрокоагуляции стенок свищевого хода петлевым электродом (А) и шариковым электродом (Б)

стояние удовлетворительное, температура тела нормальная, наружные почечные свищи полностью закрыты, мочеиспускание самостоятельное, макрогематурии не было, диурез 1500-2000 мл. Лабораторные данные при выписке: гемоглобин 70 г/л, эритроциты $2,5 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 413×10^9 /л, лейкоциты $14,4 \times 10^9$ /л, глюкоза 4,6 ммоль/л, мочевины 19,5 ммоль/л, креатинин 449 мкмоль/л, калий 4,7 ммоль/л, натрий 136 ммоль/л. В настоящее время пациентка получает нефропротективную терапию, эритропоэтин.

Обсуждение

Прототипом предложенной нами методики явилась работа Chiang РН и Su НН из Тайваня, которые впервые сообщили о возможности использования электровапоризации для создания перкутанного доступа к ЧЛС [8]. После стандартной пункции ЧЛС, установки струны проводника, авторы использовали биполярный резектоскоп 28Сн в режиме вапоризации 250-300W и Amplatz кожух. Доступ к ЧЛС осуществлялся путем выпаривания всех слоев тканей до необходимого диаметра, без предварительного бужирования хода. Исследователи пришли к заключению, что, по сравнению с баллонной дилатацией, вапоризация приводит к снижению геморрагических осложнений. Однако данная методика не нашла широкого применения и получила большое количество критических замечаний. Ряд авторов полагает, что вапоризация приводит к глубокому повреждению паренхимы почки, есть риск электролитных нарушений, электроповреждения

мочеточника, заполнения ирригационной жидкостью плевральной полости, после проведения подобной процедуры остаются грубые рубцы, которые могут затруднить повторные ПНЛ, провоцировать более выраженную послеоперационную боль [9-10].

Мы считаем, что первым этапом при развитии геморрагических осложнений показано проведение консервативных мероприятий. В нашей клинике мы с успехом используем временное пережатие нефростомы с целью создания гемостатической ЧЛС, которая впоследствии в подавляющем большинстве случаев самостоятельно разрешается. Гемотрансфузии проводим по строгим показаниям, которые определяются совместно с врачом-трансфузиологом. При некупируемом кровотечении прибегаем к суперселективной эмболизации ветвей почечной артерии. Однако выполнение интервенционного вмешательства предусматривает введение в артерию достаточно большого количества йодсодержащего контрастного вещества, что может спровоцировать контраст-индуцированную нефропатию, особенно у больных с уже имеющейся ХПН, как в нашем клиническом примере.

В связи с этим, представляется, что перкутанная электрокоагуляция стенок наружного почечного свища является второй линией гемостаза (после неэффективности консервативных мероприятий) у больных с ХПН. На данный момент помимо описанного клинического случая мы имеем подобный опыт лечения 3 пациентов, у всех больных достигнут эффективный гемостаз.

Заклучение

При развитии кровотечения после ПНЛ, неэффективности консервативных мероприятий у пациентов с ХПН в качестве альтернативы эмболизации, нефрэктомии может быть предложена перкутанная электрокоагуляция стенок свищевого хода при помощи резектоскопа. Введение инструмента осуществляется под визуальным контролем, с ориентацией на предварительно антеградно установленную в ЧЛС струну проводник с электроизоляционным покрытием. Электрокоагуляция проводится по всей площади в

режиме низкой мощности (60W) под постоянной ирригацией жидкости. Учитывая риск развития электролитных нарушений, предпочтительнее использовать биполярный электрод.

Учитывая небольшое число наблюдений, объективно судить об эффективности и безопасности предложенного метода гемостаза в настоящее время не представляется возможным.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Keoghane SR, Cetti RJ, Rogers AE, Walmsley BH. Blood transfusion, embolisation and nephrectomy after percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *BJU Int.* 2012;111(4):628-632. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11394.x
2. Un S, Cakir V, Kara C, Turk H, Kose O et al. Risk factors for hemorrhage requiring embolization after percutaneous nephrolithotomy. *Can Urol Assoc J.* 2015;9(9-10):594-8. doi: 10.5489/cuaj.2803
3. Jones DJ, Russell GL, Kellett MJ, Wickham JE. The changing practice of percutaneous stone surgery. Review of 1000 cases 1981-1988. *Br J Urol.* 1990;66:1-5. doi: 10.1111/j.1464-410X
4. Stoller M, Wolf JS Jr, St Lezin MA. Estimated blood loss and transfusion rates associated with percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 1994;152:1977-81. doi: 10.1016/S0022-5347(17)32283-8
5. de la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. *J Endourol.* 2011;25:11-7. doi: 10.1089/end.2010.0424
6. Tayeb MM, Knoedler JJ, Krambeck AE, Paonessa JE, Mellon MJ et al. Vascular complications after percutaneous nephrolithotomy: 10 years of experience. *Urology.* 2015;85(4):777-81. doi: 10.1016/j.urology.2014.12.044
7. Ierardi AM, Floridi C, Fontana F, Pinto A, Petrillo M et al. Transcatheter embolisation of iatrogenic renal vascular injuries. *Radiol Med.* 2014;119:261-8. doi: 10.1007/s11547-013-0343-2
8. Chiang PH, Su HH. Randomized and prospective trial comparing tract creation using plasma vaporization with balloon dilatation in percutaneous nephrolithotomy. *BJU Int.* 2013;112(1):89-93. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11507.x
9. Philip J. Comment on Randomized and prospective trial comparing tract creation using plasma vaporization with balloon dilatation in percutaneous nephrolithotomy. *BJU Int.* 2013;112(1):3. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11520.x
10. Maheshwari PN, Sharma G, Shah NB. Comment on Randomized and prospective trial comparing tract creation using plasma vaporization with balloon dilatation in percutaneous nephrolithotomy. *BJU Int.* 2013;112(7): 432. doi: 10.1111/bju.12408

