

UROLOGIIA

УРОЛОГИЯ

Selected articles 2016
Part 2

Сборник избранных
статей за 2016 год
Часть 2

Moscow
Москва

2016



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО УРОЛОГОВ

UROLOGIA

УРОЛОГИЯ

SELECTED ARTICLES 2016

СБОРНИК ИЗБРАННЫХ СТАТЕЙ ЗА 2016 ГОД

Editor-in-Chief – Corr.-Member of the RAS, Dr.Med.Sci., Prof. Yu.G. Alyaev
International editorial board – Prof., MD, Ch. Chapple; Corr.-Member of the RAS, Dr.Med.Sci., Prof. P.V. Glybochko;
Dr.Med.Sci., Prof. A.G. Martov; Prof., MD, M. Wirth; Prof., MD, K. Naber
Project Leader – Dr.Med.Sci., Prof. M.A. Gazimiev
Scientific consultants – Dr.Med.Sci., Prof. A.Z. Vinarov; Dr.Med.Sci., Prof. I.A. Korneev
Science Editor – MD Z.K. Gadzhieva
Translator – V.A. Aksenov, MD, PhD
Managing Editor – E.V. Polyakova
Designer – Yu.V. Doroshina

Главный редактор – член-корр. РАН, д.м.н., проф. Ю.Г. Аляев
Редакционный совет – д.м.н., проф. К. Чаплл; член-корр. РАН, д.м.н., проф. П.В. Глыбочко;
д.м.н., проф. А.Г. Мартов; д.м.н., проф. М. Вирт; д.м.н., проф. К. Набер
Руководитель проекта – д.м.н., проф. М.А. Газимиев
Научные консультанты – д.м.н., проф. А.З. Винаров, д.м.н., проф. И.А. Корнеев
Научный редактор – д.м.н. З.К. Гаджиева
Переводчик – к.м.н. В.А. Аксенов
Выпускающий редактор – Е.В. Полякова
Дизайнер – Ю.В. Дорошина

Адрес редакции:

117420 МОСКВА, УЛ. ПРОФСОЮЗНАЯ, Д. 57, 3-Й ПОДЪЕЗД
ТЕЛ./ФАКС: +7(495)334-43-88
E-MAIL: UROLOGY@BIONIKA-MEDIA.RU

Editor office address:

PROFSOJUZNAYA ST., 57, P.3, 117420 MOSCOW
RUSSIAN FEDERATION
TEL. (FAX): +7(495) 334-43-88
E-MAIL: UROLOGY@BIONIKA-MEDIA.RU



ООО "БИОНИКА МЕДИА"

CONTENTS

Glybochko P.V., Alyaev J.G., Potoldykova N.V., Polyakovskiy K.A., Vinarov A.Z., Glukhov A.I., Gordeev S.A. The role of telomerase activity in non-invasive diagnostics of bladder cancer	4
Rolevich A.I., Evmenenko A.A. A systematic review and meta-analysis to assess the recurrence-free survival in non-muscle invasive bladder cancer after transurethral resection guided by 5-aminolevulinic acid-induced photodynamic diagnosis compared with white-light transurethral resection	9
Reva I.A., Zhivov A.V., Okishev A.V., D'yakov V.V., Bernikov A.N., Bormotin A.V., Pushkar' D.Yu. Vesicourethral anastomotic stenosis and urinary incontinence following radical prostatectomy: relationship and impact on patients' quality of life before and after endoscopic correction	18
Shibaev A.N., Bazaev V.V., Pavlova Yu.V. Quality of life as an effectiveness criterion of surgical treatment for anterior urethral strictures	25
Bazaev V.V., Shibaev A.N., Pavlova Yu.V. IPSS-QoL questionnaire in assessing symptoms and quality of life in patients with anterior urethral stricture	29
Akopyan G.N., Alyaev Yu.G., Vinarov A.Z., Rapoport L.M., Gazimiev M.A., Tsarichenko D.G., Shpot E.V., Sorokin N.I., Dymov A.M., Pshikhachev A.M., Lekarev V.Yu., Akopyan G.S. Endoscopic removal of papillary tumors of upper urinary tract	33
Pshikhachev A.M., Alyaev Yu.G. Kidney tumor in urolithiasis patients: the current state of the problem	39
Pavlov V.N., Pushkaryev A.M., Safiullin R.I., Kazikhinurov A.A., Kondratenko Ya.V., Alexeyev A.V. Experience with radical surgery for muscle-invasive bladder cancer in patients with end-stage chronic kidney disease	42
Vasilyev A.O., Prilepskaya E.A., Kovylin M.V., Govorov A.V., Sadchenko A.V., Sidorenkov A.V., Pushkar D.Yu. Contemporary markers and histological features of prostate cancer	45
Kutluev M.M., Pulin I.L., Ryakhov A.Ya., Mochalov K.S., Farkhutdinov R.R. Prospects for using biological markers in various types of urinary stone lithotripsy	48
Vasilyev A.O., Govorov A.V., Rewa I.A., Schneiderman M.G., Pushkarev V.A., Pushkar D.Y. Alternative approaches to prevention and treatment of postoperative complications by introduction of new models urinary catheter	53
Osadchuk L.V., Tataru D.A., Kuznetsova N.N., Kleshev M.A., Markova E.V., Svetlakov A.V. Sperm DNA fragmentation: association with semen parameters in young men	58
Samoylov A.S., Martov A.G., Kyzlasov P.S., Zabelin M.V., Kazhera A.A. Comparative effectiveness of marmar technique and laparoscopic clipping of testicular vein in surgical treatment of varicocele in athletes	64
Novikov B.I., Skornyakov S.N., Berdnikov R.B., Savel'ev A.V. Clinical and morphological parallels in the validation of surgical treatment of nephrotuberculosis	67
Gadzhieva Z.K., Kazilov Yu.B. The features in preventing recurrent lower urinary tract infections	72

СОДЕРЖАНИЕ

Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Потолдыкова Н.В., Поляковский К.А., Винаров А.З., Глухов А.И., Гордеев С.А. Роль активности теломеразы в неинвазивной диагностике рака мочевого пузыря	80
Ролевич А.И., Евмененко А.А. Систематический обзор и мета-анализ по оценке влияния трансуретральной резекции под контролем фотодинамической диагностики с 5-аминолевулиновой кислотой в качестве фотосенсибилизатора на безрецидивную выживаемость по сравнению с ТУР в белом свете при раке мочевого пузыря без мышечной инвазии	86
Рева И.А., Живов А.В., Окишев А.В., Дьяков В.В., Берников А.Н., Бормотин А.В., Пушкарь Д.Ю. Стеноз везикуретрального анастомоза и недержание мочи после радикальной простатэктомии: взаимосвязь и влияние на качество жизни пациентов до и после эндоскопической коррекции	96
Шибает А.Н., Базаев В.В., Павлова Ю.В. Качество жизни как критерий эффективности оперативного лечения стриктур передней уретры	104
Базаев В.В., Шибает А.Н., Павлова Ю.В. Опросник IPSS-QoL в оценке симптомов и качества жизни больных стриктурой передней уретры	109
Акопян Г.Н., Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Рапопорт Л.М., Газимиев М.А., Цариченко Д.Г., Шпот Е.В., Сорокин Н.И., Дымов А.М., Пшихачев А.М., Лекарев В.Ю., Акопян Г.С. Эндоскопическое удаление папиллярных опухолей верхних мочевыводящих путей	113
Пшихачев А.М., Аляев Ю.Г. Опухоль почки у больных мочекаменной болезнью: современное состояние проблемы	119
Павлов В.Н., Пушкарев А.М., Сафиуллин Р.И., Казихинуров А.А., Кондратенко Я.В., Алексеев А.В. Опыт радикального хирургического лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек	123
Васильев А.О., Прилепская Е.А., Ковылина М.В., Говоров А.В., Садченко А.В., Сидоренков А.В., Пушкарь Д.Ю. Современные маркеры и гистологические особенности рака предстательной железы	126
Кутлуев М.М., Пулин И.Л., Ряхов А.Я., Мочалов К.С., Фархутдинов Р.Р. Перспектива использования биологических маркеров при различных видах дробления конкрементов мочевой системы	129
Васильев А.О., Говоров А.В., Рева И.А., Шнейдерман М.Г., Пушкарев В.А., Пушкарь Д.Ю. Альтернативные подходы к профилактике и лечению послеоперационных осложнений путем внедрения в практику новых моделей урологического катетера	135
Осадчук Л.В., Татару Д.А., Кузнецова Н.Н., Клещев М.А., Маркова Е.В., Светлаков А.В. Фрагментация ДНК сперматозоидов: связь с параметрами сперматогенеза у молодых мужчин	141
Самойлов А.С., Мартов А.Г., Кызласов П.С., Забелин М.В., Кажера А.А. Сравнительная характеристика эффективности хирургического лечения варикоцеле у спортсменов разными методами: операции мармара и лапароскопического клипирования яичковой вены	147
Новиков Б.И., Скорняков С.Н., Бердников Р.Б., Савельев А.В. Клинико-морфологические параллели в обосновании тактики хирургического лечения нефротуберкулеза	150
З. К. Гаджиева, Ю. Б. Казилев Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей	156

P.V. Glybochko¹, Yu. G. Alyaev¹, N.V. Potoldykova¹, K.A. Polyakovsky¹, A.Z. Vinarov¹,
A.I. Glukhov², S.A. Gordeev²

THE ROLE OF TELOMERASE ACTIVITY IN NON-INVASIVE DIAGNOSTICS OF BLADDER CANCER

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (1st MSMU), Research Institute for Urology and Nephrology;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (1st MSMU), Department of Biochemistry

Corresponding author: N.V. Potoldykova – Junior Researcher at the Research Institute for Urology and Human Reproductive Health, Urologist at the University Clinical Hospital №2, I.M. Sechenov First MSMU; e-mail: natalis8282@mail.ru

Aim: To evaluate the diagnostic potential of determining the telomerase activity (TA) in urine cells for non-invasive diagnosis of bladder cancer (BC).

Materials and Methods. Evaluation of TA was performed in the urine of 48 patients with bladder cancer (study group) before and after transurethral resection of the bladder wall (n=38), an open resection of the bladder (n=4), and cystectomy (n=6). TA was also tested in 48 tumor tissue samples obtained from these patients during removal of the bladder tumor. Each sample of the tumor tissue was separated into two parts, one of which was subjected to histological examination, and the latter was used to determine the telomerase activity. In all cases, the diagnosis of bladder cancer was confirmed morphologically. Determination of TA in the samples was performed by the modified TRAP-method (telomerase repeat amplification protocol), RT-PCR, PCR, and electrophoresis. As a control, the urine and tissue cellular material from 12 patients with chronic cystitis was investigated.

Results. TA before surgery was found in 45 (93.75%) of 48 samples of urine cellular material from patients with suspected bladder cancer. BC was histologically verified in all patients in this group. In the postoperative period, TA was not observed in the 48 samples of urine cellular material from patients with BC. In the control group of patients with histologically verified cystitis, weak TA was determined only in one sample of urine cellular material. The analysis shows statistically significant predominance of patients with bladder cancer in case of TA in the urine ($p=0.001$). TA was detected in all samples of tumor tissue. We also analyzed the dependence of TA levels in urine and tissue on the degree of BC differentiation. TA in the cellular material obtained from the urine of patients with well-differentiated (n=15), moderately differentiated (n=23) and poorly differentiated (n=10) BC was 0.61%, 0.95% and 1.33%, respectively; in other words, TA was rising in parallel with decreasing BC differentiation. The findings can be used in predicting the course of disease based on determining the TA level in these patients.

Conclusions. Preliminary data show the feasibility of testing TA in urine cellular material for the diagnosis of bladder cancer and monitoring for its recurrence.

Key words: bladder cancer, telomerase, telomerase activity, RT-PCR, PCR, electrophoresis, amplification products of telomerase reaction

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Glybochko P.V., Alyaev J.G., Potoldykova N.V., Polyakovsky K.A., Vinarov A.Z., Glukhov A.I., Gordeev S.A. The role of telomerase activity in non-invasive diagnostics of bladder cancer. Urologiia. 2016;4:76–81 (in Russian)

Introduction Urinary bladder cancer (BC) is a prevalent malignancy with an annual incidence rate of 15 cases per 100 000 population. It is the second most common genitourinary cancer after prostate cancer [1, 2]. According to official statistics for 2010, an estimated 13 562 new cases of bladder cancer were reported in Russia accounting for 4.5% of all malignancies.

Diagnosis and staging of bladder cancer are based on laboratory testing, imaging techniques (ultrasound, X-ray, CT, MRI), and endoscopic examination. Cystoscopy remains the "gold" standard endoscopic procedure used to diagnose bladder cancer. Followed by transurethral biopsy of the bladder wall, it helps stage and grade bladder cancer. This method of diagnosis is a highly informative, but invasive. Urine cytology is a non-invasive method of diagnosing bladder cancer, but its sensitivity and specificity are limited, estimated by various sources as 44 and 98%, respectively [3, 4].

Bladder cancer is characterized by a high risk of recurrence. Cystoscopy is the most commonly used

for detecting bladder cancer recurrence. After primary treatment of BC, patients should undergo cystoscopy every 3 months for 2 years, then every 6 months until 4 years, then annually. In case of recurrence, the protocol should be renewed. Given the invasiveness of cystoscopy, patients may not comply with the aforementioned follow-up schedule, which may cause delays in detecting BC recurrence, and thus leading to unfavorable outcomes. Therefore, there is continued interest in developing alternative noninvasive tests, specifically urine-based markers for bladder cancer.

Early diagnosis of bladder cancer recurrence is an important determinant of treatment success. To address this issue, searching for new tumor markers for early detection of recurrent disease remains relevant [6]. Using tumor markers found in urine cells may lead to fewer follow-up cystoscopies, which will improve the quality of life of patients under surveillance [5, 6]. One of these tumor markers is telomerase.

A key feature of tumor cells is an unlimited proliferative capacity, which makes them conditionally immortal [7]. The proliferative potential of tumor cells is closely related to the presence of active telomerase. Telomerase is an enzyme that adds the TTAGGG telomere sequence to the ends of chromosomes. Telomerase is a holoenzyme composed of two major subunits: the RNA subunit (hTR) and the catalyst telomerase reverse transcriptase (hTERT). hTR is widely expressed in normal human tissues whereas hTERT expression necessary for telomerase activity (TA) need to be induced [8].

The expression of hTERT is directly related to the regulation of enzyme activity while hTR expression is independent of TA [9]. Many authors believe that TA might provide valuable information in the diagnosis of cancer [8-10]. Using telomerase in diagnostic tests enables achieving positive results from a sample of only a few tumor cells obtained by non-invasive and minimally invasive procedures. According to the literature, TA has been detected in almost all malignant cells and tissues [16, 17], including bladder cancer cells [18].

For example, in BC patients TA was found in exfoliated cancer cells in urine and bladder washings [11, 12]. Testing TA in urine cells in patients with bladder cancer has sensitivity of 70-94% and specificity of 88-99% [13]. Apart from BC diagnosis, TA is believed to have a potential in predicting clinical outcome. The findings of some experiments have shown a correlation between TA and certain clinical and pathological parameters. Diagnostic and prognostic potential of telomerase needs to be further assessed in larger studies with longer follow-up. It is also essential to improve the methods of quantitative determination of TA.

Aim To evaluate the diagnostic potential of determining the telomerase activity in urine cells for the noninvasive diagnosis of bladder cancer.

Materials and methods The study comprised 60 patients, including 48 (80%) men aged 64 (34-84) years and 12 (20%) women aged 59 (39-81) years. Local Ethical Committee of I.M. Sechenov First MSMU approved the study protocol (protocol number 02-14 of 02/19/2014), and all participants gave a written informed consent to take part in the study. The study was carried out at the Clinic of Urology, I.M. Sechenov First MSMU and laboratory of the Moscow Research Institute of Medical Ecology.

Cellular material in the urine (before and after surgery) and samples of tumor tissue (surgical specimens) from 48 patients with suspected bladder cancer (study group) were examined. Tumor tissue specimens were obtained from patients who underwent a transurethral resection of the bladder wall ($n=38$), open resection of the bladder ($n=4$), and cystectomy ($n=6$). The specimens underwent histological examination. The diagnosis of bladder cancer was confirmed in all cases, including 30, 4, 5, 5, 3 and 1 patient with stages T1N0M0, T2aN0M0, T2vN0M0, T3aN0M0, T3vN0M0 and T4N1M1, respectively. Of study group patients, 15, 23 and 10 patients had a high grade (G1), moderate (G2) and low grade (G3) tumor. The control group comprised 12 patients with histologically confirmed cystitis. They provided 12 urine cellular material samples and tissue specimens after cystoscopy and, if necessary, the bladder wall biopsy specimens.

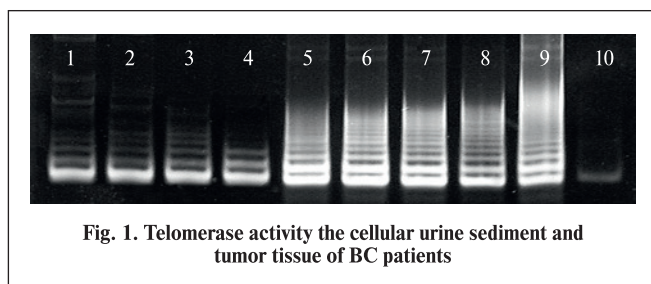
Obtaining cellular material from urine samples. All centrifugation procedures were carried out at room temperature. To wash the cellular materials, sterile PBS solution (0,145 M NaCl, 0,76 M NaH₂PO₄, 2,24 M Na₂HPO₄) cooled to 4°C was used. Cellular materials were obtained from the second morning urine. Each sample was cooled for 30 min at 4°C. Then 100 ml of each sample was evenly distributed in 15 ml culture tubes and centrifuged at 2500 rev/min for 10 min (centrifuge ELMI CM-6MT, 6M rotor, Latvia). The supernatant was discarded and the sediment in each tube was resuspended in 1 ml of PBS solution. Then the contents of all tubes were uniformly distributed in two culture tubes in 15 ml and centrifuged for 10 min at 2500 rev/min, thereafter the procedure of washing the sediment in 1 ml of PBS solution was repeated. The precipitate in each tube was resuspended in 1 ml PBS solution and transferred into two 1.5 ml microtubes and then centrifuged in a micro-centrifuge (Eppendorf 5415, 14000 rotor RPM, Germany) for 10 min at 2500 rev/min. The supernatant was discarded, and the residue of liquid droplets in the tube with the sediment was gently removed with a filter paper strip (Whatman, UK). Part of the precipitate was collected for cell counting, which was carried out in the Goryaev chamber using a 0.4% Trypan Blue Stain solution (Sigma, USA). Then the cell precipitate was frozen in liquid nitrogen and stored at -70°C.

Determination of telomerase activity. Before preparing the cell protein extracts, urine cellular material samples were thawed on ice. Further added thereto cold lysis CHAPS-buffer containing 10 mM Tris-HCl (pH 7.5), 1 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,1 mM PMSF, 5 mM β -mercaptoethanol, 0.5% (w/v) CHAPS and 10% (w/v) glycerol. The CHAPS - buffer was added in the ratio of 1 μ L per 1000 cells in sediment. Then the urine cellular material was intensely resuspended in buffer and incubated on ice for 30 min. During incubation the precipitate was stirred vigorously every 5 min using a Vortex mixer for a few seconds. The resulting cell extract was centrifuged at 12,000 g for 30 min at 4°C (Eppendorf 5415, 14000 rotor RPM, Germany). Without touching the residue, the supernatant was carefully transferred by 25 μ L to clean microtubes and snap frozen in liquid nitrogen. Prepared extracts were stored at -70°C.

When using the surgical specimens immediately before the lysis step homogenization of the sample was carried out. For this purpose 30 mg of thawed sample was placed in a glass mini-homogenizer and homogenized on ice for 1 min in 300 μ L of lysis CHAPS-buffer. The CHAPS - buffer was added in the ratio of 10 μ L per 1 mg of tissue. Then every 5 minutes 6 more stages of homogenization were carried out for no more than 1 minute each. Further, as in the cell processing, homogenate was centrifuged, the supernatant was carefully collected and separated into aliquots of 25 μ L, which were snap frozen in liquid nitrogen and stored at -70°C.

The protein concentration in the cells and tissue extracts was determined using Coomassie Brilliant Blue G-250 (Sigma, USA) by Bradford method [16].

Telomerase activity was determined using non-isotopic [15] TRAP-assay [13]. Elongation of the oligonucleotide substrate and subsequent amplification was performed in 50 μ L of reaction mixture containing 67 mM Tris-HCl (pH 8.8); 16,6 mM (NH₄)₂SO₄; 0,01% Tween-20; 1,5 mM MgCl₂; 1 mM EGTA; 50 mM each dNTP; 0,1 mcg



of TS-primer (5ATTCCGTCGAGCAGAGTT-3) and 1-16 μ L of the test extract containing 8; 4; 2, and 0.7 mcg of protein. As a positive control, 1 μ L of cell extract of tumor cell line K562 (chronic myeloid leukemia), diluted with CHAPS lysis buffer and equivalent 1000 tumor cell line with protein concentration of 0.04 mcg/ μ L.

As a negative control, 1 μ L of CHAPS buffer was used instead of the extract. Telomerase-mediated elongation of TS-primer occurred after incubation in the reaction mixture at 37°C for 25 min. After incubation, the mixture was held 5 minutes at 94°C to inactivate telomerase. Each sample was added with 0.1 mcg CX primer (5SSSTTACCCTTACCCTTACCCTAA-3) and 2.5U of DNA polymerase SmarTaq (Dialat, Russia). The reaction mixture was amplified for 35 cycles of PCR in the following way: 94°C – 60s, 50°C – 60s and 72°C – 90s. Separation of amplification products was performed by electrophoresis in a 10% non-denaturing polyacrylamide gel, using 1-Tris-borate EDTA (1hTBE) buffer (0.1 M boric acid, 0.1 M Tris, 2 mM EDTA). After PCR, the samples were introduced into the wells of the gel in a volume of 10 μ L, pre-mixing them with 2 μ L of leading dye Orange G (six-fold solution). Electrophoresis was performed for 20 minutes in an electric field of 25 V/cm in the case of a single gel and at 40 V/cm in the case of paired gels.

Visualization of separated TRAP-products was carried out on a UV transilluminator (λ 300 nm) after staining the gel for 30 minutes in SYBR Gold Dye solution (Molecular Probes, USA) diluted with 1 TBE-buffer in the ratio 1:10000 at room temperature in the dark. The stained gels were photographed with a digital camera. The intensity of the TRAP-products was evaluated visually and with an image analyzing software ImageJ 1.35I (Kodak, USA). The intensity TRAP-products in the test samples was compared with TRAP-products in a control sample containing the extract (0.04 mcg of cell protein) derived from telomerase-positive K562 cells (human chronic myeloid leukemia). Telomerase activity in the control sample was taken as one unit (100%). The test sample was considered telomerase-positive and subject to

calculation if TRAP-products were detected in three or more horizontal bars located at a distance of one length of telomeric repeats from each other (fig. 1).

The data were described by descriptive statistics and summarized by calculating median, 5th and 95th percentiles. The data were compared using chi-square, Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. Statistical significance was assumed for $p < 0.05$. To specify the sensitivity and specificity, the ROC curves were constructed to determine the area under the curve (AUC).

Results Among 48 samples of cellular material obtained from the urine of patients with suspected bladder cancer before surgery, 45 (93.75%) and 3 (6.25%) were telomerase-positive and telomerase-negative, respectively. All patients in this group had histologically verified BC. In the postoperative period, no TA was detected in the 48 samples of cellular material of the urine from the same patients.

Of the 12 samples of cellular material obtained from the urine of patients with histologically verified cystitis, 11 (97.9%) did not exhibit detectable TA and in 1 (2.1%) a weak AT was detected. Thus, urine TA in patients with bladder cancer was detected statistically more frequently ($p = 0.001$).

All 48 tumor tissue samples from patients with histologically verified BC were telomerase-positive, whereas none of the 12 samples from the patients of the control group had detectable TA. There was a statistically significant predominance of TA in the tissue of BC patients ($p = 0.001$).

We attempted to establish a correlation between the urine TA, tissue TA and BC stage (by TNM classification). No significant differences in urinary TA ($p = 0.067$) and tissue TA ($p = 0.308$) were observed at various stages of BC. However, it should be noted that the mean TA of the cellular material in urine was almost 2.13 times lower than TA in a tissue (Table 1).

We also analyzed the correlation between urine and tissue TA and the grade of BC. TA in the cellular material obtained from the urine of patients with well-differentiated ($n = 15$), moderately differentiated ($n = 23$) and poorly differentiated ($n = 10$) BC was 0.61%, 0.95% and 1.33%, respectively. Therefore, TA was rising in parallel with decreasing BC differentiation (Fig. 2a). Tissue TA was also rising in parallel with decreasing BC differentiation (Fig. 2b).

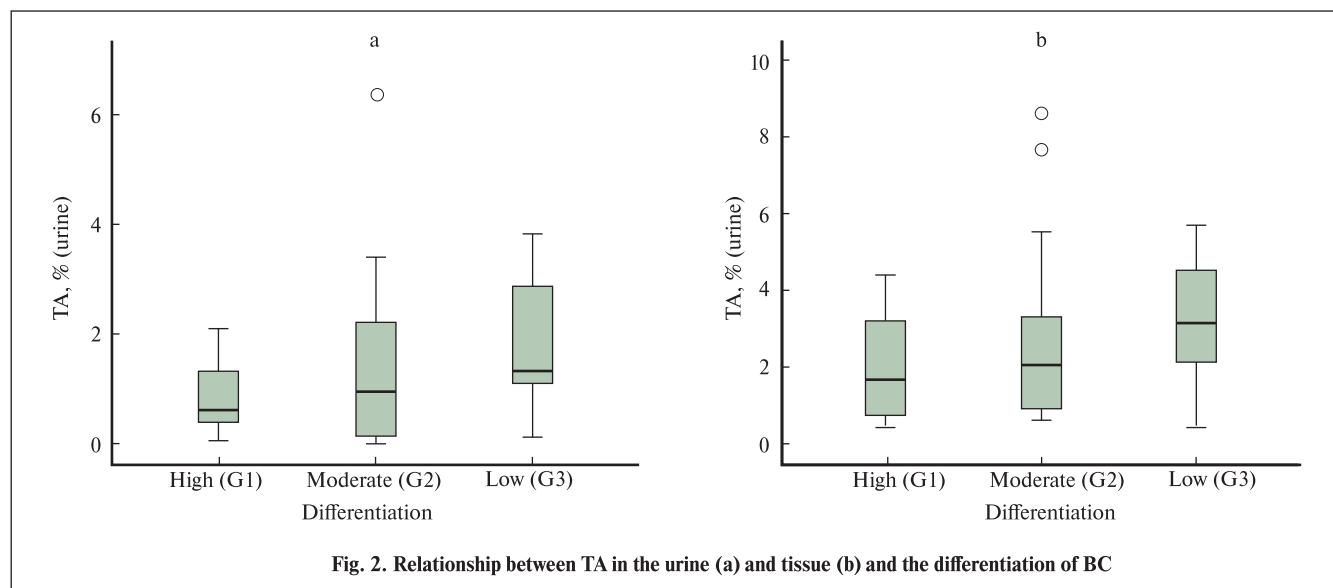
Thus, we found a correlation between the TA level and the grade of bladder cancer that may be used as an important diagnostic criterion in predicting the further course of BC.

To prove that TA in the samples of cellular material obtained from the urine of BC patients was associated

Relationship between urine and tissue TA and the stage of BC

Table 1

Stage of BC	Number of samples	Urine TA, %	Tissue TA, %
T1	30	0,6 (0,0–3,2)	2 (0,47–6,9)
T2a	4	2,21 (0,98–6,35)	3,7 (1,9–7,3)
T2b	5	2,2 (0,38–2,44)	2,9 (1,6–3,06)
T3a	5	1,7 (0,12–2,14)	2,27 (0,43–5,72)
T3b	3	1,1 (1,09–1,54)	3,4 (2,09–4,6)
T4	1	0,07	0,71



with the presence of tumor cells but not white blood cells, the relationship between the tissue and urine TA and leukocyturia (*Table. 2*). No significant differences in the AT in the urine ($p=0.592$) and in the tissue ($p=0.895$) were found in the subgroup of patients with and without leukocyturia. Thus, the presence of leukocytes in urine does not affect TA in the tested protein extract.

Next the relationship between AT and red blood cells present in the urine cell sediment was analyzed (*Table. 3*). Red blood cells contain hemoglobin, a protein, a heme which can reduce the effectiveness of TRAP-assay. No significant differences in urinary TA ($p=0.3$) and tissue TA ($p=0.464$) were found in subgroups of patients with and without hematuria. The analysis showed no relationship between these parameters indicating the lack of a significant effect of blood cells in the urine sediment on TRAP-assay results. Thus, there is no need to exclude the samples of urine with hematuria from the study.

To evaluate the diagnostic potential of determining TA in urine cells for the noninvasive diagnosis of bladder cancer, ROC-analysis to define the sensitivity and specificity was conducted. The control group comprised 12 patients with non-cancer bladder disease – cystitis. A characteristic curve was constructed and the area

under the curve (AUC) was calculated, which allows for determining the predictive value of the test (*Fig. 3*).

Discussion Telomerase activity was detected in all tumor tissue samples (100%) and the majority (93.75%) of urine cellular material of patients with different stages of urinary bladder cancer.

Sensitivity and specificity of the studied method outperform similar parameters of urine cytology, which is currently used as a non-invasive test for the diagnosis of bladder cancer. Thus, TA testing can be implemented in practice and can replace the low-sensitivity cytology.

Also, the levels of TA in urine and tissues were found to increase in parallel with decreasing tumor differentiation, thus suggesting the feasibility of predicting the course of the disease using TA testing in these patients. To develop the method for non-invasive diagnosis of bladder cancer, TA in samples of tumor tissue and urine cellular material was analyzed using the non-isotopic TRAP (telomerase repeat amplification protocol) assay. The findings of the study show the feasibility of non-invasive diagnosis of bladder cancer using the non-isotopic TRAP (telomerase repeat amplification protocol) assay.

Conclusion The findings of the present study confirmed the direct link between telomerase and malignant

Relationship between urine and tissue TA and leukocyturia

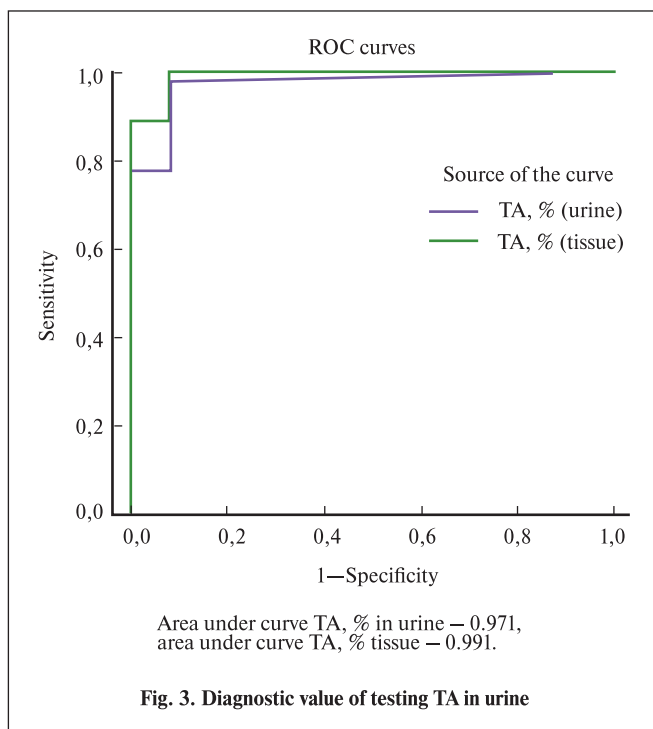
Table 2

Leukocyturia	Number of samples	Urine TA, %	Tissue TA, %
Present	24	1,04 (0,05–3,6)	2,08 (0,5–7,5)
Absent	24	0,7 (0,0–5,61)	2,1 (0,46–7,03)
p		0,592	0,895

Relationship between urine and tissue TA and hematuria

Table 3

Hematuria	Number of samples	Urine TA, %	Tissue TA, %
Present	28	1,04 (0,05–3,51)	2,2 (0,47–7,08)
Absent	20	0,46 (0,0–6,02)	2,0 (0,43–7,3)
p		0,3	0,464



transformation of urinary bladder cells. TA was found in most of urine cellular material samples obtained from bladder cancer patients preoperatively. The absence of TA in three samples of urine cellular material is most likely due to telomerase inhibitors contained in the urine cellular material. In tumor tissue, telomerase activity was detected in all samples obtained from bladder cancer patients.

Based on these data it should be noted that the diagnostic and prognostic potential of telomerase is quite significant, but it needs to be further assessed in larger studies with longer follow-up.

REFERENCES

1. Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2005 under the editorship of Academician of RAS and RAMS M.I. Davydov and Doctor of Biological Sciences E.M. Aksel. Vestnik Rossijskogo onkologicheskogo nauchnogo centra im. N.N. Blohina. 2007;18(suppl.1):58–59.
2. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. et al. Cancer incidence in five continents, Vol. VII. IARC Scientific Publications, № 143, International Agency for Research on Cancer. Lyon, 1997.
3. Matveenko A.A. Cyto diagnostic criteria for progression of bladder cancer. Materialy V Vserossijskogo s'ezda onkologov. Kazan. 2000. P. 340–342.
4. Planz B., Jochims E., Deix T. et al. The role of urinary cytology for detection of bladder cancer. Eur. J. Surg. Oncol. 2005;31:304–308.
5. Lamarca A., Barriuso J. Urine Telomerase for Diagnosis and Surveillance of Bladder Cancer. Adv Urol. 2012;2012:693631. doi: 10.1155/2012/693631.
6. Weikert S., Krause H., Wolff I., Christoph F., Schrader M., Emrich T., Müller K., Müller M. Quantitative evaluation of telomerase subunits in urine as biomarkers for noninvasive detection of bladder cancer. Int. J. Cancer. 2005;117:274–280.

7. Stamps A.C., Gusterson B.A., O'Hare M.J. Are tumors immortal? Eur. J. Cancer. 1992;28A:1495–1499.
8. Drummond M.W., Hoare S.F., Monaghan A., Graham S.M., Alcorn M.J., Keith W.N., Holyoake T.L. Dysregulated expression of the major telomerase components in leukaemic stem cells. Leukemia. 2005;19(3):381–389.
9. Fletcher T.M. Telomerase: a potential therapeutic target for cancer. Expert Opin. Ther. Targets. 2005;9(3):457–469.
10. Kleideiter E., Bangert U., Schwab M., Boukamp P., Koscielniak E., Klotz U., Greil J. Telomeres and telomerase in paediatric patients with T-cell acute lymphoblastic leukaemia (T-ALL). Leukemia. 2005;19(2):296–298.
11. Kinoshita H., Ogawa O., Kakehi Y., Mishina M., Mitsumori K., Itoh N., Yamada H., Terachi T., Yoshida O. Detection of telomerase activity in exfoliated cells in urine from patients with bladder cancer. J Natl Cancer Inst. 1997;89:724–730.
12. Gelmini S., Crisci A., Salvadori B. et al. Comparison of telomerase activity in bladder carcinoma and exfoliated cells collected in urine and bladder washings, using a quantitative assay. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2000;6(7):2771–2776.
13. Sanchini M.A., Gunelli R., Nanni O., Bravaccini S., Fabbri C., Sermasi A., Bercovich E., Ravaioli A., Amadori D., Calistri D. Relevance of urine telomerase in the diagnosis of bladder cancer. J.A.M.A. 2005;294(16):2052–2056.
14. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 1976;72:248–254.
15. Glukhov A.I., Zimnik O.V., Gordeev S.A. et al. (1998) Biochem. Biophys. Res. Commun., 248 (2), 368–371.
16. Svinareva L.V., Glukhov A.I., Zimnik O.V. Evaluation of telomerase activity in stomach oncopathology. Biomedicinskaja himija. 2010; 56 (5): 602–608.
17. Glukhov A.I., Harnas S.S., Ippolitov L.I., Zhulikov D.V., Bykov I.I., Marchenko I.A. Telomerase as a potential tumor marker in the differential diagnosis of tumors of the thyroid and adrenal glands. Annaly hirurgii. 2007; 6: 22–25.
18. Meeker A.K., Coffey D.S. Telomerase: a promising marker of biological immortality of germ, stem and cancer cells. Biohimija. 1997; 62 (11): 1574–1557.

Received 01.05.16

Accepted 21.06.16

Authors' Information:

Glybochko P.V. — Dr.Med.Sci., Prof., Corr.-Member of the RAS, Prof., Rector of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Director of Research Institute for Urology and Human Reproductive Health
Alyayev Yu.G. — Dr.Med.Sci., Prof., Corr.-Member of the RAS, Head of Department of Urology, Medical Faculty, I.M. Sechenov First MSMU
Vinarov A.Z. — Dr.Med.Sci., Prof. at the Department of Urology, Medical Faculty, I.M. Sechenov First MSMU; e-mail: avinarov@mail.ru
Polyakovskiy K.A. — PhD, Urologist at the University Clinical Hospital №2, I.M. Sechenov First MSMU; e-mail: polyakovski@yandex.ru
Potoldykova N.V. — Junior Researcher at the Research Institute for Urology and Human Reproductive Health, Urologist at the University Clinical Hospital №2, I.M. Sechenov First MSMU; e-mail: natalis8282@mail.ru

Glukhov A.I. — Prof. at the Department of Biochemistry, I.M. Sechenov First MSMU, Leading Researcher at the Laboratory of Prototyping and Development of Biotechnological Testing, Faculty of Biology, M.V. Lomonosov MSU; e-mail: aiglukhov1958@gmail.com

Gordeev S.A. — Senior Researcher at the Research Institute for Urology and Human Reproductive Health, Senior Researcher at the Laboratory of Prototyping and Development of Biotechnological Testing, Faculty of Biology, M.V. Lomonosov MSU; e-mail: sagordeev@gmail.com

A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS TO ASSESS THE RECURRENCE-FREE SURVIVAL IN NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER AFTER TRANSURETHRAL RESECTION GUIDED BY 5-AMINOLEVULINIC ACID-INDUCED PHOTODYNAMIC DIAGNOSIS COMPARED WITH WHITE-LIGHT TRANSURETHRAL RESECTION

¹Division of Oncourology, Department of Surgery;

²Department of Cancer Control N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

Corresponding author: A.I. Rolevich— PhD, FEBU, Leading Research Fellow at the N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus; e-mail: alexander.rolevich@gmail.com

Introduction. We conducted a meta-analysis assessing the effect of photodynamic diagnosis (PDD)-guided transurethral resection of the bladder tumor (TURB) on the recurrence-free survival in patients with non-muscle invasive bladder cancer within prospective randomised trials that used 5-aminolevulinic acid as a photosensitizer.

Material and methods. Medical literature search was performed up to February 2016. Recurrence hazard ratios (HRs) and its 95% confidence intervals (CI) were calculated for each selected study with direct and indirect methods and the pooled estimates were obtained with random-effects model.

Results. Data from 5 prospective randomized trials comprising 1089 patients were selected. Pooled estimate of recurrence HR was 0.71 (95% CI 0.48–1.04, $p=0.08$) with significant heterogeneity across selected publications: $p=0.001$; $I^2=78\%$. The subgroup analysis substantially reduced the heterogeneity: in subgroup comprising single/two-center studies or with moderate to high risk of bias or with long follow-up there was significant benefit of PDD-assisted TURBT (HR 0.51, 95% CI 0.38–0.69; $p<0.0001$), while in multicenter studies or those with low risk of bias or short follow-up the effect size was within the statistical error limits (HR 1.04, 95% CI 0.77–1.42, $p=0.78$).

Conclusions. Statistically significant benefit of PDD-guided TURBT over the white-light TURBT was limited to single/two-center studies or with moderate to high risk of bias or with long follow-up. Implication of these finding it is not clear due to possibility of alternative explanations of identified differences. Generally there was low quality of evidence from significant proportion of studies and risk of publication bias.

Key words: non-muscle invasive bladder cancer, photodynamic diagnosis, 5-aminolevulinic acid, transurethral resection, recurrence-free survival

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Rolevich A.I., Evmenenko A.A. A systematic review and meta-analysis to assess the recurrence-free survival in non-muscle invasive bladder cancer after transurethral resection guided by 5-aminolevulinic acid-induced photodynamic diagnosis compared with white-light transurethral resection. Urologia. 2016;4:137–146 (in Russian)

Introduction Bladder cancer (BC) is the fifth most common cancer in Europe, affecting more than 150,000 patients annually [1]. From 50 to 80% of all newly diagnosed bladder tumors are the so-called non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). Despite the generally favorable prognosis, NMIBC is characterized by a high risk of local recurrence after transurethral resection of an initial tumor, necessitating close follow-up and repeat endoscopic procedures, making it one of the most expensive malignancies [2].

According to some studies, NMIBC recurrence can be attributed to several factors, including incomplete initial radical transurethral resection of bladder cancer (TURB) due to the difficulty of visualizing the tumor lesions during surgery [3, 4]. To enhance diagnostic accuracy and improve the thoroughness of TURB, new imaging technologies, including photodynamic diagnosis (PDD) have recently been introduced. [5]. Currently, there are two most commonly used photosensitizing agents: 5-aminolevulinic acid (5-ALA) and hexaminolevulinate (HAL). Although the latter is the only photosensitizer approved and recommended for the detection and management of NMIBC, 5-ALA has a substantial

advantage in cost effectiveness with a comparable clinical efficacy [6].

Thither is a substantial body of evidence indicating a greater diagnostic sensitivity of PDD in detecting NMIBC compared to conventional cystoscopy in white light due to a reduction in specificity [7]. However, the main expectations from using this technology are associated with improved long-term outcomes by reducing the incidence of recurrence. A series of randomized controlled trials and meta-analyses aimed to elucidate this issue have shown mixed results leading to the continuing debate about the role of PDD in treating NMIBC [8–10].

The aim of this study was to systematically review existing evidence published in peer-reviewed journals on the effects of PDD-guided TURB using 5-aminolevulinic acid as a photosensitizer on the recurrence-free survival in patients with NMIBC.

Materials and methods

Criteria for inclusion in the meta-analysis

The purpose of searching the electronic databases were publications, meeting the following criteria: a prospective

PubMed search query	
Number of string	Search string
#1	Bladder cancer
#2	Bladder carcinoma
#3	Bladder neoplasm
#4	Bladder neoplasms
#5	Bladder tumor
#6	Bladder tumors
#7	Urothelial cancer
#8	Urothelial carcinoma
#9	Nonmuscle invasive
#10	Superficial bladder
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	Photodynamicdiagnosis
#13	PDD
#14	Fluorescence cystoscopy
#15	Blue light cystoscopy
#16	assisted TUR
#17	Assisted transurethral resection
#18	Aminolevulinic acid
#19	5-aminolevulinic acid
#20	ALA
#21	5-ALA
#22	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
#23	randomized controlled trial [publication type]
#24	controlled clinical trial [publication type]
#25	Clinical trial [publication type]
#26	Comparative study [publication type]
#27	#23 OR #24 OR #25 OR #26
#28	#11 AND #22 AND #27

randomized controlled trials (RCT), that compared PDD-guided TURB (experimental group) with white-light or blue-light TURB with a placebo group (control group); in PDD, 5-ALA should be as a photosensitizer; assessment of the interventions effect should be conducted in patients with NMIBC visually after complete endoscopic removal of the tumor; recurrence-free survival or time to clinical recurrence should be used as a criterion of efficiency. Publications such as the letters to editor, abstracts, conference proceedings and studies evaluating the incidence of residual tumor, detected in early re-TURB, were excluded from the review.

Search strategy

At the first stage, a literature search was performed across all publications prior to February 2016 in online

databases PubMed and Cochrane Database of systematic reviews, clinical trials and health technology assessment. In addition, systematic reviews and meta-analyses on the above topic and their bibliographies were searched. Search queries used in PubMed search are shown in *Table 1*. After excluding duplicate sources, full-text articles were selected for a deeper review. A similar search for sources in the Russian-language database "Russian Medicine" of Central Scientific Medical Library of I.M. Sechenov First MSMU (1988 – February 2016) and Scientific Electronic Library eLIBRARY.RU (prior to February 2016); search strategy in the Russian-language databases is given in *Table 2*.

Assessment of risk of bias in the included studies

The quality of the selected studies was independently evaluated by two authors of this paper using the Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials [11]. Any disagreements between investigators were resolved by discussion and consensus decisions. Depending on the resulting risk of systematic error, the studies were classified as high risk of bias (having ≥1 high-risk items), intermediate risk of bias (no high-risk and ≥3 items with unknown risk) and low risk of bias (all other studies).