REFERENCES

1. Keoghane SR, Cetti RJ, Rogers AE, Walmsley BH. Blood transfusion, embolisation and nephrectomy after percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *BJU Int.* 2012;111(4):628-632/doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11394.x
2. Un S, Cakir V, Kara C, Turk H, Kose O, Balli O, Yilmaz Y. Risk factors for hemorrhage requiring embolization after percutaneous nephrolithotomy. *Can Urol Assoc J.* 2015;9(9-10):594-8. doi: 10.5489/cuaj.2803
3. Jones DJ, Russell GL, Kellett MJ, Wickham JE. The changing practice of percutaneous stone surgery. Review of 1000 cases 1981-1988. *Br J Urol.* 1990;66:1-5. doi: 10.1111/j.1464-410X
4. Stoller M, Wolf JS Jr, St Lezin MA. Estimated blood loss and transfusion rates associated with percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 1994;152:1977-81. doi: 10.1016/S0022-5347(17)32283-8
5. de la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R, Tefekli A. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. *J Endourol.* 2011;25:11-7. doi: 10.1089/end.2010.0424
6. Tayeb MM, Knoedler JJ, Krambeck AE, Paonessa JE, Mellon MJ, Lingeman JE. Vascular complications after percutaneous nephrolithotomy: 10 years of experience. *Urology.* 2015;85(4):777-81. doi: 10.1016/j.urology.2014.12.044
7. Ierardi AM, Floridi C, Fontana F, Pinto A, Petrillo M, Kehagias E, Tsetis D, Brunese L, Carrafiello G. Transcatheter embolisation of iatrogenic renal vascular injuries. *Radiol Med.* 2014;119:261-8. doi: 10.1007/s11547-013-0343-2
8. Chiang PH, Su HH. Randomized and prospective trial comparing tract creation using plasma vaporization with balloon dilatation in percutaneous nephrolithotomy. *BJU Int.* 2013;112(1):89-93. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11507.x
9. Philip J. Comment on Randomized and prospective trial comparing tract creation using plasma vaporization with balloon dilatation in percutaneous nephrolithotomy. *BJU Int.* 2013;112(1):3. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11520.x
10. Maheshwari PN, Sharma G, Shah NB. Comment on Randomized and prospective trial comparing tract creation using plasma vaporization with balloon dilatation in percutaneous nephrolithotomy. *BJU Int.* 2013;112(7): 432. doi: 10.1111/bju.12408

Сведения об авторах

Трушкин Руслан Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий урологическим отделением ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы.

ORCID iD 0000-0002-3108-0539

Тел.: +7 (916) 670-41-12

e-mail: uro52@mail.ru

Сурков Павел Тимофеевич, врач-уролог урологического отделения ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы.

ORCID iD 0000-0003-4456-0416

Тел.: +7 (985) 999-27-39

e-mail: p.surkov52@yandex.ru

Лубенников Александр Евгеньевич, кандидат медицинских наук, врач-уролог урологического отделения ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы.

ORCID iD 0000-0001-5887-2774

Тел.: +7 (926) 527-34-06

e-mail: lualev@yandex.ru

Морозов Николай Вячеславович, врач-уролог урологического отделения ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы.

ORCID iD 0000-0002-4256-6083

Тел.: +7 (903) 686-14-18

e-mail: nikmorozov@rambler.ru

Исаев Теймур Карибович, кандидат медицинских наук, врач-уролог урологического отделения ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы.

ORCID iD 0000-0003-3462-8616

Тел.: +7 (906) 033-26-36

e-mail: dr.isaev@mail.ru

Information about the author

Trushkin Ruslan Nikolaevich, PhD, head of department of urology. State hospital № 52, Moscow Department of Health.

ORCID iD 0000-0002-3108-0539

Tel.: +7 (916) 670-41-12

e-mail: uro52@mail.ru

Surkov Pavel Timofeyevich, urologist of department of urology. State hospital № 52, Moscow Department of Health.

ORCID iD 0000-0003-4456-0416

Tel.: +7 (985) 999-27-39

e-mail: p.surkov52@yandex.ru

Lubennikov Aleksandr Evgen'evich, PhD, urologist of department of urology. State hospital № 52, Moscow Department of Health.

ORCID iD 0000-0001-5887-2774

Tel.: +7 (926) 527-34-06

e-mail: lualev@yandex.ru

Morozov Nikolay Vyacheslavovich, urologist of department of urology. State hospital № 52, Moscow Department of Health.

ORCID iD 0000-0002-4256-6083

Tel.: +7 (903) 686-14-18

e-mail: nikmorozov@rambler.ru

Isaev Tejmur Karibovich, PhD, urologist of department of urology. State hospital № 52, Moscow Department of Health.

ORCID iD 0000-0003-3462-8616

Tel.: +7 (906) 033-26-36

e-mail: dr.isaev@mail.ru

Поступила: 20 июля 2017

Received: Juny 20, 2017

Принята к публикации: 20 августа 2017

Approved for publication: August 20, 2017