Data extraction, transformation and synthesis

To detect differences in recurrence-free survival in the experimental and control groups, we used pooled recurrence hazard ratios (HRs), which are considered the most appropriate indicator of the censored data [12]. This required calculating the natural logarithm of HR for each study, its standard deviation (SD) and estimating the number of participants in each group to determine the weights of the studies. None of the studies reported the required data, so we used previously described indirect methods [13, 14] for calculating natural logarithms of HRs and their SDs.

When calculating the required parameters using several methods and having discrepancies in their values, we chose the most reliable methods, calculated the arithmetic means if the methods were equally reliable or chose the most reliable results by consensus. To calculate HR we used spreadsheets designed J. Tierney et al. [15]. HRs, their 95% confidence intervals (CI) and the weights were summarized using a random effects model. Review Manager (RevMan) software v.5.3.5. was used for this meta-analysis.

Assessment of heterogeneity, sensitivity analysis and subgroup analysis

The homogeneity of the pooled estimates was measured based on τ^2 , χ^2 and I^2 criteria. If statistically significant heterogeneity of effect estimates in the analyzed studies was detected, we conducted a sensitivity analysis, including an assessment of the possible excessive influence of a single study on the results of the analysis. Subgroup

Search queries in Russian-language electronic databases	
Database	Search string
Russian Medicine (http://www.scsml.rssi.ru/) eLibrary (http://elibrary.ru/)	«([АН флуоресцентн*] OR [АН 5-аминолевулинов*] OR [АН фотодинамическ*]) AND ([АН мочевого пузыря] OR [АН мочевоy пузыря] OR [АН рак мочевого пузыря])» Stage 1: «флуоресцент* OR фотодинамическ* OR аминолевулинов*» Stage 2: search in retrieved earlier: «рак мочевого пузыря»

analysis with stratifying studies based on risk of bias, length of follow-up and the number of participating centers was also carried out.

Assessment of publication bias

We constructed funnel plots to display the log of HR against its SE for each study and performed the Egger regression test [16] to assess the plot asymmetry. We also took into account any detected unpublished RCT.

Results

Search results

The literature search retrieved 297 citations, of which 249 were excluded based on screening titles and/or abstracts. Forty eight potentially relevant full-text articles were assessed for eligibility and 5 of them were selected for the meta-analysis. A flow chart showing the selection of studies and the reasons for exclusion from the final analysis is shown in *Fig. 1*.

Three studies [17–19] had four duplicate publications in Russian, Czech and German languages, from which English texts were selected for meta-analysis. In addition, it was found that [18, 20] and [19, 21, 22] represented the analysis of the same cohort of patients with different follow-up or certain subgroups of patients [22]. Of them, we selected publications with the longest follow-up and the shared cohort of patients [18, 21]. One of the eligible studies was published only as abstracts [23] and it was not included in the meta-analysis.

Characteristics of selected studies

Most of the selected studies were open RCT (*Table. 3*), the number of centers taking part in the study ranged from 1 to 8. The main inclusion/exclusion criteria of the selected studies were roughly similar in all the analyzed publications. Only two studies reported information on surgeons' qualifications. Studies differed significantly in the frequency of using other treatment modalities: if the single early intravesical instillation chemotherapy was not reported in any study, the frequency of reTURB ranged from 0 to 100%, and intravesical immune- or chemotherapy was used in 0–65% of cases.

The number of included and randomized patients ranged from 115 to 381 (*Table. 4*). From 5 to 37% of all patients were not assessed. Criteria for non-assessment somewhat varied: common for all the studies were detection of muscle invasion and the need for cystectomy, while in two studies [17, 21] as an additional criterion was the absence of tumor during TURB, and one of them [21] had significant differences in the number of non-assessed patients mainly due to differences in the incidence of tumor absence. The follow-up ranged from 12 [24, 25] to 83–86 months [21]. In all the studies the primary outcome measure was recurrence-free survival; two studies [17, 18] reported the median recurrence-free survival and the only one [21] HR of recurrence. In three trials, a statistically significant increase in recurrence-free survival was found in the treatment group compared to the control, in two others there were no statistically significant differences.

Characteristics of included studies

Table 3

Study	Characteristics of the study	Number of centers	Main inclusion/exclusion criteria	Qualifications and the number of surgeons	Single instillation	reTUR: indications,% utilization (% in groups)	Adjuvant intravesical treatment: indications,% utilization (% in WL and PDD groups)
Babjuk, 2005 [17]	Open RCT	1	Suspected primary or recurrent NMIBC/ surgical or intravesical treatment in the previous 3 mon	N/A	No	No	BCG (+supportive) in G3, 11% (10% WL, 11% PDD)
Danil-tchenko, 2005 [18]	Open RCT	2	Suspected NMIBC (cystoscopy, ultrasound, cytology) / surgical or drug treatment in the past 6 mon	N/A	No	100%	No
Denzinger, 2007 [21]	Open RCT	1	Suspected BC (cystoscopy) / relapse within <12 mon	5 senior experienced surgeons	No	100%	According AUA guidelines (1999), BCG 32% (29% WL и 36% PDD) и MMC 33% (30% WL, 36% PDD)
Schumacher, 2010 [24]	Open/partly blinded RCT	5	Suspected primary or recurrent NMIBC (cystoscopy) / ECOG PS> 2, porphyria, hypersensitivity to porphyrins	Specialists with a particular interest in treating BC	No	pT1G2–3, 9% (N/A)	BCG (±supportive); CIS, pTaG3, pT1G20–3; MMC: contraindication/ intolerance of BCG, 16% (17% WL, 14% PDD)
Stenzl, 2011 [25]	Double-blind (placebo) RCT	8	Suspected NMIBC (cystoscopy, ultrasound, X-ray or cytology) / ECOG PS> 2, porphyria, hypersensitivity to porphyrins	N/A	No	pT1 G2–3, 20% (20% WL и 20% PDD)	BCG (without supportive) in CIS or pTa G3, or pT1 G2-3,%N/A (N/A)

Note. Here and in Table 4: WL – control/placebo group (in most studies control group called “White Light” (hence the WL), but in one study (Stenzl) in the control group placebo instillation and white or light blue TOUR were used); BCG - Bacille Calmette-Guérin; MMC – mitomycin C; N/a – Not available; reTUR – repeat TURB; CIS – carcinoma in situ; ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group performance status score.

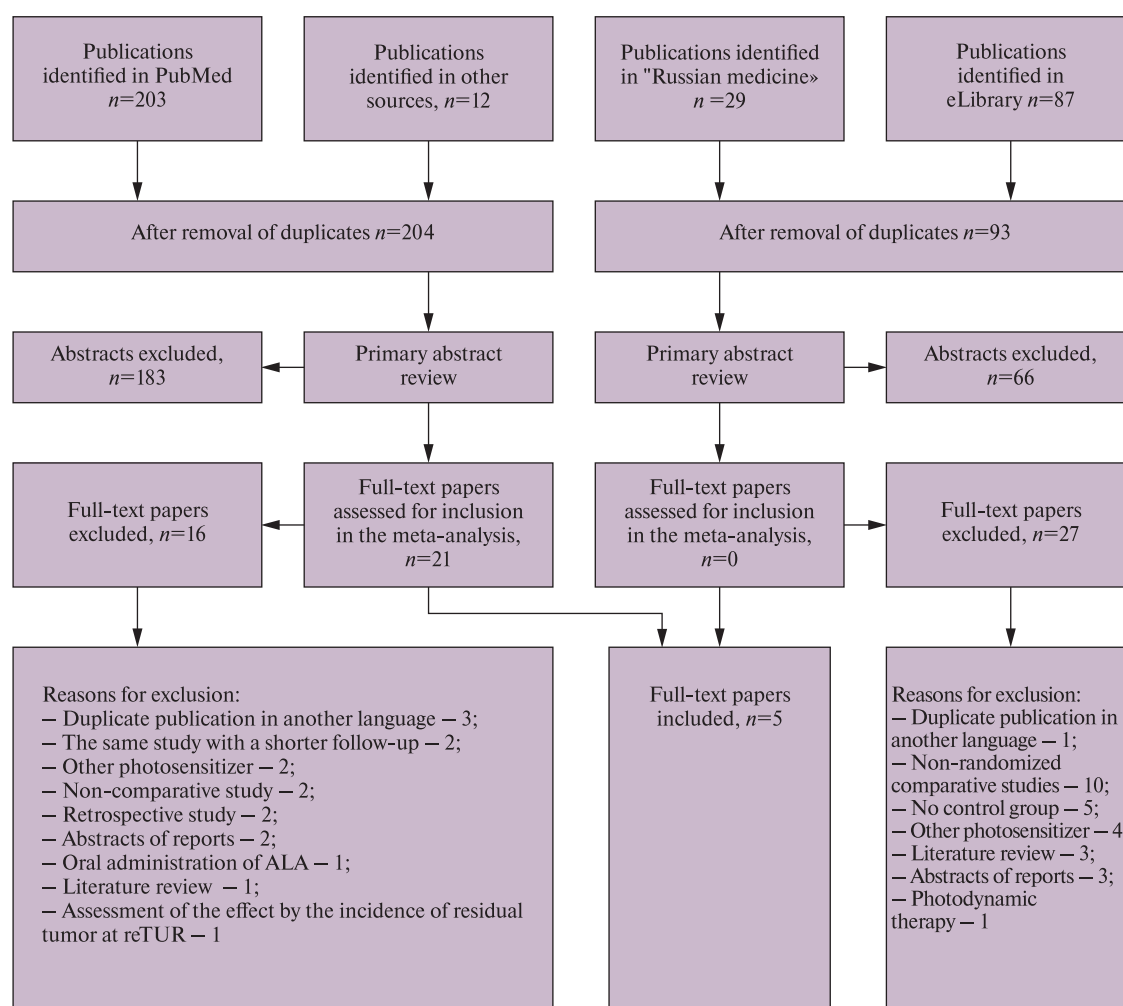


Fig. 1. Flowchart, illustrating the search strategy and results

Four studies reported subgroup analysis of the treatment efficiency (Table 4).

Risk of bias in selected studies

In all studies except one [24], the randomization process (a random sequence generation and the concealment of group allocation) was not adequately described to eliminate the possibility of bias. Given the nature of the multicenter study by A. Stenzl et al. [25] and the used GCP criteria, it was considered as at low risk of bias. As for masking methods, one study used the blinding of participants and personnel [25] and another [24] reported the blinding of pathologists who examined surgical specimens after TURB. In both of them, evaluation of treatment results was carried out by urologists, not aware of the utilization of PDD. In other studies, concealment of outcome assessment was not reported; but given the low risk of bias in this case, they were considered at unclear risk of bias.

The follow-up period in the groups was similar in all selected studies. The paper by S. Denzinger et al. [22] had a very high (37%) proportion of non-assessed patients, and there was a significant difference in their number in the study groups (31% of controls and 42% in the intervention group), which caused high risk of bias.

When assessing sources of bias in reporting outcomes, we identified the possibility of mixing the two events

as the end points of the study: 1) detection of residual tumor at reTURB and 2) diagnosis of clinical recurrence at follow-up. In this respect, of particular note is the study by D. Danilchenko et al. [18], which reported a residual disease detected at reTURB as a recurrence. In other works, despite lacking a clear separation of residual tumor and clinical recurrence, analysis of recurrence-free survival curves showed no mixing of the above events.

Another source of bias was non-standard therapy (e.g., absence of intravesical treatment), which could distort the final results of the treatment and modify the efficacy of PDD. In this respect, the most susceptible to bias was the study by D. Danilchenko et al. [18] where no intravesical treatment was given, while all patients underwent reTURB, which does not comply with NMIBC management guidelines. In [17, 21, 25], we could not assess the risk of bias related to non-standard treatment, due to the absence of intravesical treatment in patients with high risk of recurrence [17, 25] and excessive use of reTURB [21]. The resulting risk of bias across the studies included in meta-analyses is shown in Table 5. Thus, the low, intermediate and high risk of bias was found in two, one and two studies, respectively (Table 4).

Extraction, transformation, and synthesis of data

For one study [21] the natural logarithm of HR and SD were calculated based on the values represented by HR of

recurrence, its 95% confidence intervals and the number of events (recurrences) in each group. In two publications [18, 25], the necessary parameters were obtained by analyzing the p value and the number of events in groups and in two [17, 24] based solely on numerical values, curves of recurrence-free survival and tables of patients at risk.

After pooling the effects of five studies, comprising 1089 patients (544 in the intervention group and 543 in the control group), the HR of recurrence was 0.71 (95% CI, - 0.48-1.04; $p=0.08$; Figure 2). There was significant heterogeneity in the magnitude of the effect between the different studies ($p=0.001$; $I^2=78\%$). During the sensitivity analysis, we could not identify the source of heterogeneity. To further investigate the heterogeneity, subgroup analysis was performed in accordance with previously defined criteria. Unfortunately, the subgroups formed by three criteria largely coincided. As a result, we defined subgroup 1 (studies at high risk of bias, single/two-center studies with a long follow-up) and subgroup 2 (studies at low risk of bias, multicenter, with a short follow-up). Subgroup analysis revealed mild heterogeneity ($p=0.31$; $I^2=14\%$, $p=0.18$; $I^2=44\%$ in subgroups 1 and 2, respectively) and significant differences between subgroups ($p=0.001$; $I^2=90.5\%$). PDD effect in subgroup 1 was statistically significantly greater than that of standard treatment (HR - 0.51; 95% CI - 0.38–0.69; $p<0.0001$), while in subgroup 2 the size of the effect was within statistical error (HR - 1.04; 95% CI, - 0.77–1.42; $p=0.78$; Figure 2).

The risk of publication bias

The funnel plot and the Egger regression test (one-sided, $p=0.10$) did not reveal a publication bias, but given an unpublished negative study by P. Alken, et al. [23], we assumed that the risk of publication bias was likely to be present in this meta-analysis.

Discussion In modern oncurology, the long-term effectiveness of TURB under 5-ALA-induced PDD is the subject of much debate. Notably, the results were different not only between the above-mentioned RCTs, but also between meta-analyzes on this issue.

In total, the literature search prior February 2016 retrieved 6 meta-analyzes (Table. 6). Two of them [26–28] included three earlier, very positive studies that appeared to be overly optimistic. As one meta-analysis [29] was devoted only to test HAL, the main interest was in the three remaining works [9, 10, 30].

The authors evaluated HR of recurrence within 3 and 12 months after TURB with PDD (the analysis included studies using HAL and 5-ALA) compared with TURB without PDD and found that PDD-guided TURBT was not superior to conventional TURB in diagnostic accuracy [9]. Detailed analysis of this work revealed a lot of discrepancies in data between the meta-analysis and original studies [31]. The most striking disparity in assessing the 3- and 12-month risk of recurrence is seen in the work by D. Danilchenko et al. [18] in favor of the control group, while the original study has shown otherwise.

Another meta-analysis [10] compared long-term outcomes of TURB with and without PDD by four parameters: odds ratio of recurrence (without time limits), the mean difference in time to recurrence and an odds ratio of recurrence at 1 and 2 years. Of the four trials included in the assessment of the first parameter,

Table 4

Characteristics of included studies (continued)

Study	The number of randomized/assessed patients (%)	Proportion of non-assessed	Reasons for non-assessment	Follow-up, months		Measured effect	Effect		Test for difference (p)	Subgroup analysis	Risk of bias
				PDD	WL		PDD	WL			
Babjuk, 2005 [17]	128/122 (95)	WL 3%, PDD 6%	Absence of verified cancer, $\geq pT2$, CE indicated	22,4/9,6 (M/SD)	20,7/10 (M/SD)	1-, 2-year RFS [Me RFS]	66%, 40% [17 mon]	39%, 28% [8 mon]	log-rank (0,008)	The greatest effect in the multifocal, recurrent	Intermediate
Danilchenko, 2005 [18]	115/102 (89)	N/A	$\geq pT2$	42/25-61 (Me/RV)	39/23-61 (Me/RV)	1-, 3-, 5-year RFS [Me RFS]	57%, 41%, 41% [12 mon]	39%, 27%, 25% [5 mon]	Log rank (0,02) Breslow (0,0013)	N/A	High
Denzinger, 2007 [21]	301/191 (63)	WL 31%, PDD 42%	Absence of tumor, $\geq pT2$, CE indicated, refused follow-up	86/66–106 (Me/RV)	83/67–104 (Me/RV)	2-, 4-, 6-, 8-year RFS [OP; 95% CI]	88%, 84%, 79%, 71% [0,36; 0,21–0,63]	73%, 64%, 54%, 45% [1,0]	log-rank (0,0003)	Comparable effects in all risk groups	High
Schumacher, 2010 [24]	300/279 (93)	WL 6%, PDD 8%	No cystoscopy, CE indicated	12 (min.)	12 (min.)	1-year RFS (95% CI)	55,1% (46,1–63,2)	55,9% (46,8–64,0)	log-rank (0,689)	Absence of effect regardless of risk	Low
Stenzl, 2011 [25]	381/359 (94)	WL 7%, PDD 4%	No cystoscopy, $\geq pT2$, CE indicated	12 (min.)	12 (min.)	1-year RFS (95% CI)	64,0% (55,9–71,0)	72,8% (65,0–79,2)	log-rank (0,222)	No differences depending on the risk group, the research center, surgeon's experience	Low

Note. RFS – recurrence-free survival; Me – median; RV – range of values; M – mean; SD – standard deviation; PDD – experimental group (photodynamic diagnosis); CE – cystectomy; HR – hazard ratio.

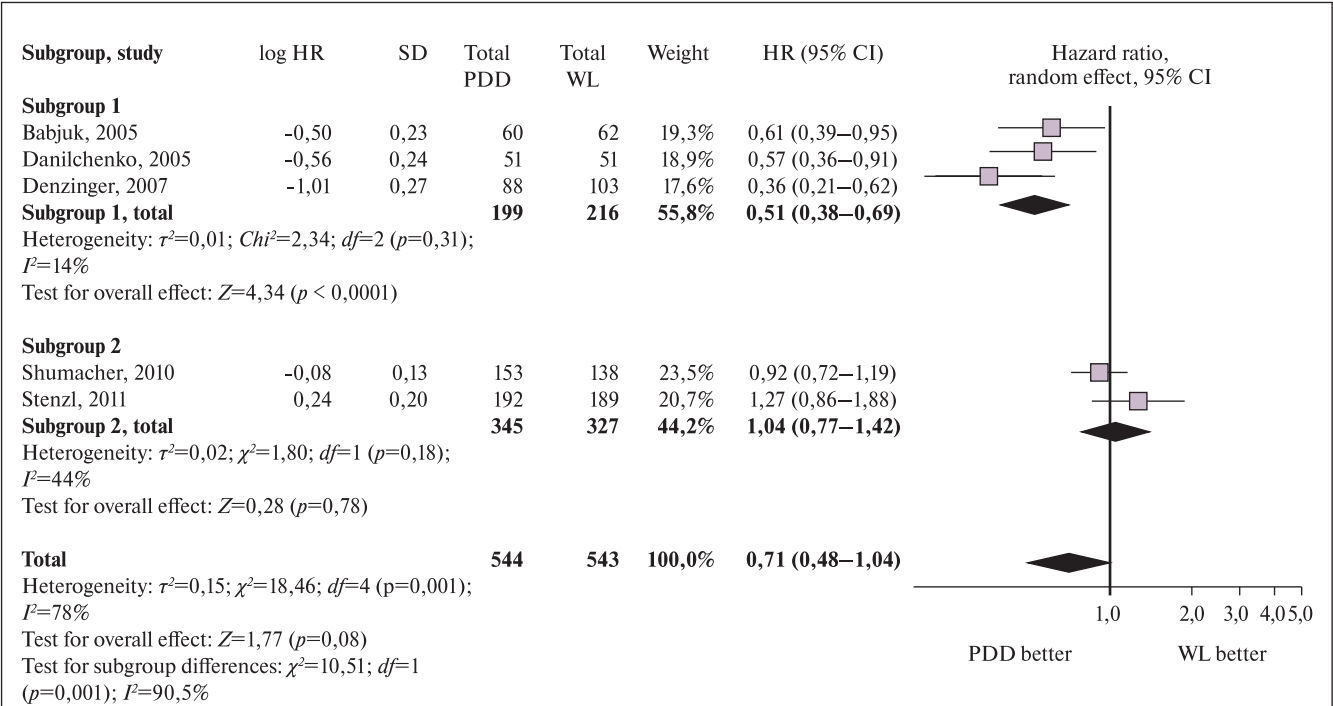


Fig. 2. Forest plot of meta-analysis

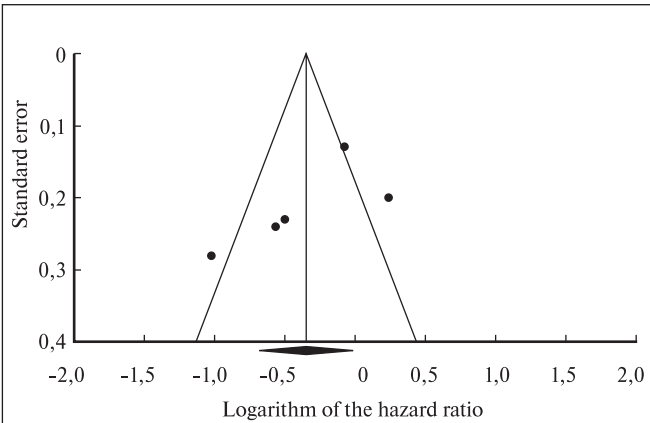


Fig. 3. Funnel plot illustrating the probability of publication bias

two [20, 32] evaluated the incidence of residual tumor, moreover, data on the incidence of residual tumor was taken from the publication by M. Babjuk et al. [17]. And only from one of studies [19] data on the number of the first recurrences during the entire follow-up period were included in analysis. Evaluation of the second and fourth parameters included studies using HAL, and the assessment of the third parameter did not include the study [18]. Furthermore, there are doubts about the correctness of risk assessment in original studies. Thus, in the study by A. Stenzl et al. [25] the risk of recurrence was higher in PDD group, whereas in meta-analysis by N. Yuan et al. [10] it was higher in the control group.

In our study, we sought to avoid the mistakes of previous meta-analyzes and took a very responsible approach to the study inclusion and collection of primary data. The complexity of pooling the results of the included studies was attributed to different follow-up times. High quality

Risk of bias assessment for studies included in the meta-analysis								Table 5
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias (non-standard therapy)	
Babjuk, 2005	?	?	?	?	+	+	?	
Danilchenko, 2005	?	?	?	?	+	-	-	
Denzinger, 2007	?	?	?	?	-	+	?	
Shumacher, 2010	+	+	?	+	+	+	+	
Stenzl, 2011	+	+	+	+	+	+	?	

Note. GREEN: low risk of bias; YELLOW: unclear risk of bias; RED: high risk of bias

Table 6

Results and criticism of meta-analyses published on the subject of the study

Study	Number of studies/patients (photosensitizer)	Measured effect (statistical model)	Effect size (95% CI); statistical significance	Meta-analysis conclusion	Criticism
Kausch, 2010 [26]	3/415 (5-ALA)	Pooled p-values (log-rank)	p=0,00002 (in favor of PDD)	PDD significantly improves recurrence-free survival (level I evidence)	A small number of earlier studies of low quality. Negative studies are not included.
Mowatt, 2010 [27], 2011 [28]	2/313 (5-ALA)	Recurrence-free RR at 1 year (R)	1,40 (0,96–2,03); p=0,08	PDD improves recurrence-free survival, time to recurrence, and (possibly) reduces the incidence of recurrence during follow-up. Caution in the interpretation (few studies and the possible interaction with intravesical treatment)	
	2/313 (5-ALA)	Recurrence-free RR at 2 years (R)	1,37 (1,18–1,59); p<0,0001		
	2/293 (5-ALA)	Recurrence-free RR during follow-up (R)	0,64 (0,39–1,06); p=0,09		
Shen, 2012 [9]	3/191 (5-ALA and HAL)	Recurrence RR at 3 mon. (R)	1,15 (0,79–1,66); p=0,46	PDD does not significantly affect short-term recurrence-free survival	Errors in calculating the effect, different photosensitizers
Burger, 2013 [29]	8/1658 (5-ALA and HAL)	Recurrence RR at 1 year (R)	0,86 (0,70–1,06); p=0,16	The advantage of PDD in cancer detection is evidenced by reducing the incidence of recurrence during the first 12 months.	Not related to 5-ALA
	3/634 (HAL)	Recurrence RR at 1 year (F)	0,76 (0,63–0,92); p=0,006		
Yuan, 2013 [10]	4/509 (5-ALA)	Recurrence OR (F)	0,34 (0,22–0,51); p<0,00001	Compared to WL, PDD significantly reduces the incidence of recurrence, increases the time to first recurrence and recurrence-free survival during 1 and 2 years	Inclusion of studies, evaluating the incidence of residual tumor, understating OR estimates, selective exclusion of studies.
	5/1065 (HAL)	Recurrence OR (F)	0,58 (0,45–0,74); p<0,0001		
	3/759 (5-ALA и HAL)	Mean difference in time to recurrence (F)	+7,4 mon. (3,9–10,9); p<0,0001		
	4/985 (5-ALA)	Recurrence OR at 1 year (R)	0,76 (0,59–0,97); p=0,03		
	5/1065 (HAL)	Recurrence HR at 1 year (R)	0,64 (0,53–0,77); p<0,00001		
	3/552 (5-ALA и HAL)	Recurrence HR at 2 years (R)	0,65 (0,52–0,83); p=0,0004		
Lee, 2015 [30]	4/509 (5-ALA)	Recurrence OR (F)	As in Yuan et al.	5-ALA and HAL significantly reduce the risk of recurrence compared to WL. There were fewer recurrences after PDD-guided TURB using 5-ALA as compared with HAL. Low risk for publication bias.	As in Yuan et al.
	5/1053 (HAL)	Recurrence OR (F)	As in Yuan et al.		
	Network meta-analysis: 5-ALA vs. HAL	Recurrence OR (F)	0,48 (0,26–0,95)		

Note. WL - white light; R - random effect; F - fixed effect; OR - odds ratio; HR - hazard ratio.

studies reported results only at a 12-month follow-up, which limited the maximum period of estimating the incidence of recurrence to calculate the relative risk or odds ratio. To avoid this limitation, and to better reflect the censored data presented in the included studies, we used hazard ratios, which results from dividing the ratio of the observed number of events to those expected in the experimental group by the same ratio in the control group, thus reflecting the difference in survival between the two groups. To pool the HRs from studies with different follow-up times (from 1 to 8 years) their consistency must be assumed throughout the entire follow-up that seems generally true for the analyzed studies. The disadvantage of this approach was the need to use indirect methods of calculating the effect in the analyzed studies. In two of them, we had to analyze the survival curves and dynamic tables representing the number of patients at risk by time.

In contrast to previous meta-analyses, our work allowed to make four important conclusions: 1) in general, we found no statistically significant effect of TURB supplemented by PDD; 2) there was marked heterogeneity in the effect estimates in different studies; 3) this heterogeneity could be attributed both to the study quality and to the fact that it was conducted in the center specializing in PDD; the pronounced effect was observed in the studies with a high risk of bias or single/two-center trials; 4) a significant proportion of studies (2 of 5) were characterized by a high risk of bias and we could not exclude the publication bias in our work.

What are the possible explanations of the results? The simplest one is that early positive studies from a few centers are biased and we have to focus on methodologically verified multi-center studies with negative results. Still, we believe that there is another explanation for the differences in the effects in subgroups.

So, although PDD is a significant technological advancement in improving the visualization of NMIBC, this method is based on a subjective visual evaluation, which depends heavily on the experience and qualifications of a physician. Furthermore, to transform the advantages of this technology for improving the completeness of the tumor removal, this method requires enough endoscopic skill in surgical removal or ablation of detected lesions. Although TURB is considered to be a technically simple operation, suitable for initial training of urologists, there is a lot of evidence that this is not so for high-quality intervention [33]. A substantial inter-surgeon heterogeneity, different experience and qualifications of surgeons cause considerable variability in the incidence of recurrence after TURB [4]. The recent controversy about the effectiveness of different surgical techniques used in treating prostate cancer, showed the essential role of a particular surgeon [34], his experience [35], often significantly exceeding the role of surgical equipment [36].

Taking into account all the above, we consider a sufficient experience in performing TURB a prerequisite for adequate assessment of the effectiveness of TURB supplemented by PDD [37], which is not always observed in multi-center studies, but presumably present in single/two-center works. Thus, another explanation for the difference in efficiency between the selected PDD subgroups may be a better surgical performance in single/two-center studies due greater experience in PDD.

Unfortunately, given the limited evidence base, we cannot come to definite conclusions. To resolve the contradictions, further studies are warranted involving surgeons with extensive experience in PDD. The studies should be stratified according to the individual surgeons, since this factor, not accounted for in the vast majority of studies, may be a source of significant variability in the treatment outcomes.

Conclusion Although we have generally not detected a statistically significant reduction in the risk of recurrence after PDD-guided TURB compared to conventional TURB in patients with NMIBC, such effect was observed in the subgroup of studies at high risk of bias, and single/two-center studies with a longer follow-up. The implication of this finding is not clear because of the possibility of alternative explanations of the differences. Overall, there was an insufficient quality of evidence in a large proportion of the included studies, besides it was not possible to rule out publication bias.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 6/01/2016.
2. Botteman M.F., Pashos C.L., Redaelli A. et al. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(18):1315–1330.
3. Herr H.W. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol*. 1999;162(1):74–76.
4. Brausi M., Collette L., Kurth K. et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*. 2002;41(5):523–531.
5. Kriegmair M., Baumgartner R., Knuechel R. et al. Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *Urology*. 1994;44(6):836–841.
6. Burger M., Stief C.G., Zaak D. et al. Hexaminolevulinic acid is equal to 5-aminolevulinic acid concerning residual tumor and recurrence rate following photodynamic diagnostic assisted transurethral resection of bladder tumors. *Urology*. 2009;74(6):1282–1286.
7. Rink M., Babjuk M., Catto J.W. et al. Hexyl aminolevulinic acid-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol*. 2013;64(4):624–638.
8. Lotan Y. Cost-effectiveness of fluorescent cystoscopy for noninvasive papillary tumors: con. *J Urol*. 2012;187(5):1538–1539.
9. Shen P., Yang J., Wei W. et al. Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2012;110(6 Pt B):E209–215.
10. Yuan H., Qiu J., Liu L. et al. Therapeutic outcome of fluorescence cystoscopy guided transurethral resection in patients with non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(9):e74142.
11. Higgins J.P., Altman D.G., Gotzsche P.C. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 18;343:d5928.
12. Deeks J.J., Higgins J.P.T., Altman D.G. (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. [Electronic resource] Available from www.cochrane-handbook.org.
13. Parmar M.K., Torri V., Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med*. 1998;17(24):2815–2834.
14. Williamson P.R., Smith C.T., Hutton J.L., Marson A.G. Aggregate

- data meta-analysis with time-to-event outcomes. *Stat Med*. 2002;21(22):3337–3351.
15. Tierney J.F., Stewart L.A., Ghersi D. et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007;7:8:16.
 16. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629–634.
 17. Babjuk M., Soukup V., Petřík R. et al. 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int*. 2005;96(6):798–802.
 18. Danilchenco D.I., Riedl C.R., Sachs M.D. et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol*. 2005;174(6):2129–2133.
 19. Filbeck T., Pichlmeier U., Knuechel R. et al. Clinically relevant improvement of recurrence-free survival with 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis in patients with superficial bladder tumors. *J Urol*. 2002;168(1):67–71.
 20. Riedl C.R., Danilchenco D., Koenig F., et al. Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. *J Urol*. 2001;165(4):1121–1123.
 21. Denzinger S., Burger M., Walter B. et al. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology*. 2007;69(4):675–679.
 22. Denzinger S., Wieland W.F., Otto W. et al. Does photodynamic transurethral resection of bladder tumour improve the outcome of initial T1 high-grade bladder cancer? A long-term follow-up of a randomized study. *BJU Int*. 2008;101(5):566–569.
 23. Alken P., Siegmund M., Gromoll-Bergmann K. et al. A randomized controlled multicentre trial to compare the effects of transurethral resection of bladder carcinomas under 5-ALA induced fluorescence light to conventional white light. In: *Proceedings from the Annual Congress of the European Association of Urology*; March 21–24, 2007; Berlin, Germany. Abstract 593.
 24. Schumacher M.C., Holmäng S., Davidsson T. et al. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol*. 2010;57(2):293–299.
 25. Stenzl A., Penkoff H., Dajc-Sommerer E. et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2011;117(5):938–947.
 26. Kausch I., Sommerauer M., Montorsi F. et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol*. 2010;57(4):595–606.
 27. Mowatt G., Zhu S., Kilonzo M. et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess*. 2010;14(4):1–331, iii–iv.
 28. Mowatt G., N'Dow J., Vale L. et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011;27(1):3–10.
 29. Burger M., Grossman H.B., Droller M. et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol*. 2013;64(5):846–854.
 30. Lee J.Y., Cho K.S., Kang D.H. et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinate fluorescence vs narrow band imaging. *BMC Cancer*. 2015;15:566.
 31. Babjuk M., Gontero P., Jacqmin D. et al. (2014, may, 09) Re: Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Letter to the Editor. [Electronic resource] <http://www.bjuinternational.com/letters/re-effects-of-fluorescent-light-guided-transurethral-resection-on-nmibc/>
 32. Kriegmair M., Zaak D., Rothenberger K.H. et al. Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy. *J Urol*. 2002;168(2):475–478.
 33. Herr H.W., Donat S.M. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int*. 2008;102(9 Pt B):1242–1246.
 34. Vickers A., Savage C., Bianco F. et al. Cancer control and functional outcomes after radical prostatectomy as markers of surgical quality: analysis of heterogeneity between surgeons at a single cancer center. *Eur Urol*. 2011;59(3):317–322.
 35. Trinh Q.D., Bjartell A., Freedland S.J. et al. A systematic review of the volume-outcome relationship for radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2013;64(5):786–798.
 36. Hu J.C., Yu H.Y., Kowalczyk K.J. Challenges of interpreting and improving radical prostatectomy outcomes: technique, technology, training, and tactical reporting. *Eur Urol*. 2011;59(6):1073–1074.
 37. Draga R.O., Grimbergen M.C., Kok E.T. et al. The quality of 5-aminolevulinic acid-induced photodynamic diagnosis and transurethral resection of bladder tumors: does the urologist play a role? *UrolInt*. 2012;89(3):326–331.

Received 18.03.16
Accepted 21.06.16

Authors' information:

Rolevich A.I. — PhD, Leading Research Fellow at the N.N. Alexandrov National Cancer Centre; e-mail: alexander.rolevich@gmail.com
Evmenenko A.A. — Research Fellow at the Department of Cancer Control, N.N. Alexandrov National Cancer Centre; e-mail: evmenenkoalesya88@gmail.com

I.A. Reva, A.V. Zhivov, A.V. Okishev, V.V. D'yakov, A.N. Bernikov, A.V. Bormotin, D.Yu. Pushkar'

VESICourethRAL ANASTOMOTIC STENOSIS AND URINARY INCONTINENCE FOLLOWING RADICAL PROSTATECTOMY: RELATIONSHIP AND IMPACT ON PATIENTS' QUALITY OF LIFE BEFORE AND AFTER ENDOSCOPIC CORRECTION

Department of Urology (Head – Dr.Med.Sci., Prof., Head Urologist of Minzdrav of Russia, D.Yu. Pushkar'), A.I. Evdokimov MSUMD, Moscow

Corresponding author: I. A. Reva – Urologist at Clinical Medical Center of MSUMD; e-mail: rewa-igor@rambler.ru

Aim To assess the incidence and grade of concomitant stress urinary incontinence (SUI) and the quality of life before and after endoscopic correction of stenosis of vesicourethral anastomotic (VUA) and the impact of the number of endoscopic interventions on these indicators.

Materials and methods This is a retrospective study of medical records and a telephone survey of patients who underwent radical prostatectomy (RP) at our clinic from 2010 to 2015 and subsequently presented with vesicourethral anastomotic stenosis (VUAS). The survey included data on the severity of SUI and quality of life using QoL questionnaire before and after endoscopic VUA correction; the factors primarily affecting the quality of life (SUI or obstructive urination) were identified.

Results During the above period, 1453 RP were performed. There were 60 VUAS cases, of which 56 (93%) were included in the study. Stress urinary incontinence after RP occurred in 64.3% of patients, the average QoL score was 3.95 ($\sigma=0.64$; Cv=16.2%). Before endoscopic VUA correction, 87.5% of patients reported obstructive symptoms as the main deconditioning factor. After endoscopic VUA correction, SUI was observed in 82.1% of patients. De novo incontinence occurred in 15 patients, higher SUI grade was observed in 29 (51.8%) patients. The observed change in the SUI grade was not statistically significant (Wilcoxon signed-rank test = 242,5, $p>0.05$). Mean QoL score after endoscopic correction was 2.54 ($\sigma=0.73$; Cv=28.6%, paired Student's t-test 5.08, $p<0.05$). After endoscopic correction of VUA, 78.6% of the patients reported that SUI was the most important factor for decreased quality of life.

Conclusions The study revealed a high incidence of VUAS combined with SIU. There was a significant improvement in patients' quality of life after endoscopic correction of VUA, which resulted from a change in the pattern of voiding dysfunction producing a major negative impact on the quality of life. There were no statistically significant correlations between the number of endoscopic corrections of VUA and the SUI grade and the patients' quality of life.

Keywords: vesicourethral anastomotic stenosis, stress urinary incontinence, quality of life, endoscopic correction, open reconstruction

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Reva I.A., Zhivov A.V., Okishev A.V., D'yakov V.V., Bernikov A.N., Bormotin A.V., Pushkar' D.Yu. Vesicourethral anastomotic stenosis and urinary incontinence following radical prostatectomy: relationship and impact on patients' quality of life before and after endoscopic correction. Urologiya. 2016;5:70–78 (in Russian)

Introduction. Prostate cancer (PCa) is the most commonly diagnosed cancer in men, with incidence rates higher than those for lung and colorectal cancer across Europe and USA [1, 2]. According to both the European and American Urological Association, about 1 man in 7 will be diagnosed with PCa during his lifetime. At the same time, 80% of the patients will be diagnosed with localized prostate cancer (T1-2N0M0). The situation in Russia, unfortunately, is much worse, and early stage PCa accounts for only 50% of all cases [3]. Currently, the principal modality of definitive treatment for localized prostate cancer is a radical prostatectomy (RP), which ideally is a curative procedure not significantly affecting patients' quality of life.

For patients, the functional outcomes of surgery are often no less important than oncological results. The functional outcomes include preserved erectile function, continence and normal urination. The RP may result in damaging the structures responsible for the urinary continence (bladder neck, perineal muscles and membranous urethra), thus causing stress urinary incontinence (SUI) in 6-8% of

patients. This complication significantly reduces patients' quality of life [4]. Another serious complication of radical prostatectomy is obstructive voiding (bladder outlet obstruction) or acute urinary retention caused by vesicourethral anastomotic stenosis (VUAS). In turn, obstructive urination can lead to recurrent urinary tract infections. Postoperative SUI and VAS are not isolated abnormalities, and often occur in combination adversely affecting the health-related quality of life of patients, and, of course, causing a significant economic loss due to treatment costs [5, 6].

In this study, we investigate the incidence and grade of SUI and quality of life before and after endoscopic correction of VAS secondary to radical prostatectomy. We also evaluate the effectiveness of primary and repeat endoscopic correction of VUA, and the association between the number of endoscopic interventions and the grade of SUI and patients' quality of life.

Materials and methods The first phase of the study was a retrospective analysis of the number and type of RP (open retropubic or laparoscopic robot-assisted)

performed at the clinic from January 2010 to December 2015. That was followed by a review and analysis of the medical records of the patients presented from 2010 to 2015 due to obstructive symptoms after undergoing RP in the clinic.

The study included patients who underwent endoscopic correction of VUA secondary to radical prostatectomy. Exclusion criteria were the presence of urethral stricture without VUAS and a history of open surgery for VUAS. While reviewing the medical records, the data on simultaneous manipulation and the number and type of endoscopic interventions for VUA were collected.

The next step was a telephone survey of patients referred to the clinic due to VUAS.

The following information is collected during the survey:

- the presence and grade of SUI after RP and immediately after endoscopic correction of VUA; SUI grade was assessed by the number of urological pads used by patients during the day;
- assessment of the quality of life (QoL score) before and after endoscopic correction of VUA;
- the predominant factor affecting the quality of life before and after endoscopic correction of VUA: stress incontinence or obstructive symptoms;
- whether they were symptomatic or not at the time of the survey.

At the final phase of the work, statistical analysis of the results was carried out by calculating descriptive statistics (weighted mean, standard deviation [σ], the coefficient of variation [C_v]) and using paired and unpaired Student t-test,

Wilcoxon signed-rank test, Pearson correlation coefficient and Spearman rank correlation coefficient. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results From 2010 to 2015, 1453 patients underwent RP at our clinic, and 60 of them subsequently developed VUAS. Endoscopic correction of VUA was performed by five surgeons (*Table. 1*).

Worthy of note is the tendency to annual increase in the absolute number of VUAS cases, in parallel with increasing number of prostatectomies (*Fig. 1*), except for 2015, apparently because of short follow-up. The incidence of VUAS after RP in different years varied from 2.19 to 6.47% (*Fig. 2*). Most cases of VUAS (88%) developed after retropubic RP (*Figure 3*).

The main method of correction of VUA used in our clinic is endoscopic incision of VUA with "hot" knife at the 3 and 9 o'clock positions and the subsequent electroresection of scar tissue in the area of VUA leaving epithelial bridges at the 6 and 12 o'clock positions. This procedure was performed in 57 patients. Seven patients underwent endoscopic correction concurrently with the removal of «Hem-O-Lock» vascular clips, migrated to the area of VUA; in 4 cases electroresection was preceded by an direct vision internal urethrotomy (DVIU) for bulbar or membranous urethral strictures. If VUAS recurred repeat endoscopic electroresection of scar tissue was performed. Two patients initially underwent the incision of scar tissue using "cold" knife as "Mercedes" star (at the 4, 8 and 12 o'clock positions). In 1 patient laser vaporization of scar tissue in the area of anastomosis was carried out.

Patient and treatment demographics

Table 1

Variable	Value
Mean age at the time of endoscopic correction of VUAS	62,7±6,3
Type of surgery:	
RRP	53 (88%)
RARP	7 (12%)
Stage of PCa:	
T2a	2 (3,3%)
T2b	1 (1,7%)
T2c	32 (53,3%)
T3a	17 (28,3%)
T3b	8 (13,3%)
Mean mos to stenosis after prostatectomy (range)	5 (1–25)
mean months to 1st recurrence (range)	3 (2–26)
mean months to 2nd recurrence (range)	3 (1–17)
mean months to 3rd recurrence (range)	3 (2–11)
mean months to ≥4th recurrence (range)	3 (2–6)
Type of endoscopic correction of the VUA:	
electroresection of scar tissue	57 (95)
incision by the "cold" knife	2 (3,3)
holmium laser vaporization of scar tissue	1 (1,7)
The number of endoscopic corrections of VUA per one patient:	
1	33 (55%)
2	13 (22%)
3	5 (8%)
4	6 (10%)
over 4	3 (5%)

Note. RRP – radical retropubic prostatectomy, RARP –robot-assisted radical prostatectomy.

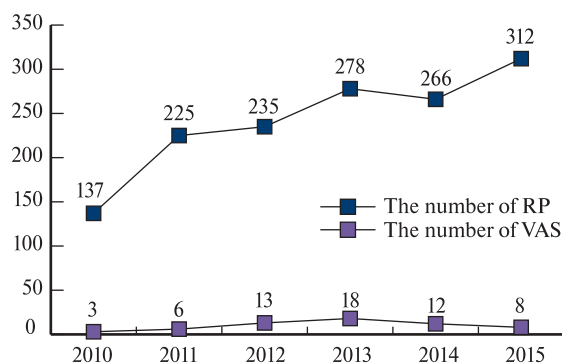


Fig. 1. The number of RP performed annually from 2010 to 2015 and reported cases of VAS

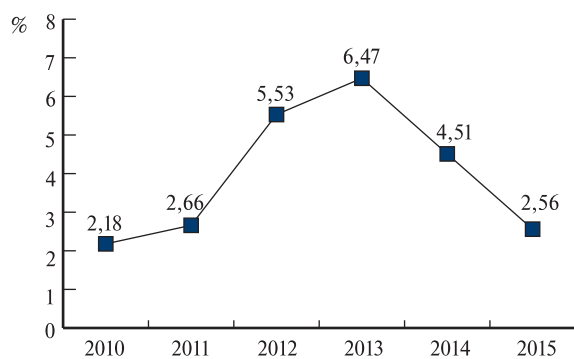


Fig. 2. The incidence of VAS from 2010 to 2015

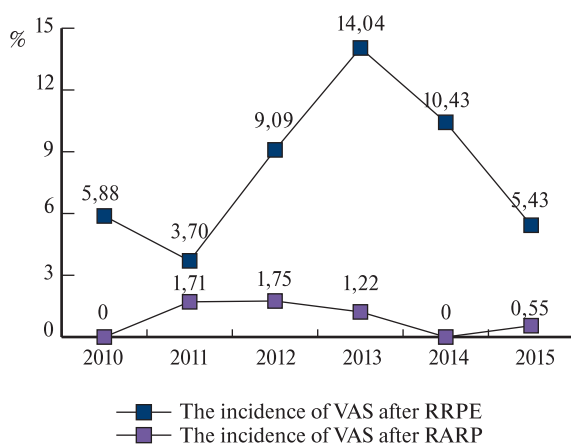


Fig. 3. The incidence of VAS after RRPE and RARP

Four patients underwent an open VUA reconstruction and were excluded from the study. Later 2 of them required suprapubic cystostomy due to the VUA obliteration. Of this group, 3 patients had 4 previous endoscopic corrections of VUA and 1 patient underwent 5 previous corrections of VUA. The indication for open VUA reconstruction was recurrence of obstructive voiding (maximum urinary flow rate 5 ml/s or less) or acute urinary retention in conjunction with the technical impracticability or the futility of further attempts of endoscopic correction.

According to the telephone survey, SUI occurred immediately after the removal of the urethral catheter after RP in 36 (64.3%) patients, of whom 32 (88.9%)

patients underwent open retropubic RP. The typical daily pad use (SUI grade) for this group of patients could not be defined (weighted mean = 1.83, σ =1.67; C_v =91.0%).

Before endoscopic VUA correction, the mean QoL score was 3.95 (σ =0.64; C_v =16.2%), which shows a poor quality of life (Fig. 4). The predominant factor negatively affecting the quality of life before endoscopic correction of VUA was obstructive urination. 87.5% (n =49) of patients reported the main issue being weakening of the urine stream; frequent, often painful urination and episodes of acute urinary retention.

Recurrence of VUAS after first endoscopic correction was noted in 45% of cases. This subset of patients later underwent from 2 to 7 endoscopic corrections of recurrent VUAS.

The effectiveness of primary and repeat endoscopic correction of VUA was evaluated based on the absence of the symptoms of obstructive voiding. The analysis also included the patients who underwent open reconstruction of VUA, indicating the failure of VUA endoscopic correction (Table. 2).

After endoscopic correction of VUA, stress incontinence occurred in 46 (82.1%) patients, of whom 24 (52.3%) underwent 2 or more endoscopic corrections. Of the 20 patients who were completely continent before endoscopic correction, 75% (n =15) developed incontinence de novo. Five patients reported total SUI. Using pads ranged from 1 for 2 days and up to 12 daily. After endoscopic correction, the degree of SUI increased by over 1 pad used daily in 33.9% (n =19) of patients and by over 2 pads used daily in 17.9% (n =10) patients. The typical daily pad use (SUI grade) just as for before surgery, could not be defined (weighted average value = 2.65, σ =2.45;

Effectiveness of primary and repeat corrections of VUA

Table 2

The number of endoscopic corrections	The number of successful corrections / total number of corrections (%)	Follow-up, months [Me (25%–75%)]
1	32/60 (53,3)	18,5 (9,75–40,25)
2	12/27 (44,4)	10,5 (6,75–19,5)
3	3/14 (21,4)	29 (23,5–32,5)
4	2/9 (22,2)	16 (14–21)
≥5	2/3 (66,7)	14 (11,5–17)

Table 3
Quality of life (QoL scale) and the grade of SUI before and after endoscopic correction of VUA

Variable	Mean	Standard deviation (σ)	Coefficient of variation, %	Statistical significance *
QoL, score:				Student's $t=5,08$ $p<0,05$
Before correction	3,95	0,64	16,2	
After correction	2,54	0,73	28,6	
Grade of SUI:				Wilcoxon's $t=242,5$ $p>0,05$
Before correction	1,83	1,67	91,0	
After correction	2,65	2,45	91,9	

Cv=91.9%). The observed overall change in the SUI grade was not statistically significant (Wilcoxon signed-rank test = 242,5, $p>0.05$).

After endoscopic correction of VUA, the patients showed statistically significant improvement in the quality of life compared with preoperative scores (paired Student's t -test = 5.08, $p<0.05$). The predominant factor negatively affecting the quality of life in 78.6% of patients ($n=44$) after endoscopic correction of VUA was SUI. The quality of life scores reported by the patients were notably affected by their levels of work and social activity, which led to a spread in the quality of life evaluations from "pleased" to "terrible" (1 and 6 points on QoL scale, respectively).

The total SUI was observed in 5 patients, who reported their quality of life as "unhappy" and "terrible" (5 and 6 points on the QoL scale, respectively). Four (7.1%) patients complained of the newly developed weakening of the urine stream, which was the main cause of their discomfort (2 patients had SUI). Eight (14.3%) patients who were completely continent and did not have obstructive symptoms, assessed their quality of life as "delighted" and "pleased" (0 and 1 point on the QoL scale, respectively). This wide range of reported quality of life did not allow for determining the typical level of quality of life after endoscopic VUA correction: the mean QoL score was 2,54 ($\sigma=0,73$; Cv=28,6%).

There were no statistically significant correlations between the number of endoscopic corrections and the quality of life and the SUI grade both in the whole study group and the subset of patients with recurrent VUAS (2 or more endoscopic correction of VUA) (Table. 4).

Discussion Early diagnosis and widespread adoption of PCa screening programs, advances in surgical techniques and instrumentation have led to a greater number of patients undergoing surgery for early prostate cancer and

to an increase in 10-year survival rates to about 92% [7]. The high life expectancy of patients after RP requires maintaining a high quality of life. Accordingly, a great attention is paid to the functional outcomes.

The current literature is lacking studies on the quality of life and the incidence of SUI in patients with VUAS. C. Y. Zhang et al. [8] reported on the improvement of the QoL score from "unhappy" before the balloon dilation to "mostly satisfied" at 12 months following dilation and the median IPSS score from 19 before dilation to 7 at 12 months following dilation. In the study of R. Wang et al. [9], the quality of life and SUI grade of patients with VUAS 12 months after endoscopic intervention did not differ significantly from that in the group of patients without VUAS. Our study, in contrast, showed a significantly higher prevalence and higher grades of SUI, which adversely affected the quality of life of patients with VUAS. For patients, the postoperative SUI is an issue of a great concern [4]. Desocialization, associated with the odor of urine and the need to wear pads or absorbent diapers, maceration of the skin, cause a marked decline in the patients' quality of life.

Most authors have reported similar incidence of postoperative SUI of about 6–8%. For example, in a study [10] 8.4% of 1291 men aged 39 to 79 years had SUI at 18 months after surgery. Apart from the well-known predictors of postoperative urinary incontinence, such as age, body mass index, comorbidity index, preoperative lower urinary tract symptoms, many authors have focused on the RP technique. With the widespread adoption of the da Vinci system allowed for more precise and economical resection of the tissue, less traumatic surgery and reduced risk of postoperative complications. A systematic review [11] showed that 12 months after RARP 91% (89–92%) of patients were continent. At the same time the authors found a significant advantage to

Table 4
Correlations between the number of endoscopic corrections of VUA and the quality of life and SUI grade

Variable	Pearson correlation coefficient	Strength of association on Chaddock scale	Statistical significance
The whole group			
Quality of life	PCC* = 0,17	Weak	$t=1,27$ $p>0,05$
Grade of SUI	Spearman's rho** = 0,214	Weak	$t=1,002$ $p>0,05$
Patients with the recurrence of VAS			
Quality of life	PCC = 0,042	Weak	$t=0,21$ $p>0,05$
Grade of SUI	Spearman's rho = 0,0594	Weak	$t=0,515$ $p>0,05$

*PCC – Pearson correlation coefficient, ** Spearman's rho – Spearman's rank correlation coefficient

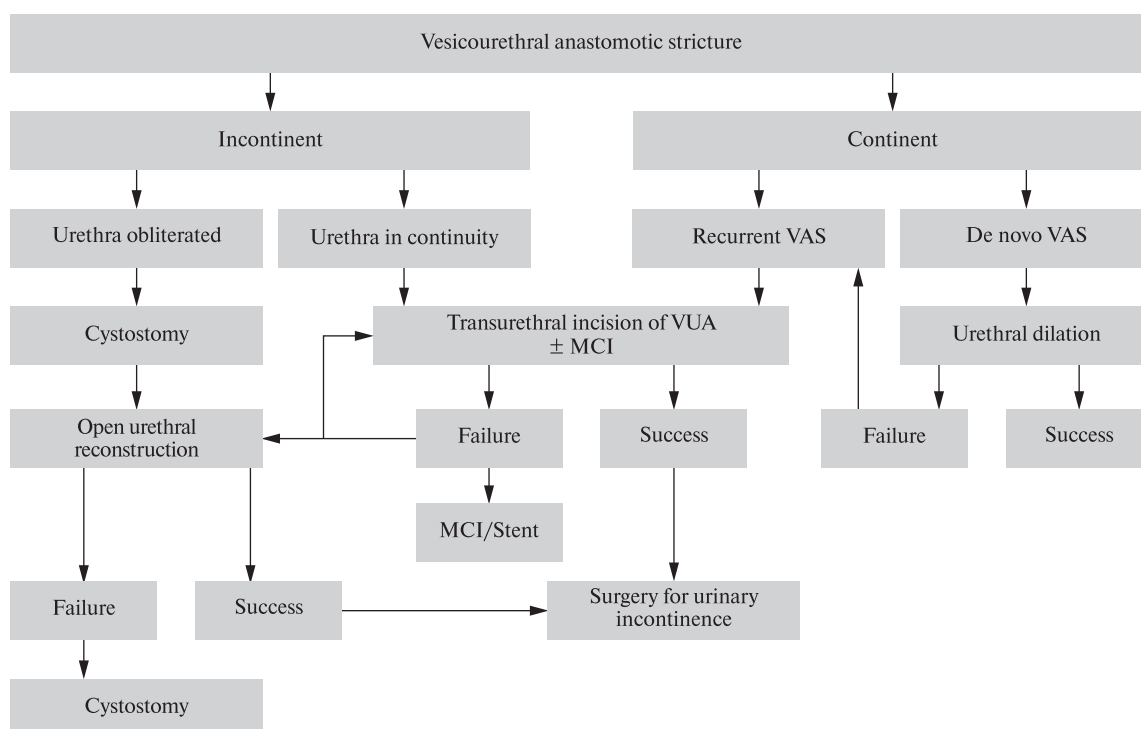


Fig. 4. The algorithm for managing VAS (by [27])

MCI - mitomycin C injection.

the RARP over the RRP (OR: 1.53; 95% CI: 1.04-2.25; $p=0.03$). To recover continence after RP, patients are encouraged to use Kegel exercises first described in the 1940s by an American gynecologist Arnold Kegel. They are aimed to strengthen pelvic floor and urethral sphincter muscles. If SUI persists after 12 months following surgery, patients may be offered a suburethral sling procedure, implantation of an artificial urinary sphincter, or the usage of different penile clamps.

Postoperative obstructive voiding, often caused by VUAS, negatively affects patients' health and brings about a significant maladaptation. The main maladaptive factors include the weakening of urine stream, frequent, often painful urination, episodes of acute urinary retention and persistent urinary tract infection.

According to different authors, the incidence of VUAS among patients undergoing the RP differs within 0.7–10.6% [12, 13]. It seems relatively small proportion, but the growing number of RP carried out globally leads to an increase in the population of VUAS patients. For instance, in the US alone with the mean incidence of VUAS 5% and annual 80,000 RPs, VUAS will be diagnosed in about 5,000 patients.

The main risk factors for VUAS are thought to be severe intraoperative blood loss, inappropriate apposition of the urethral and bladder mucosa, which leads to further urine transudation, excessive tension in VUA [14, 15]. There has been a lot of discussion around the role of various types anastomotic sutures [16–18], the number and type of prostate biopsies, periprostic inflammation [19], an adjuvant or salvage external beam radiation [17], migration of vascular clips used for hemostasis in the anastomosis zone [20], previous TURP [18] and the surgeon's experience [21].

To date, there is no uniform approach to managing VUAS. A transurethral electroresection of scar tissue or scar tissue dissection using "cold knife" with the additional (if required) intralesional injection of mitomycin C, vaporization of scar tissue with holmium laser [25, 27, 28] and even iridium-192 brachytherapy [26] have been reported as the treatment for VUAS [22–24]. Some authors have reported on the effectiveness of a balloon dilatation and bougienage for VUA [8, 23]. Evidence for the effectiveness of these methods is inconclusive. Notably, in some patients VUAS tends to recur.

In a review of treatments for postoperative VUAS, an algorithm for managing vesicourethral anastomotic stenosis was proposed (Fig. 4) with the note that the evidence base for each of these interventions is relatively small, and the success rates in the studies that are available are variable, ranging from 47% to 100% [27]. It was also noted that the type of intervention selected for the management of VUAS should depend on the individual patients' symptoms, degree of bother, and anatomical considerations. In our work, we adhere to this algorithm.

Endoscopic interventions are widely used for anterior urethral strictures. However, multiple internal optical urethrotomies proved to substantially increase the incidence of recurring urethral stricture while the early urethroplasty provides significantly better long-term outcomes. However, to date it is not clear as to whether the repeat endoscopic interventions result in satisfactory positive outcomes with recurrent VUAS. In our study, the overall effectiveness of endoscopic correction of VUA at a median follow-up of 12 months was 85%. The effectiveness of primary and repeat endoscopic correction ranged from 21.2 to 66.7%. The data are consistent

with a recently published study of J. R. LaBossiere et al. [29]. The authors showed a 91% overall effectiveness of endoscopic correction of VUA with a mean of 2.1 treatments per patient. The authors concluded that most patients with VUAS after radical prostatectomy are treated successfully with endoscopic modalities thus avoiding complex reconstructive surgery.

In our study, more than half of the patients with VUAS had concomitant SUI both before (64.3%) and after (82.1%) endoscopic correction of VUA. There was a clear tendency for an increase in SUI grade after surgical correction of VUA, although it was not statistically significant in the whole group of patients and in patients who underwent 2 or more endoscopic correction of VUA. This trend may be explained by the fact that during the formation of VUAS, scarring affects all layers of the membranous urethra and bladder neck. Thus, both internal and external sphincters of the bladder are partially or completely compromised and involved in the scarring process. Multiple endoscopic corrections of VUA lead to even greater damage to the sphincter mechanism, thus increasing SUI. Conservative options of managing postoperative SUI, such as lifestyle changes, pelvic floor muscle training, biofeedback, will be ineffective.

The "gold" standard and the most effective treatment for patients with postoperative SUI is the implantation of an artificial urinary sphincter [30]. However, it is worth remembering that the instability of the urethral lumen and risk of its obliteration in patients with persistently recurrent VUAS is a contraindication for this operation [31]. Thus, the full recovery of the quality of life of patients with concomitant SUI and VUAS should provide an effective treatment of both VAS and SUI (most often implantation of an artificial urinary sphincter). In other words, the management of patients with VUAS is, in fact, a two-stage surgery.

Current evidence suggests successful use of various techniques of open VUA reconstruction in patients with stenosis or complete obliteration of VUAS [32, 33]. The authors reported a stable positive effect of surgery without recurrence of VUAS during the 14–120 month follow-up. After open VUA reconstruction virtually all patients developed a total SUI, which subsequently require implantation of an artificial urinary sphincter. However, for patients with pre-existing concomitant SUI, implanting an artificial urinary sphincter is not the correction of complications of open repair of VUA, but a pre-planned stage of restoring normal urination.

Our study has some limitations. The telephone survey did not allow for objective assessment of the absence of VUAS recurrence and the effectiveness of endoscopic correction of VUA. We did not confirm the absence of VUAS using objective testing (uroflowmetry, flexible cystoscopy). Endoscopic correction of VUA was performed by five surgeons, which could lead to some differences in surgical techniques. Not all patients could report the exact type of urological pads, which could make an assessment of the SUI grade somewhat inaccurate. In testing the effectiveness of endoscopic correction of VUA, we did not take into account the fact of using different techniques of endoscopic correction, however, the proportion of laser vaporization and incision of scar tissue with "cold" knife was so small and apparently did not affect the treatment outcomes or results of the study.

Conclusions

1. The growing number of RP leads to an increase in the incidence of VUAS and concomitant SUI.
2. The incidence of VUAS was significantly lower after RARP than after RRP, which can be explained much less traumatic intervention, more economical resection of the bladder neck and membranous urethra, better apposition of the urethral and bladder mucosa, more secure and leak-proof VUA.
3. The study showed that VUAS and SUI often co-occurred; endoscopic correction of VUA resulted in a significant improvement in the patients' quality of life due to a change in the pattern of voiding disorders that have a major negative impact on the quality of life.
4. Despite the apparent trend to increased severity of incontinence in patients with recurrent VUAS, there were no statistically significant correlations between the number of endoscopic corrections of VUA and the grade of SUI and quality of life. However, this finding need to be further assessed in larger samples of patients.
5. When comparing the effectiveness of primary and repeat endoscopic correction of VUA, we observed decrease in their effectiveness from the 1st to the 3rd procedure, and greater percentage of successful correction after five or more attempts. Perhaps this is due to a relatively small number of cases with 4 or more endoscopic corrections of VUA.
6. The study findings do not give a clear insight on the optimal number of VUAS recurrences that require discussing with the patient the options of an open repair. This issue needs to be investigated in further studies.
7. Evidence of the effectiveness of different methods of surgical correction of VUA and the proposed algorithms is based on relatively small studies. Search in this field should continue.
8. Reports about open VUA reconstruction followed by surgical correction of SUI seem very promising. However, further research is needed to develop reliable guidelines.

This work was supported by RNF, the agreement № 16-15-00233.

REFERENCES

1. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet*. 2003;361:859–864. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12713-4.
2. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann. Oncol.* 2005;16(3):481–488. DOI: 10.1093/annonc/mdi098
3. <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-survival-rates>
4. Pushkar D.Y., Rasner P.I. Diagnosis and treatment of localized prostate cancer. M.: MEDpress-inform. 2008: 320 p.
5. Barreto F., Dall'Oglio M., Srougi M. Recurrent vesicourethral stenosis after radical prostatectomy: how to treat it? *Int Braz J Urol.* 2005;31(6):552–554.
6. Kim J.C., Cho K.J. Current trends in the management of post-prostatectomy incontinence. *Korean J Urol.* 2012 Aug;53(8):511–18. doi: 10.4111/kju.2012.53.8.511.
7. Wilt T.J., Brawer M.K., Jones K.M. et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(3):203–13. doi: 10.1056/NEJMoa1113162.
8. Zhang C.Y., Zhu Y., Li K. et al. Outcome of nephrostomy balloon dilation for vesicourethral anastomotic strictures following radical prostatectomy: a retrospective study. *Asian J Androl.*

- 2014;16(1):115–19. doi: 10.4103/1008-682X.122348.
9. Wang R., Wood D.P. Jr, Hollenbeck B.K. et al. Risk factors and quality of life for post-prostatectomy vesicourethral anastomotic stenoses. *Urology*. 2012;79(2):449–57. DOI: 10.1016/j.urology.2011.07.1383.
10. Stanford J.L., Feng Z., Hamilton A.S. et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA*. 2000;283(3):354–60. DOI:10.1001/jama.283.3.354.
11. Ficarra V., Novara G., Rosen R.C. et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur. Urol*. 2012;62(3):405–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.045.
12. Maffezzini M., Seveso M., Taverna G., et al. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology*. 2003;61(5):982–86. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)02517-7.
13. Augustin H., Pummer K., Daghofer F., et al. Patient self-reporting questionnaire on urological morbidity and bother after radical retropubic prostatectomy. *Eur. Urol*. 2002;42(2):112–17. DOI:10.1016/S0302-2838(02)00259-2.
14. Kostakopoulos A., Argiropoulos V., Protogerou V., et al. Vesicourethral anastomotic strictures after radical retropubic prostatectomy: the experience of a single institution. *Urol. Int*. 2004;72(1):17–20. DOI:10.1159/000075267.
15. Martinez M.P., Bisnar C.C., Letran J.L. A comparative study of the operative outcomes of continuous versus interrupted vesicourethral anastomosis in open radical retropubic prostatectomy. *Eur. J. of Cancer*, 2014;(50):Suppl.4,e53. Doi:10.1016/j.ejca.2014.03.199.
16. Sano T., Iguchi R., Asaki .S, et al. Relationship between type of suture and anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Hinyokika Kyo*. 2010;56(2):95–98.
17. Ouzaid I., Xylinas E., Ploussard G. et al. Anastomotic stricture after minimally invasive radical prostatectomy: what should be expected from the Van Velthoven single-knot running suture? *J. Endourol*. 2012;26(8):1020–25. DOI: 10.1089/end.2011.0650.
18. Muñoz D., Vicens A., García-Montes F. Vesicourethral anastomotic stricture following radical prostatectomy with or without postoperative radiotherapy. *Actas. Urol. Esp*. 2011;35(5):277–81. DOI: 10.1016/j.acuro.2011.01.003.
19. Chibichyan M.B., Kogan M.I., Lapteva T.O. et al. Periprosthetic inflammation as a risk factor for the development of vesico-urethral stenosis after radical prostatectomy. *Urologia*. 2015;6:52–57.
20. Long B., Bou S., Bruyere F. et al. Vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy secondary to migration of a metal clip. *Prog. Urol*. 2006;16(3):384–385.
21. Kampanga M., Dahmani F., Hakami F. et al. Stenosis of the vesico-urethral anastomosis. Our experience with 114 radical prostatectomies. *Prog. Urol*. 1994;4(5):683–87.
22. Vanni A.J., Zinman L.N., Buckley J.C. Radial urethrotomy and intralesional mitomycin C for the management of recurrent bladder neck contractures. *J. Urol*. 2011;186(1):156–60. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.019.
23. Kochakarn W., Ratana-Olarn K., Viseshsindh V. Vesicourethral strictures after radical prostatectomy: review of treatment and outcome. *J. Med. Assoc. Thai*. 2002;85(1):63–66.
24. Artemov A.V., Aljaev Y.G., Rapoport L.M., Carichenko D.G. Mitomycin in the complex treatment of vesicourethral anastomotic strictures after radical prostatectomy. *Urologia*. 2014;5:77–81.
25. Lagerveld B.W., Laguna M.P., Debruyne F.M., et al. Holmium:YAG laser for treatment of strictures of vesicourethral anastomosis after radical prostatectomy. *J. Endourol*. 2005;19(4):497–501. DOI: 10.1089/end.2005.19.497.
26. Kröppf D., Olschewski T., Seegenschmiedt M.H. Endourethral brachytherapy for the prevention of recurrent strictures following internal urethrotomy. *Urologe A*. 2004;43(10):1254–61. DOI: 10.1007/s00120-004-0630-6.
27. Coburn M. Posterior urethral complications of radical prostatectomy. *Can. Urol. Assoc. J*. 2013;7(9-10 Suppl. 4):S192-4. DOI: 10.5489/cuaj.1622.
28. Lebedinec A.A., Shkol'nik M.I., Timofeev D.A. First experience: Ho:YAG laser urethrotomy for the treatment of strictures in patients with prostate cancer. *Urologia*. 2014;3:63–68.
29. LaBassiere J.R., Cheung D., Rourke K. Endoscopic Treatment of Vesicourethral Stenosis after Radical Prostatectomy: Outcomes and Predictors of Success. *J Urol*. 2016;195(5):1495–500. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.073.
30. Kim J.C., Cho K.J. Current trends in the management of post-prostatectomy incontinence. *Korean. J. Urol*. 2012;53(8):511–18. DOI: 10.4111/kju.2012.53.8.511.
31. http://www.amselabeling.com/assets/files/1003181.r04_IFU_AMS800_Male_OUS_ML.pdf
32. Nikolavsky D., Blakely S.A., Hadley D.A. et al. Open reconstruction of recurrent vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Int. Urol. Nephrol*. 2014;46(11):2147–52. DOI: 10.1007/s11255-014-0816-9.
33. Simonato A., Gregori A., Lissiani A. et al. Two-stage transperineal management of posterior urethral strictures or bladder neck contractures associated with urinary incontinence after prostate surgery and endoscopic treatment failures. *Eur. Urol*. 2007;52(5):1499–504. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.03.053.

Received 01.08.16
Accepted 30.08.16

Authors' information:

I.A. Reva – Urologist at the Department of Urology, Clinical Medical Center of A.I. Evdokimov MSUMD; e-mail: rewa-igor@rambler.ru
A.V. Zhivov – PhD, Associate Professor at the Department of Urology, A.I. Evdokimov MSUMD; e-mail: azhivov@emcmos.ru
A.V. Okishev – Resident at the Department of Urology, A.I. Evdokimov MSUMD; e-mail: okishev.art@gmail.com
V.V. D'yakov – PhD, Associate Professor at the Department of Urology, A.I. Evdokimov MSUMD; e-mail: dr.diakov@gmail.com
A.N. Bernikov – PhD, Associate Professor at the Department of Urology, A.I. Evdokimov MSUMD, Head of the Department of Urology, Clinical Medical Center of A.I. Evdokimov MSUMD; e-mail: bernikov@mac.com
A.V. Bormotin – PhD, Teaching Assistant, Head Teacher at the Department of Urology, A.I. Evdokimov MSUMD; e-mail: bormotin@nm.ru
D.Yu. Pushkar' – Corr.-Member of the RAS, Dr.Med.Sci., Prof., Head of Department of Urology, A.I. Evdokimov MSUMD; Head Urologist of Minzdrav of Russia, Academic Secretary of the RSU; e-mail: pushkardm@mail.ru

QUALITY OF LIFE AS AN EFFECTIVENESS CRITERION OF SURGICAL TREATMENT FOR ANTERIOR URETHRAL STRICTURES

Department of Urology, M.F. Vladimirsky MRRCI, Moscow

Corresponding author: Yu.V. Pavlova — PhD, Junior Research Fellow at the Department of Urology, M.F. Vladimirsky MRRCI; e-mail: 9250659260@mail.ru

Relevance Recent trends in the contemporary medicine have shown a growing request for the personalized choice of treatment and evaluation of its results. PROM-USS questionnaire has been designed for patients undergoing surgical correction of anterior urethral strictures to measure the treatment success using patient reported outcomes in numerical terms.

Aim To test the effectiveness of different surgical modalities for anterior urethral strictures using patient reported outcomes.

Material and methods Ninety men self-completed the PROM-USS questionnaire after surgical treatment of anterior urethral strictures. Mean and median follow-up was 6–132 months and 72 months, respectively. Measures included lower urinary tract symptom score, overall quality of life (QOL) and overall health, and patient satisfaction with treatment.

Results At the median follow-up of 72 months after surgery for anterior urethral stricture, the survey findings showed LUTS total score 7.4 ± 1.2 and urination score on VAS scale 2.3 ± 1.1 . Sixty-five (72%) of the men believed that residual LUTS did not significantly affect their quality of life. Fifteen (17%) and 10 (11%) patients reported a slight and moderate/strong negative impact of urinary symptoms on their quality of life, respectively. The EQ-5D score of overall health state on VAS was 73 ± 4.2 out of 100, the EQ-5D score of the overall quality of life was 0.79 ± 0.2 . Seventy-eight (86.7%) of 90 men were satisfied (32.2% very satisfied and 54.5% satisfied) with the surgery results, and 12 (13.3%) were dissatisfied. Reasons for dissatisfaction were the emergence of new problems (post-micturition dribbling) with an overall improvement of urinary symptoms (5) and the lack of improvement in urinary symptoms (7). Among patients treated with OIU, 79% were satisfied, which was significantly less than in groups of men who underwent anastomotic urethroplasty – 89% ($p < 0.05$) and substitution urethroplasty using a buccal mucosal grafting – 95% ($p < 0.05$).

Conclusion The patient-reported outcomes showed that surgery for anterior urethral stricture is highly effective and characterized by a long term patient satisfaction and quality of life.

Keywords: patient-reported outcomes; the quality of life; urethral stricture; PROM-USS questionnaire

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Shibaev A.N., Bazaev V.V., Pavlova Yu.V. Quality of life as an effectiveness criterion of surgical treatment for anterior urethral strictures. Urologiia. 2016;5:32–36 (in Russian)

Relevance Urethral stricture disease is one of the most common causes of difficulty passing urine among working-age men (up to 300 people per 100 thousand of the adult population) [1, 2]. The disease significantly affects the working ability and social adaptation of patients and may lead to disability (10%), which causes a pronounced decline in the patients' quality of life (QoL) [2, 3]. At present, numerous methods of surgical correction of urethral strictures are available. However, until recently the outcome measures for testing the success of urethral stricture surgery were predominantly indicators of a "technical success" [4, 5], while the evaluation of the treatment results by patients was not taken into account. Recent trends in the contemporary medicine have shown a growing request for the personalized choice of treatment and evaluation of its results. At the same time, one of the main measures of the effectiveness of treatment has become a patient QoL. To study the quality of life and other patient-reported outcome (PRO) measures, specialized questionnaires have been designed [6].

In 2011, a group of British experts developed a PRO-based instrument to assess the effectiveness of surgery in men with urethral stricture – Patient-Reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery – PROM-USS

[7]. To date, it has been validated in five languages and used in many European countries [7–11]. The Russian ethno-linguistic adaptation of the Russian version of the questionnaire was carried out in 2015 [11]. The PROM-USS questionnaire allows for a relatively quick and easy assessment of the patient's perception of his symptoms, quality of life and satisfaction with treatment in the form of scores to use them as a measure of treatment success.

Aim: To assess the effectiveness of different surgical interventions for anterior urethral stricture based on patient-reported outcomes.

Materials and methods

The structure of the questionnaire. The PROM-USS questionnaire has been designed to assess the effectiveness of surgery in men with anterior urethral stricture based on existing condition-specific questionnaires with proven psychometric properties. It contains:

- a low urinary tract symptom (LUTS) construct comprising six summative questions (Q 1–6), derived from the ICIQ MLUTS questionnaire [12, 13], where 0 points – asymptomatic, 24 points – the most symptomatic;

- a separate LUTS-specific quality-of-life (QoL) question (Q 7) [12, 13] evaluated by Likert scale: not affected at all, a little, somewhat, a lot;
- visual analogue scale (VAS) to assess the strength of urinary stream (Q 8) estimating it from 1 (best) to 4 (worst) [14];
- EQ-5D-3L questionnaire to assess overall quality of life [15]. The "thermometer" (EQVAS) offers to indicate on the vertical scale the best state one can imagine (marked 100) and the worst state one can imagine (marked 0); The descriptive part of the EQ-5D is presented as a health profile, including mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression. Profiles can be reduced to one estimate as an EQ-5D index on a scale on which full health has a value of 1 and dead a value of 0 [15].
- The postoperative version of PROM-USS adds two questions about the patient's satisfaction with the treatment (Q 9 and Q 10).

Patients Ninety men with anterior urethral stricture aged 50.0 ± 1.6 (18–81) years who underwent surgery at the Department of Urology, M.F. Vladimirsky MRRCI between 2003 and 2015 were evaluated.

The strictures were located in penile urethra, bulbar urethra or in both locations in 16 (18%), 65 (72%) and 9 (10%) patients, respectively. Single strictures were found in 83 and multiple in 7 patients. Fifty nine (66%) patients had post-inflammatory strictures including 35 recurrent cases; 31 (34%) patients had posttraumatic strictures. Stricture length ranged from 0.8 to 18 cm (mean 4.3 ± 0.5 cm). All patients had severe voiding dysfunction with a mean maximum urinary flow rate (Qmax) 2.8 ± 0.3 ml/s and residual urine (Ures) 75.1 ± 6.6 ml (0–350 ml). Thirty-five patients were admitted to the hospital with a cystostomy or a urethral catheter placed earlier due to acute urinary retention.

Indications for a particular type of intervention were defined in accordance with SIU/ICUD recommendations [5]. The main factors affecting the choice of management were the length and location of the stricture. A total of 90 patients underwent 102 interventions, including 42 (41%) buccal mucosa autograft urethroplasty, 27 (26%) end to end anastomosis urethroplasty and 33 (32%) internal optical urethrotomy (IOU). All interventions were carried out by one surgical team using the classic surgical technique. The follow-up was 6–132 months (median – 72 months).

The criteria of satisfactory results of interventions by objective evaluation were Qmax > 14 ml/s, Ures < 50 ml, and the lack of a need for unplanned interventions (urethral dilation, catheterization, surgical treatment).

This was a cross-sectional study analyzing data derived from a survey of the patients included in the study at different stages of follow-up, using a PROM-USS questionnaire with a median follow-up of 72 months. Patients self-completed a printed PROM-USS questionnaire during a follow-up visit at the clinic or mailed or emailed completed questionnaires. Based on the survey results, subjective assessment of symptoms, indicators of QOL and satisfaction with treatment were analyzed. The analysis was performed for all men who underwent surgery for anterior urethral strictures, and in subgroups depending on the treatment success, according to objective evaluation and on the type of surgery.

Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 21.0 software (IBM, USA). Statistical hypotheses were tested using t-test for dependent and independent samples (for variables with normal distribution), the nonparametric Mann-Whitney test (for distributions other than normal). The critical level of significance when testing statistical hypotheses was assumed to be 0.05.

Results According to the objective parameters, the overall effectiveness of treatment at median follow-up of 72 months was 84.4%; specifically, it was 75.8%, 88.9% and 95.2% for an IOU, anastomotic urethroplasty and buccal mucosa autograft urethroplasty, respectively.

The overall results of surveying 90 patients who underwent surgery for anterior urethral stricture showed that the total score of LUTS construct was 7.4 ± 1.2 and the mean VAS of urination 2.3 ± 1.1 . Answers to the question about the impact of LUTS on QoL showed that 65 (72%) of men considered residual voiding symptoms as having no significant impact on their QoL; 15 (17%) patients reported a minor impact, and 10 (11%) respondents reported moderate to severe negative impact on the overall QoL.

The overall quality of life estimated by patients using EQ-5D VAS score averaged 73 ± 4.2 points, the mean EQ-5D index of the overall QoL was 0.79 ± 0.2 .

Seventy-eight (86.7%) of the 90 men were "satisfied" (32.2%) or "pleased" (54.5%) by the surgery results and 12 (13.3%) were unsatisfied. Five men ascribed their dissatisfaction to the emergence of new problems – post micturition dribbling along with the general improvement of the quality of voiding. The overall QoL of these patients was lower than that in the subgroup of men fully satisfied with the treatment result: the EQ-5D VAS score was 76 ± 2.3 vs. 83 ± 1.9 ; the EQ-5D index -0.72 ± 0.1 versus 0.8 ± 0.09 , but the differences did not reach statistical significance ($p=0.21$ and $p=0.08$, respectively).

Seven men reported that the quality of voiding after surgery did not improve. At objective evaluation, three of them were found to have bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia and the three others had recurrence of urethral stricture. One man had no signs of lower urinary tract obstruction: Qmax – 19.9 ml/s, Ures – 30 ml.

A comparison of the survey results in subgroups with different treatment success showed that all indicators of symptom perception, QoL and treatment satisfaction were significantly lower in men whose treatment results according to objective assessment were unsatisfactory (Table 1).

In patients with recurrent anterior urethral stricture the mean LUTS score was 12.8 ± 0.72 , which was significantly higher, than that in men whose treatment was effective, – 4.6 ± 0.8 ($p < 0.001$). A similar pattern was found regarding overall health and QoL (Table 1).

The results of the comparing QoL after different interventions for strictures are given in Table 2. The best results were observed in the group of men who underwent buccal urethroplasty, with statistically significant differences seen only for treatment satisfaction. The lowest treatment satisfaction was observed in the IOU subgroup (79%), which was significantly ($p < 0.05$) lower than those in subgroups of men who underwent anastomotic urethroplasty (89%) and buccal mucosa autograft urethroplasty (95%).

The differences between these two groups of patients by all parameters did not reach statistical significance ($p>0.05$). These findings show that from a patient's perspective the reconstructive and plastic surgery is a highly effective treatment of anterior urethral stricture.

In men undergoing repeat surgery, QoL was evaluated separately. This subgroup comprised 11–12% of all surveyed patients and the median follow-up after re-intervention was 9 months (1–45 months). By all objective criteria repeat interventions proved to be successful. Symptoms and QoL indices in men of this subgroup were comparable to the average values of the entire study group ($p>0.05$): 9 out of 11 men (82%) who underwent unplanned intervention were satisfied with the treatment results.

Discussion Research examining QoL in medicine has been conducted since the early 1980s. International and domestic studies have shown the importance of the subjective aspects at all stages of patient management, which allows, on the one hand, clarifying the prognosis of the disease, and on the other hand to significantly complement the objective picture of the patient's health condition during postoperative rehabilitation and evaluate the treatment effectiveness.

In recent years, QoL has often been considered as one of the components of the concept of "patient-reported outcome". Patient-reported outcome is a measurement based on a report that comes directly from the patient about the status of a patient's health condition without amendment or interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else [16]. A PRO can be measured by estimating symptoms, QoL, treatment satisfaction, treatment adherence and other information about the patient's condition obtained directly from the patient [17]. In other words, this concept is a subjective opinion of the patient's on the state of his/her own health and well-being. The therapeutic process which results are assessed based on estimates given by patients is a modern implementation of the principle of "treat not a disease, but the patient", formulated by M. Ya. Mudrov in the

XVIII century [6]. PRO studies are particularly relevant for chronic and relapsing diseases.

To study PRO, a combination of general and condition-specific questionnaires has been recommended. For patients with urethral strictures, this approach has been implemented in a dedicated PROM-USS questionnaire [7], designed to estimate the effectiveness of surgical treatment.

In the present study, we have evaluated the effectiveness of different treatments for anterior urethral stricture from the patients' point of view. The findings of the survey using PROM-USS questionnaire showed that the majority (87%) of patients undergoing surgery pleased/satisfied with the treatment results. At the same time, patients indicated the presence of minimal residual voiding symptoms that did not significantly affect their QoL and overall health in the long term after surgery.

The best results were found in men who underwent reconstructive plastic surgery. Satisfaction with the treatment of these patients was 89–95%, which is significantly higher than that after IOU (79%). The survey results showed that the benefits of endoscopic urethrotomy - low invasiveness, short hospital stay and relatively fast rehabilitation have no value to patients in the long term. QoL and the overall health of men undergoing IOU, in the long term were worse than in patients undergoing reconstructive plastic surgery. This may be attributed to the greater number of recurrences and related reoperations occurring after IOU.

Conclusion Assessment of patient-reported outcomes, objectified through specialized valid questionnaires allows a clinician to incorporate the patient's values and preferences into treatment decisions, thus putting into practice the principle of "treat not a disease, but the patient."

From the patients' point of view, reconstructive plastic surgery for anterior urethral strictures performed according to indications is a highly effective method of treatment characterized by a high level of satisfaction and QoL in long-term period after surgery.

Scores of symptoms and QoL of men with different treatment results ($M\pm m$)

Table 1

Construct	Men with unsatisfactory treatment results	Men with satisfactory treatment results	<i>p</i>
LUTS construct	12.8±0.72	4.6±0.8	< 0.001
VAS of urination	3.40±0.5	1.80±0.14	< 0.001
EQ-5D index	0.75±0.15	0.89±0.10	0.01
VAS-«thermometer»	58.3±4.8	87.2±6.4	< 0.05

Scores of the symptoms and QoL depending on the treatment modality

Table 2

Construct	Intervention		
	IOU	Anastomotic urethroplasty	Buccal urethroplasty
LUTS construct	5.2±0.34	5.4±0.62	4.9±0.58
VAS of urination	2.3±0.13	2.1±0.21	1.9±0.27
EQ-5D index	78.2±6.42	76.4±7.65	80.3±5.64
VAS-«thermometer»	0.90±0.07	0.88±0.09	0.93±0.11

REFERENCES

1. *Latini J.M., McAninch J.W., Brandes S.B., Chung J.Y., Rosenstein D.* SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology*. 2014; 83 (3 Suppl): 1–7. doi: 10.1016/j.urology.2013.09.009
2. *Jackson M.J., Chaudhury I., Mangera A., Brett A., Watkin N., Chapple C.R., Andrich D.E., Pickard R.S., Mundy A.R.* A Prospective Patient-centred Evaluation of Urethroplasty for Anterior Urethral Stricture Using a Validated Patient-reported Outcome Measure. *Eur Urol* 2013; 64: 777–82. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.037.
3. *Trapeznikova M.F., Bazaev V.V., Luk'janchikov A.G.* Plastic long recurrent strictures of the anterior urethra free buccal mucosa graft. *Urologiia*. 2006;1:3–7. Russian (Трапезникова М.Ф., Базаев В.В., Лукьянчиков А.Г. Пластика протяженных рецидивных стриктур передней уретры свободным трансплантатом буккальной слизистой. *Урология*. 2006; 1: 3–7).
4. *Mangera A., Patterson J.M., Chapple C.R.* A systematic review of graft augmentation urethroplasty techniques for the treatment of anterior urethral strictures. *Eur Urol*. 2011;59: 797–814. doi: 10.1016/j.eururo.2011.02.010.
5. *Chapple C.R., Andrich D., Atala A., Barbagli G., Cavalcanti A., Kulkarni S., Mangera A., Nakajima Y.* SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: The management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty. *Urology*. 2014;83(3 Suppl.): 31–47. doi: 10.1016/j.urology.2013.09.012.
6. *Novik A.A., Ionova T.I.* Guide to the study of the Quality of Life in medicine. SPb: Olma-Press. 2002; 320 p. Russian (Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Олма-Пресс, 2002; 320 с.).
7. *Jackson, M.J., Sciberras J., Mangera A., Brett A., Watkin N., N'dow J.M., Chapple C.R., Andrich D.E., Pickard R.S., Mundy, A.R.* Defining a patient-reported outcome measure for urethral stricture surgery. *Eur Urol*. 2011;60(1):60–68. doi:10.1016/j.eururo.2011.03.003.
8. *Barbagli G., Romano G., Sansalone S., Lazzeri M.* Italian validation of the English PROM-USS-Q questionnaire in patients undergoing anterior urethroplasty. *Urol* 2011;78(2):98–107. doi: 10.5301/RU.2011.8334.
9. *Kluth L.A., Dahlem R., Becker A., Schmid M., Soave A., Rosenbaum C., Ludwig T.A., Christ N., Rink M., Reiss P., Engl O., Riehardt S., Chun F.K., Fisch M., Ahyai S.A.* Psychometric validation of a German language version of a PROM for urethral stricture surgery and preliminary testing of supplementary ED and UI constructs. *World J Urol*. 2016;34(3):369–75. doi: 10.1007/s00345-015-1610-8.
10. *Puche-Sanz I., Martin-Way D., Flores-Martin J. Exposito-Ruiz M., Vicente-Prados J., Nogueras-Ocana M., Tinaut-Ranera J., Cozar-Olmo J.M.* Psychometric validation of the Spanish version of the USS-PROM questionnaire for patients who undergo anterior urethral surgery. *Actas Urol Esp*. 2016;40(5): 322–327. doi: 10.1016/j.acuro.2016.01.002.
11. *Bazaev V.V., Shibaev F.N., Pavlova Y.V.* Validation of the russian version of the questionnaire to assess the effectiveness of surgical treatment of patients with anterior urethral stricture (Patient-Reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery (PROM-USS): a pilot study. *Urology*. 2015;5:15–21. Russian (Базаев В.В., Шибяев А.Н., Павлова Ю.В. Валидация русскоязычной версии опросника для оценки эффективности хирургического лечения пациентов со стриктурами передней уретры Patient-Reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery (PROM-USS): результаты пилотного исследования. *Урология*. 2015;5:15–21.
12. *Donovan J.L., Abrams P., Peters T.J., Kay H.E., Reynard J., Chapple C., de la Rosette J.J., Kondo A.* The ICS-‘BPH’ Study: the psychometric validity and reliability of the ICSmale questionnaire. *Br J Urol*. 1996;77:554–562.
13. *Donovan J.L., Peters T.J., Abrams P., Brookes S.T., de la Rosette J.J., Schafer W.* Scoring the short form ICSmale SF questionnaire. *International Continence Society*. *J Urol*. 2000;164:1948–1955.
14. *Peeling W.B.* Diagnostic assessment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1989;2(Suppl.):51–68.
15. *The EuroQol Group.* EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 6:199–208.
16. *US Food and Drug Administration: Guidance for Industry.* Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. Available from website U.S. FDA, Clinical/Medical, 2009. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>.
17. *Ionova T.I., Salek S., Oliva E.* Value of Patient-Reported Outcomes in Oncohematology *Klin. Onkogematol*. 2014;7(4):573–576. Russian (Ионова Т.И., Салек С., Олива Е. Значение оценок, данных пациентом, в онкогематологии. *Клин. онкогематол*. 2014;7(4):573–576).

Received 25.07.16

Accepted 30.08.16

Authors' information:

Shibaev A.N. – PhD, Urologist at the Department of Urology, M.F. Vladimirsky MRRCI; e-mail: anshibaev@rambler.ru
Bazaev V.V. – Dr.Med.Sci., Prof., Head of the Department of Urology, M.F. Vladimirsky MRRCI; e-mail: vvbazaev@rambler.ru
Pavlova Yu.V. – PhD, Junior Research Fellow at the Department of Urology, M.F. Vladimirsky MRRCI; e-mail: 9250659260@mail.ru

IPSS-QOL QUESTIONNAIRE IN ASSESSING SYMPTOMS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ANTERIOR URETHRAL STRICTURE

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

Corresponding author: Yu.V. Pavlova — PhD., Junior Researcher at the Department of Urology, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; e-mail: 9250659260@mail.ru

Relevance The IPSS-QoL questionnaire is frequently used to assess symptoms and quality of life of men with urethral strictures. However, the psychometric properties of the questionnaire in assessing these patients have not been evaluated.

Aim To test the psychometric properties of the IPSS-QoL questionnaire in assessing patients with anterior urethral strictures.

Material and methods Thirty five men with anterior urethral strictures self-completed the IPSS-QoL questionnaire. The reliability of the questionnaire was estimated by computing Cronbach's α coefficient and the «point-scale» correlation coefficients. Validity was assessed by the «external criteria» — the correlations between the questionnaire scores and objective indicators — maximum urinary flow rate (Q_{max}) and residual urine volume (U_{res}), and QoL scores and EQ-5D index scores and EQ-5D VAS scores.

Results The content validity of the IPSS-QoL was assessed by experts and patients: the storage symptoms were found insignificant for patients with anterior urethral stricture, while the symptoms of primary importance (post-micturition dribbling) were not covered. Cronbach's α coefficient of reliability was 0.65 (0.55–0.69 with one of the questions removed), i.e. it was below the generally accepted threshold of 0.7. The «point-scale» correlation coefficients ranged from 0.146 to 0.585; for 2 of the 7 questions they were lower, than the conventional threshold of 0.2, showing the internal inconsistencies of the questionnaire. The construct validity assessment showed no correlation between the questionnaire scores and objective indicators Q_{max} ($R=0.178$, $p=0.306$), U_{res} ($R=-0.074$, $p=0.673$). Correlations between QoL scores and EQ-5D index scores and EQ VAS scores were weak and statistically insignificant: $R=-0.26$, $p=0.18$ and $R=-0.21$, $p=0.27$, respectively.

Conclusion IPSS-QoL questionnaire in assessing men with anterior urethral stricture does not have sufficient reliability and validity. Its design does not allow for adequate assessment of all the symptoms, reliability indices are unsatisfactory, the questionnaire scores do not correlate with objective indicators. This questionnaire cannot be recommended for evaluating health status and quality of life of this category of patients.

Keywords: patient-reported outcomes, quality of life, anterior urethral stricture, PSS-QoL questionnaire

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Bazaev V.V., Shibaev A.N., Pavlova Yu.V. IPSS-QoL questionnaire in assessing symptoms and quality of life in patients with anterior urethral stricture. Urologia. 2016;5:27–31 (in Russian)

Relevance In contemporary clinical medicine aimed at a patient's personalized management, patient-reported outcomes (PRO) are becoming increasingly important [1]. To date, health and quality of life (QOL) related information, provided by the patient is just as important as the results of objective clinical investigations and plays an essential role in the choice of treatment and assessment of its effectiveness. Development of PRO measures for translating subjective perceptions into objective, quantitative tools has led to creating the PRO and Quality of Life instruments currently comprising over 900 general and condition-specific questionnaires [2]. In methodologically sound studies, the use of PRO instruments with proven psychometric properties is essential [3].

Efforts to measure patients' subjective perceptions are being undertaken in the field of male urethral reconstruction. Seeking ways to objectively assess PRO, some urologists use questionnaires designed for other genitourinary diseases without scientific evidence of their validity for patients with urethral strictures. The most frequently used questionnaire is IPSS-QoL [4].

International Prostate Symptoms Score with the Quality of life scale (IPSS-QoL) is an international condition-

specific questionnaire for evaluating lower urinary tract symptoms (LUTS) and their impact on quality of life. It was developed in 1991 by the American Urological Association to grade symptom severity in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). Initially it was named AUA-7 and included 7 symptom questions to assess LUTS [5]. In 1992, the questionnaire was extended by one question assessing the impact of LUTS on quality of life. WHO recognized IPSS-QoL as an international instrument for evaluating symptoms and the quality of life of patients with BPH. The questionnaire has been translated into many languages, including Russian [6–11]. Ethnolinguistic adaptation and validation of the Russian version of the questionnaire for BPH patients was conducted in 1997 [12]. The 7 symptoms questions include feeling of incomplete bladder emptying, frequency, intermittency, urgency, weak stream, straining and nocturia, each referring to during the last month. Each question can yield 0 to 5 points, producing a total symptom score from 0 to 35. Patients scoring 1 to 7 points are classified as mildly symptomatic, those scoring from 8 to 19 points as moderately symptomatic, and those scoring 20 to 35 points as severely symptomatic. The

8th question, regarding the patient's QoL is considered separately, with a score ranging from 1 to 6 (0-delighted to 6-terrible).

Although this questionnaire was designed for men with BPH, it has been widely used in a variety of diseases clinically manifested by LUTS, including urethral strictures [4]. Perhaps this can be explained by the conciseness and easiness of the questionnaire from both a clinician's and patient's point of view. According to the methodology of studying the PRO, psychometric properties of a symptomatic questionnaire should be assessed prior to using it in patients with other diseases. In this case, it suffices to verify its reliability - internal consistency, content and construct validity, sensitivity [13]. No previous study has investigated the validity of *IPSS-QoL* questionnaire for patients with urethral strictures.

Aim To test the psychometric properties of *IPSS-QoL* questionnaire, when used with patients having anterior urethral strictures.

Materials and methods Thirty five men with anterior urethral strictures self-completed the *IPSS-QoL* and EQ-5D-3L questionnaires and answered questions concerning the structure of the questionnaire during the oral interview. Characteristics of the patients are presented in Table 1.

Reliability was assessed by Cronbach's coefficient α and "point-scale" correlation coefficients with threshold values of >0.7 and 0.2 , respectively [16, 17]. Content validity was evaluated by urology expert and patient interviews. Validity was assessed by the «external criteria» – the correlations between the questionnaire scores and objective indicators: maximum urinary flow rate (Q_{max})

and residual urine volume (U_{res}) and QoL scores and EQ-5D index scores and EQ VAS scores.

Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 21.0 (IBM, USA). Correlation analysis was conducted by calculating Spearman's rank correlation coefficients. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results The mean I-PSS and QoL scores were 21.4 ± 1.2 (10-35 points) and 5.65 ± 0.77 (3-6 points), respectively.

Assessment of reliability and content validity of *IPSS-QoL* questionnaire. During the interview about the questionnaire content, all patients admitted the clarity, accuracy and correctness of the questions. Most of the men noted that some symptoms of most concern (straining to start urination, terminal dribbling) are not covered in this questionnaire, while they found the questionnaire items concerning storage symptoms of little importance. A group of expert urologists also analyzed the questionnaire design and found the items of the storage symptoms subscale (items 2, 4 and 7) irrelevant for patients with anterior urethral stricture. Therefore, the questionnaire does not cover the whole range of issues bothering patients with anterior urethral stricture. Cronbach's α coefficient of reliability for the questionnaire as a whole was 0.65 and 0.55–0.69 with one of the questions removed (Table. 2).

Since the generally accepted satisfactory Cronbach's α coefficient for symptomatic questionnaires is $\alpha > 0.7$, the reliability of *IPSS-QoL* questionnaire according to this criterion is unsatisfactory. The correlation coefficients between any of the items and the total LUTS score ranged from 0.146 to 0.585, and for 2 of the 7 items they were lower, than the conventional threshold of 0.2, showing the internal inconsistencies of the questionnaire (see Table. 2).

Clinical characteristics of patients		Table 1
Variable	Value	
Age, years ($M \pm m$)	$49,8 \pm 2,7$	
The length of the stricture, cm ($M \pm m$)	$4,9 \pm 0,7$	
Stricture location, n (%):		
Penile urethra	18 (51)	
Bulbar urethra	15 (43)	
Both locations	2 (6)	
Q_{max} , ml/s ($M \pm m$)	$3,4 \pm 0,2$	
U_{res} , ml ($M \pm m$)	$64,5 \pm 5,4$	

Note. Q_{max} – maximum urinary flow rate, U_{res} – residual urine volume.

Reliability indicators of <i>IPSS-QoL</i> questionnaire			Table 2
Question	Point-scale correlation	Cronbach's α with one item removed	
Q 1	0,59	0,55	
Q 2	0,4	0,61	
Q 3	0,15	0,69	
Q 4	0,53	0,56	
Q 5	0,16	0,66	
Q 6	0,46	0,59	
Q 7	0,31	0,63	

Correlation between QoL scores and EQ-5D-3L scores

Table 3

Variables	R	p
QoL and EQ-5D VAS	-0,21	0,27
QoL and EQ-5D index	-0,26	0,18

The assessment of construct validity by examining questionnaire scores in relation to the «external criteria» showed no correlation between the questionnaire scores and objective indicators. The coefficients of correlation between IPSS total score and $Q_{\max}$ and U_{res} were ($R=0.178$, $p=0.306$) and ($R=-0.074$, $p=0.673$), respectively. Therefore, the IPSS questionnaire design is inadequate to assess the symptoms of patients with anterior urethral stricture.

The QoL subscale assessing the impact of LUTS on the quality of life was analyzed separately. This subscale is represented by a single question. The analysis was conducted by identifying correlations between QoL scores and EQ-5D index scores and EQ-5D VAS "thermometer" scores of the EQ-5D-3L questionnaire. The mean QoL score was 5.65 ± 0.77 , EQ-5D index score – 0.64 ± 0.05 , EQ-5D VAS "thermometer" score – 56.7 ± 3.75 . As seen from Table 3, correlations between QoL scores and EQ-5D index scores and EQ-5D VAS scores were weak and statistically insignificant.

Thus, QoL subscale estimates the impact of LUTS on quality of life of patients with urethral strictures, but at the same time it is obvious that the question does not cover all aspects of the quality of life and the likelihood of erroneous data is quite high. Since *IPSS-QoL* questionnaire was found to be not valid and reliable enough for estimating symptoms and quality of life of patients with anterior urethral stricture, we considered inappropriate to test its sensitivity.

Discussion Anterior urethral strictures have a significant negative impact on the patients' quality of life. When assessing the results of surgery for anterior urethral strictures, patients' satisfaction and quality of life should be considered as an important performance criteria.

For objectification of PRO, valid questionnaires as special tools with proven psychometric properties are needed. In 2013, an online search of MEDLINE yielded 15 studies investigating PRO after surgical treatment of anterior urethral strictures [4]. In most of them, the treatment results were estimated using a questionnaire of the American Urological Association AUA-7 [5], better known as the IPSS questionnaire, developed for patients with BPH, but not validated for men with urethral strictures. Obviously, LUTS secondary to BPH and the symptoms of urethral stricture are very similar, but G. R. Nuss et al. [14] reported that 21% of men with urethral stricture surveyed by IPSS questionnaire did not have voiding dysfunction. Another study using the IPSS questionnaire showed differences between the opinions of clinicians and patients in considering the outcome of surgery [15]. Of the 203 patients who underwent successful urethroplasty 159 (78%) and 24 of the 30 (80%) in whom urethroplasty was considered a failure from the physician viewpoint were satisfied or very satisfied with the outcome of urethral surgery [15].

All the above cited studies pointed out the shortcomings of *IPSS-QoL* questionnaire when used in patients with anterior urethral stricture, as well as the fact, that patients perceived the outcome of surgery for urethral strictures differently than physicians. This highlights the need to develop a disease-specific validated tool for assessing the subjective state of these patients and conduct further studies on treating anterior urethral strictures with PRO as treatment outcome.

Our results suggest that *IPSS-QoL* questionnaire does not cover all the health problems of men with anterior urethral strictures. Reliability Indicators of the questionnaire were below accepted thresholds, showing the inconsistency problems within the questionnaire structure. The survey results do not correlate with the objective voiding indicators ($Q_{\max}$, U_{res}). Therefore, this tool does not allow for adequate assessment of the symptoms and quality of life in men with anterior urethral strictures.

It is important to note that the IPSS questionnaire, widely integrated into everyday urology practice, is a short and simple diagnostic instrument for detecting LUTS and determine their severity. At the initial presentation of patients with LUTS, this tool enables receiving important information about the patient and determining further treatment strategy. However, in patients with established anterior urethral stricture, using the disease-specific PROM-USS questionnaire is more appropriate, allowing for reliable estimation of symptoms and quality of life of these patients, and their satisfaction with treatment results [16, 17].

Conclusion The IPSS-QoL questionnaire has inadequate psychometric properties to be used as a tool for evaluation of symptoms and their impact on quality of life in patients with anterior urethral stricture.

REFERENCES

1. Cella D., Yount S., Rothrock N., Gershon R., Cook K., Reeve B., Ader D., Fries JF., Bruce B., Rose M. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). *Med. Care.* 2007;45(5, suppl. 1):3–11. Doi: 10.1097/01.mlr.0000258615.42478.55.
2. Mapi Research Trust. ProQolid. Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database. www.proqolid.org.
3. Novik A.A., Ionova T.I. Guide to the study of the Quality of Life in medicine. SPb: Olma-Press. 2002; 320 p.
4. Voelzke B.B. Critical review of existing patient reported outcome measures after male anterior urethroplasty. *J Urol.* 2013;189:182–188. Doi:10.1016/j.juro.2012.08.096.
5. Barry M.J., Fowler F.J. Jr, O'Leary M.P., Bruskewitz R.C., Holtgrewe H.L., Mebust W.K., Cockett A.T. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J. Urol.* 1992;148(5):1549–1557.
6. Badia X., Garcia-Losa M., Dal-Re R. Ten-language translation and harmonization of the International Prostate Symptom Score: developing a methodology for multinational clinical trials. *Eur Urol.*

- 1997;31(2):129–140.
7. Badia X., Garcia-Losa M., Dal-Re R., Carballido J., Serra M. Validation of harmonized Spanish version of the IPSS: evidence of equivalence with the original American scale International Prostate symptom Score. *Urology*. 1998;52(4):614–620.
8. Choi E.P., Lam C.L., Chin W.Y. Validation of the International Prostate Symptom Score in Chinese males and females with lower urinary tract symptoms. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:1. Doi: 10.1186 / 1477-7525-12-1.
9. Hammad F.T., Kaya M.A. Development and validation of an Arabic version of the International Prostate Symptom Score. *BJU Int*. 2010; 105(10): 1434–1438. Doi: 10.1111 / j.1464-410X.2009.08984.x.
10. Homma Y., Tsukamoto T., Yasuda K., Yoshida M., Shinji M. Linguistic validation of Japanese version of International Prostate Symptom Score and BPH impact index. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2002; 93(6): 669–680.
11. Quek K.F., Chua C.B., Razack A.H., Low W.Y., Loh C.S. Construction of the Mandarin version of the International Prostate Symptom Score inventory in assessing lower urinary tract symptoms in a Malaysian population. *Int J Urol*. 2005;12(1):39–45. Doi: 10.1111 / j.1442-2042.2004.00988.x.
12. Savchenko N.E., Skobejus I.A., Oliferko S.A., Ol'man V. E., Tatarickij O.L. Approval of IPSS in the CIS countries, taking into account the cultural and linguistic characteristics. *Urol i nefrol*. 1997;5:26–27.
13. Novik A.A. Matveev S.A., Ionova T.I. Et al. Assessment of the Quality of Life in medicine. *Klin. medicina*. 2000;2:10–13.
14. Nuss G.R., Granieri M.A., Zhao L.C., Thum D.J., Gonzalez C.M. Presenting symptoms of anterior urethral stricture disease: a disease specific, patient reported questionnaire to measure outcomes. *J Urol*. 2012;187:559–562. Doi: 10.1016/j.juro.2011.10.043.
15. Kessler T.M., Fisch M., Heitz M., Oleanas R., Schreiter F. Patient satisfaction with the outcome of surgery for urethral stricture. *J Urol*. 2002;167:2507–2511.
16. Jackson M.J., Chaudhury I., Mangera A. A Prospective Patient-centred Evaluation of Urethroplasty for Anterior Urethral Stricture Using a Validated Patient-reported Outcome Measure. *Eur Urol*. 2013;64:777–782.
17. Bazaev V.V., Shibaev F.N., Pavlova Y.V. Validation of the russian version of the questionnaire to assess the effectiveness of surgical treatment of patients with anterior urethral stricture (Patient-Reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery – PROM-USS): a pilot study. *Urologiia*. 2015;5:15–21.

Received 25.07.16
Accepted 30.08.16

Authors' Information:

Bazaev V.V. — Dr.Med.Sci., Prof., Head of the Department of Urology, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; e-mail: vvbazaev@rambler.ru

Shibaev A.N. — PhD, Urologist at the Department of Urology, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; e-mail: anshibaev@rambler.ru

Pavlova Yu.V. — PhD., Junior Researcher at the Department of Urology, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; e-mail: 9250659260@mail.ru

G.N. Akopyan, Yu.G. Alyaev, A.Z. Vinarov, L.M. Rapoport, M.A. Gazimiev, D.G. Tsarichenko, E.V. Shpot, N.I. Sorokin, A.M. Dymov, A.M. Pshikhachev, V.Yu. Lekarev, G.S. Akopyan

ENDOSCOPIC REMOVAL OF PAPILLARY TUMORS OF UPPER URINARY TRACT

Research Institute of Urology and Human Reproductive Health, Department and Clinic of Urology, I.M. Sechenov First MSMU

Corresponding author: A.M. Dymov — Urology Clinic, I.M. Sechenov First MSMU; e-mail: alimdvm@mail.ru

Aim To assess the results of organ-sparing endoscopic treatment of patients with tumors of the upper urinary tract (UUT).

Material and methods This paper presents a retrospective analysis of 24 patients who were admitted to the Clinic of Urology, I.M. Sechenov First MSMU with upper urinary tract tumors and underwent organ-sparing endoscopic surgery. Retrograde removal of benign tumors of the renal pelvis and ureter (sized from 5 to 35 mm) was performed in 21 patients, percutaneous removal of papillary renal pelvis cancer of a solitary kidney in one, percutaneous removal of papillary renal pelvis cancer of the only functioning kidney in one and percutaneous removal of papillary carcinoma of the lower calyx of the L-shaped kidney in another one. The patients with papillary cancer of the UUT had stage T1 disease. There were 7 (29.2%) men and 17 (70.8%) women with mean age 64 ± 5 years. Electroresection/vaporization was carried out in 18 patients, and 6 patients were treated using Holmium laser.

Results None of the endoscopic procedures required conversion to open surgery or a more extended surgical operation. There were no recurrences or impaired UUT urinary flow in patients with benign UUT tumors at different points of follow-up. In 3 cases of malignant UUT tumors no recurrences occurred during 12–20 months follow-up.

Conclusion and discussion Nephroureterectomy with resection of the urinary bladder is the standard radical treatment of patients with tumors of the UUT. Technological advances in endoscopic and percutaneous surgery for UUT have allowed for organ-sparing procedures in patients with neoplasms of pelvicalyceal system and ureter. The absolute indications for such organ-sparing operations now include solitary kidney or only one functioning kidney and chronic renal failure. Endoscopic resection of the tumor and renal pelvic wall within healthy tissue, including by holmium laser, with tumor stage not exceeding T1 and followed by trans-fistula chemotherapy can be regarded as an effective treatment for patients with tumors of pelvicalyceal system.

Keywords: endoscopic treatment of upper urinary tract tumors, laser removal of the upper urinary tract tumors, organ-sparing surgery, urothelial neoplasms

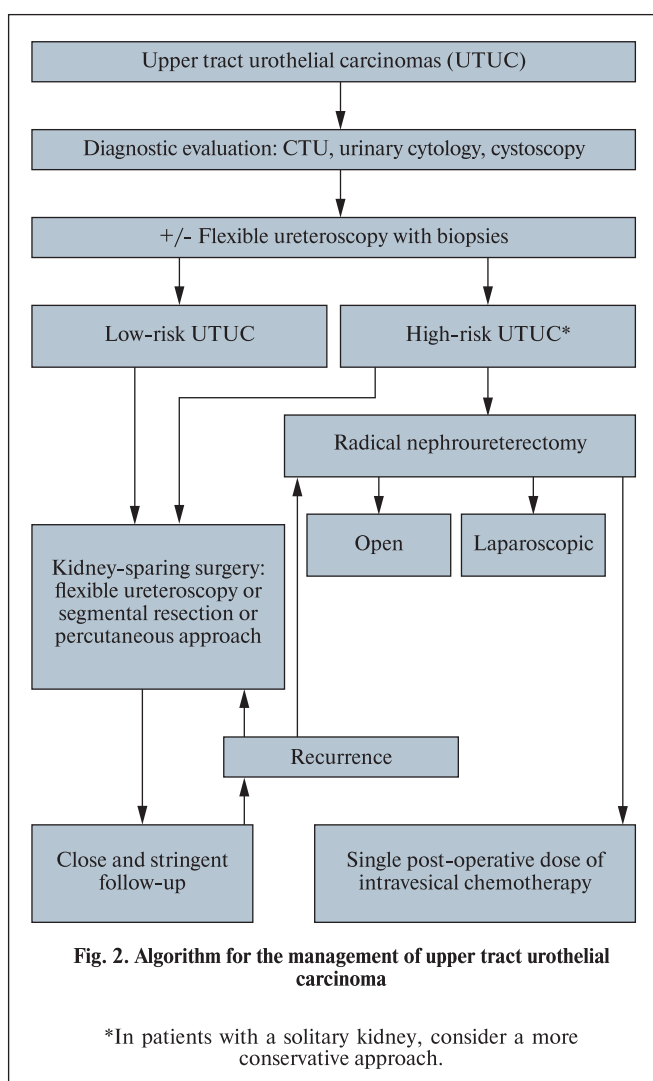
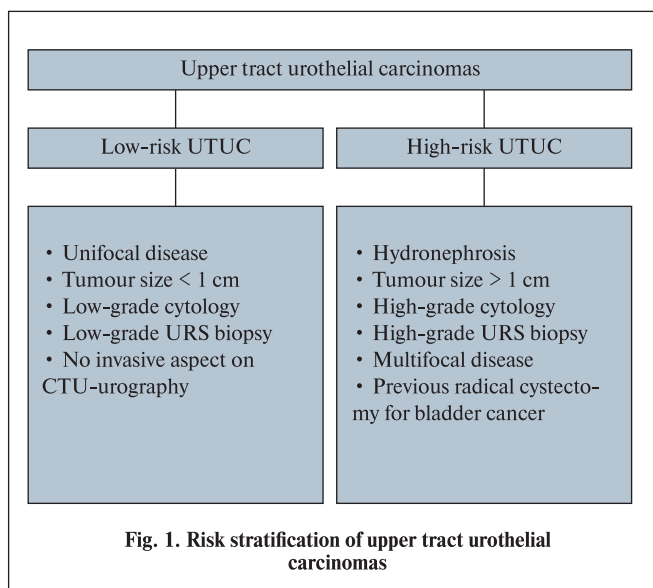
Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Akopyan G.N., Alyaev Yu.G., Vinarov A.Z., Rapoport L.M., Gazimiev M.A., Tsarichenko D.G., Shpot E.V., Sorokin N.I., Dymov A.M., Pshikhachev A.M., Lekarev V.Yu., Akopyan G.S. Endoscopic removal of papillary tumors of upper urinary tract. Urologiya. 2016;6:102–108 (in Russian)

Introduction Urothelial carcinomas (UCs) are the fourth most common tumors, after prostate (or breast), lung and colorectal cancer. Bladder UCs account for 90–95% of all UCs, while tumors of the upper urinary tract (UUT) are uncommon and account for only 5–10% of UCs. Despite advances in diagnostic technologies, 60% of urothelial UUT tumors are invasive at diagnosis. Most of UCs of pelvicalyceal cavities and ureter (95%) are transitional cell carcinomas [1–3], which correspond to high-grade tumors and associated with micropapillary, clear cell, neuroendocrine or lymphoepithelial variants [4, 5].

The gold standard treatment strategy for UUT tumors is radical nephroureterectomy with bladder cuff excision since its description by J. Albarran in 1907 [6–10] and sometimes segmental ureteral resection. The introduction of percutaneous and retrograde ureteropyeloscopic interventions has allowed organ-sparing procedures, which have absolute indications (a solitary or the only functioning kidney and renal failure) and elective indications (CT-detected noninvasive high-grade solitary tumors up to 1 cm and functioning contralateral kidney) [16, 17]. Along with this, organ-sparing procedures are used to treat patients who are not candidates for open surgery due to underlying comorbidity. Also, it is

advisable to stratify the UUT tumors to high or low risk of progression to define the indications for nephron-sparing surgery (EAU Guidelines, 2016; Fig. 1)

These operations include percutaneous and ureteropyeloscopic removal of UUT tumors using an electrode (electroresection of an ureteral tumor, coagulation and electrovaporization of tumor base) or laser treatments. The latter is currently considered the most effective treatment modality [18, 19]. Ureteropyeloscopic treatment of small tumors of the renal pelvis and ureter was first described in 1984 by Goodman G. [20]. The main disadvantage of the retrograde access is the need to use small diameter ureteroscopes with a restricted field of view, which may reduce the quality of the manipulation [21]. Currently, it is recommended to use a flexible ureteropyeloscope. The flexible tool allows visual inspection of the ureteral wall throughout its length and any part of the pelvicalyceal system (PCS) and also taking a biopsy of suspicious lesions. Ureteropyeloscopic sensitivity is 86% for tumors of the pelvis, and 90% for tumors of the ureter [21]. The advantage of retrograde access over percutaneous one is the absence of risk of tumor cells dissemination beyond the urinary system due to preserved urinary tract integrity.



Percutaneous intervention was first described by Tomer et al. in 1982 [22]. The main advantage of percutaneous surgery over ureteropyeloscopic procedures is the use of larger diameter tools, which provide a better visualization of PCS (including hard-to-reach locations, such as the lower calyceal group), allow removing larger tumors,

performing a deep resection, which is very important for high-quality cancer staging [23–24]. Also nephrostomy drainage allows topical immuno- and chemotherapy. Given the high risk of UUT tumor recurrence after endoscopic treatment, many authors recommend topical chemotherapy or immunotherapy [25].

Similar to intravesical chemotherapy and immunotherapy for bladder cancer, topical agents like bacillus Calmette-Guérin (BCG) and mitomycin C can be used.

After percutaneous tumor resection, these agents can be infused through a nephrostomy tube, or by reflux from the bladder with an indwelling double-J stent. At the same time, the lost integrity of the upper urinary tract and a nephrostomy tube placement during the percutaneous intervention are associated with the risk of spreading cancer [26]. However, most authors point out that the risk of the cancer spread is minimal [27]. The recommended preventive measures include using Teflon sheath, sterile washing solution with a low hydrostatic pressure, and local radiotherapy of the nephrostomy tract.

To estimate the completeness of the resection, repeat nephroscopies are recommended 7–28 days after treatment to collect samples for urinary cytology, biopsy the surgical field and suspicious areas and subsequently coagulate them in case of positive biopsy. It should be noted that the results of the repeat nephroscopy determine the further treatment choice – a local endoscopic treatment or radical surgery (nephroureterectomy).

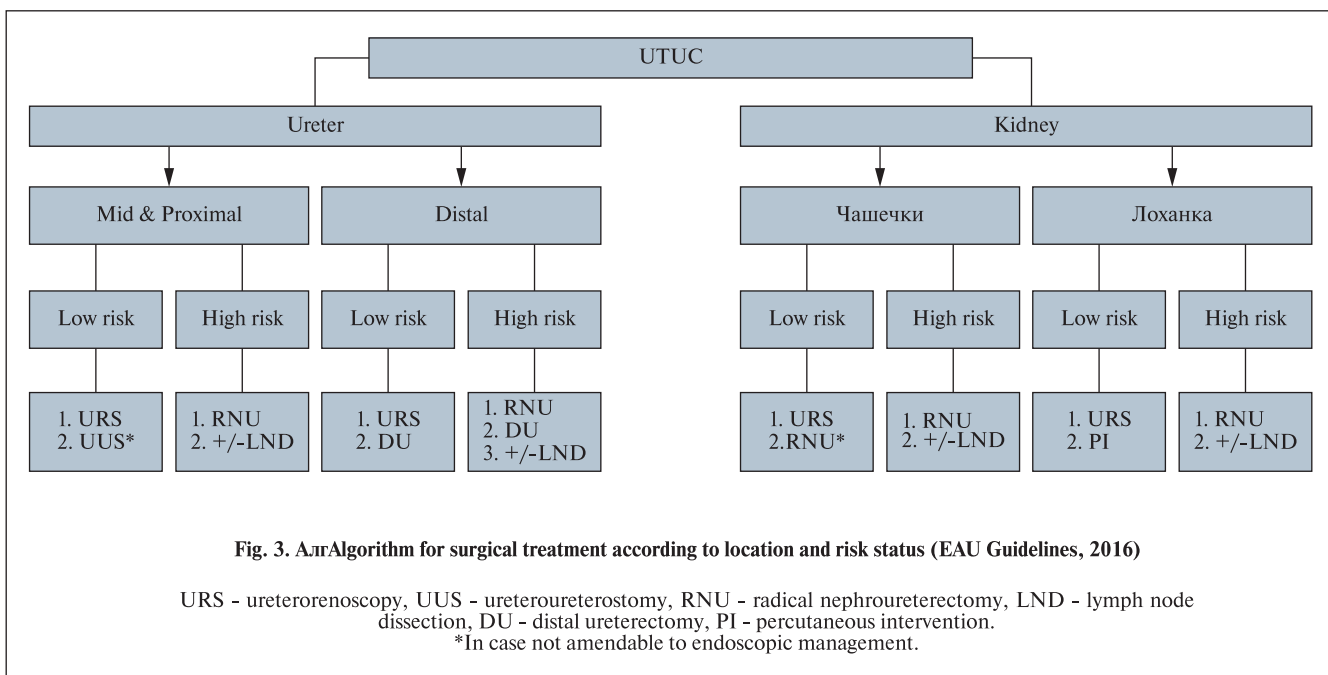
After organ-sparing interventions, stringent follow-up is mandatory because of the high risk of recurrence. Surveillance regimens are based on urinary cytology and MSCT urography at 3, 6 months and then yearly for over 5 years and cystoscopy, ureteroscopy and cytology *in situ* at 3 and 6 months, and then every 6 months over 2 years, and then yearly [28–30].

The latest edition of the European Association of Urology Guidelines (EAU Guidelines 2016) proposed the algorithm for managing patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC) (Fig. 2) and algorithm for surgical treatment of UTUC according to location and risk status (Fig. 3)

Aim To conduct a retrospective analysis of the results of organ-sparing endoscopic management of patients with tumors of the upper urinary tract.

Materials and methods Twenty four patients underwent percutaneous and ureteropyeloscopic interventions for UUT tumors and were followed up at the Urology Clinic, I.M. Sechenov First MSMU. Retrograde removal of benign tumors of the renal pelvis and ureter (sized from 5 to 35 mm) was performed in 21 patients, percutaneous removal of papillary renal pelvis cancer of a solitary kidney in one, percutaneous removal of papillary renal pelvis cancer of the only functioning kidney in one and percutaneous removal of papillary carcinoma of the lower calyx of the L-shaped kidney in another one. The patients with papillary cancer of the UUT had stage T1 disease.

There were 7 (29.2%) men and 17 (70.8%) women with mean age 64 ± 5 years. Electroresection/vaporization was carried out in 18 patients, and 6 patients were treated using the Holmium laser. None of the endoscopic procedures required conversion to open surgery or a more extended surgical operation. There were no recurrences or impaired UUT urinary flow in patients with benign



UUT tumors at different points of follow-up. In 3 cases of malignant UUT tumors no recurrences occurred during 12–20 months follow-up.

We present a clinical case of percutaneous endoscopic removal of renal pelvic tumor of the only functioning left kidney performed concurrently with nephrolithotripsy.

Patient G. 60 y/o, was admitted to the Urology Clinic, I.M. Sechenov First MSMU on 03.03.2015 with complaints of mild, periodic left lumbar pain and occasional gross hematuria.

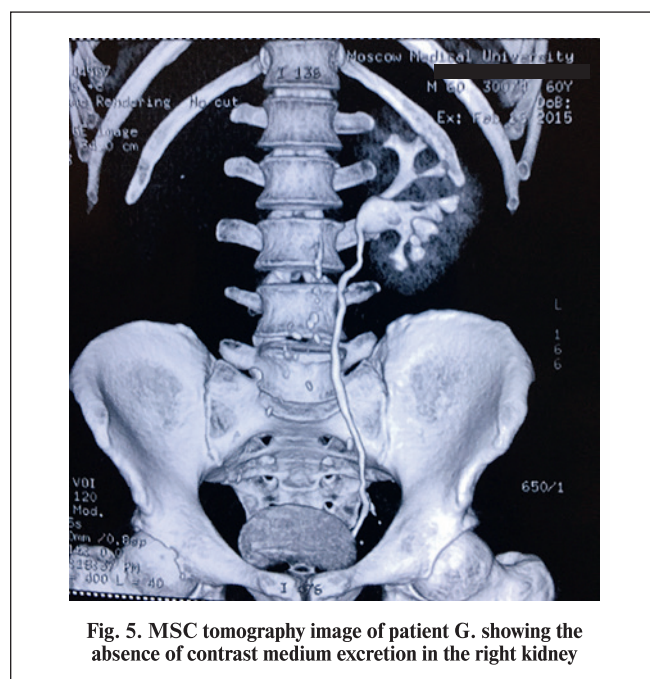
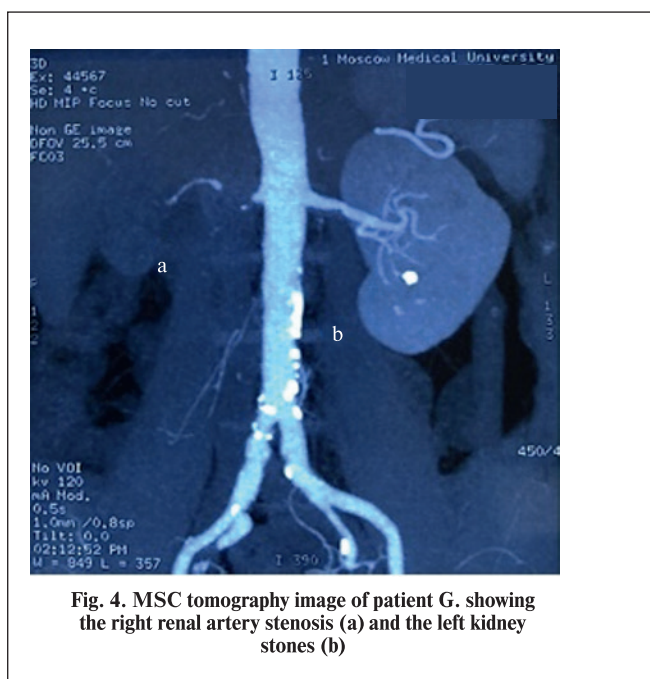
His past medical history included urolithiasis diagnosed in 2010 when ultrasound revealed 0.5 cm left renal stone. In June 2014 he had a left-sided renal colic and passed spontaneously a gray calculus of about 5 mm. Afterwards the patient had three episodes of painless gross hematuria with discharging shapeless clots with the subsequent acute urinary retention that required draining the urinary bladder with urethral catheter. In February 2015 the patient was referred the Urology Clinic, I.M. Sechenov

First MSMU. An abdominal and retroperitoneal MSCT revealed left kidney stones of 6 mm (density 1280 HU), 9; 5.5 mm (Fig. 4) and non-functioning (due artery stenosis) right kidney (Fig. 4, 5). Along with this, a left kidney PCS tumor was found measuring 12-20-16 mm, accumulating contrast agent and not extending beyond the outer contour of the renal pelvis (Fig. 6).

Dynamic renal scintigraphy revealed nonfunctioning right kidney. Bone scintigraphy and CT chest scan did not detect secondary lesions.

In view of the renal pelvis tumor, which probably caused the repeated episodes of total gross hematuria, the primary treatment modality for this patient was surgical removal of the tumor.

Taking into account the co-existing PCS tumor and renal stones of the only functioning left kidney with impending risk for postrenal anuria, it was decided to perform simultaneous percutaneous nephrolithotripsy and laser removal of the PCS tumor of the left kidney.



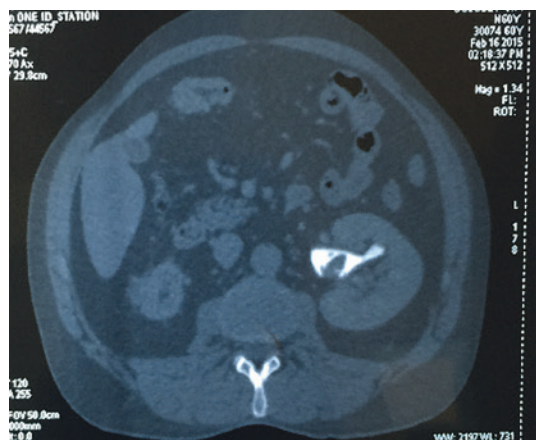


Fig. 6. MSC tomography image of patient G. showing patient tumor of the left kidney pelvis in the sagittal (left) and axial (right) images

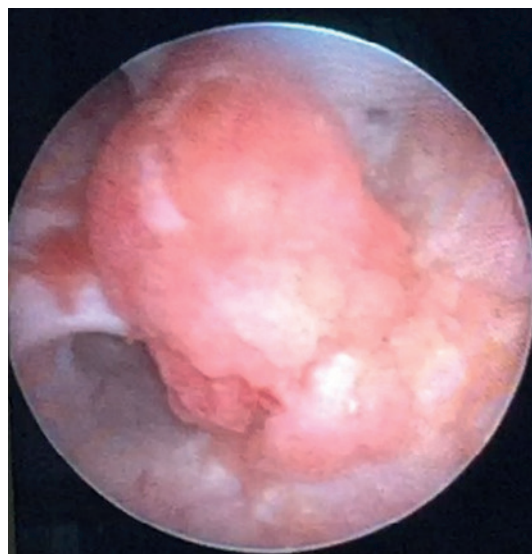


Fig. 7. Pyeloscopy showing the tumor of the left renal pelvis



Fig. 8. Intraoperative picture. Resection of the pelvic wall with the tumor using holmium laser

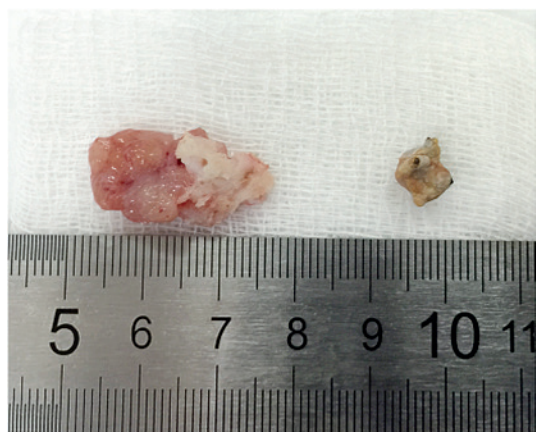


Fig. 9. Macro-specimen of the pelvic tumor with the base and the removed stone fragment



Fig. 10. Pyeloscopy 12 months after surgery. No tumor recurrence

On 04.03.2015 the patient underwent a left-sided cystoscopy, ureteropyeloscopy which detected none evidence of pathologic lesions in the bladder and ureter. In the renal pelvis, in the area of the two merging upper calyces, a villous tumor up to 2 cm (Fig. 7) was detected. Around this tumor, there were multiple small villous formations measuring from 1 mm to 5 mm.

To prevent the tumor spreading along the ureter into the bladder, an occlusive balloon catheter was placed into the UPJ. With the patient in prone position, ultrasound-guided puncture of the lower posterior calyx of the left kidney was carried out. A guidewire was advanced in the PCS. Nephrostomy tract was dilated using an Amplatz dilator. A 26-F Amplatz sheath was placed in the renal pelvis. At nephroscopy, the tumor was visualized. The nephroscope was replaced with 24F Laser Resectoscope. Using Lumenis Versu Pulse Holmium laser (0.8 J, 10 Hz), en-bloc resection of pelvic tumor was carried out (Fig. 8).

Thereafter, a laser ablation of small tumorous formations located around the primary tumor was performed. The tumor was extracted en bloc using forceps through the lumen of the Amplatz sheath. Subsequently, a yellowy-brown stone with uneven surface sized up to 1 cm was

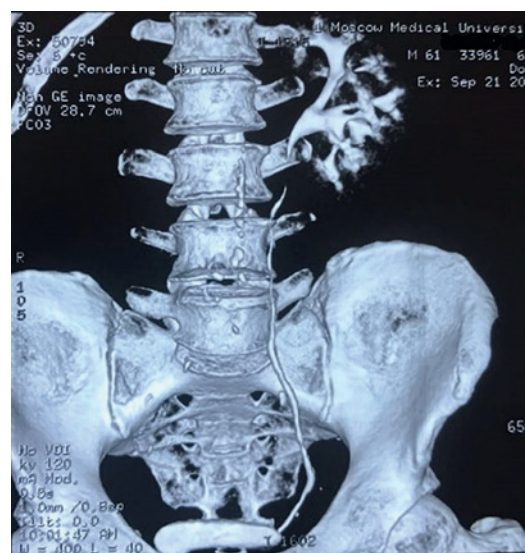


Fig. 11. MSC tomography image obtained 18 months after surgery. No evidence of UUT tumor recurrence

seen at the bottom of the lower calyx. The stone was then fragmented by applying laser and the fragments were removed with forceps (Fig. 9).

Multiple small brown stones with smooth surface measuring from 1 to 3 mm were washed out from lower calyces. The control fluoroscopy and endoscopy did not detect other stones in the PCS. A nephrostomy drainage was placed in the renal pelvis. To reduce the risk of tumor recurrence, 20 mg of mitomycin C was instilled in the left PCS in postoperative period; no side effects occurred. The postoperative period was uneventful. Histological report: papillary high-grade urothelial carcinoma invading the submucosal layer. No invasion of muscle layer was detected. Postoperatively, the patient was given repeat instillations of mitomycin C via the nephrostomy tube 20 mg once per week for 4 weeks.

On 02.04.2015 the nephrostomy tube was removed. Follow-up examinations were conducted at 1, 3, 6, 9, 12, 18 months after surgery (cystoscopy, left ureteropyeloscopy with a biopsy, MSCT); no evidence of tumor recurrence was found, no stones were detected (Fig. 10, 11).

Conclusion Currently, radical nephroureterectomy with bladder cuff excision is a primary treatment option for patients with tumors of the upper urinary tract. Technological advances in percutaneous endoscopic surgery of the UUT have allowed for effective removal of PCS and ureter tumors. The absolute indications for such organ-sparing interventions are a solitary or the only functioning kidney and chronic renal failure. Endoscopic excision of the renal pelvic wall with the tumor within healthy tissue, including by holmium laser, with tumor stage not exceeding T1 and followed by trans-fistula chemotherapy can be regarded as an effective treatment for patients with PCS tumors.

REFERENCES

1. Oosterlinck W., Solsona E., van der Meijden A.P. et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol.* 2004;46(2):147–154.
2. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. et al. EAU guidelines on

- non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2008;54(2):303–314.
3. Stewart G.D., Bariat S.V., Grigor K.M. et al. A comparison of the pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *BJU Int* 2005;95(6):791–793.
4. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G et al. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(12):1545–1552.
5. Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O et al. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Mod Pathol* 2006;19(4):494–503.
6. Hall M.C., Womack S., Sagalowsky A.I. et al. Prognostic factors, recurrence and survival in transitional cell carcinoma of upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998;52:594–601.
7. Komyakov B.K., Idrisov Sh.N., Novikov A.I. i dr. Treatment of epithelial tumors of the upper urinary tracts. *Urologiia.* 2004;4: 12–16.
8. Oosterlinck W., Solsona E., Van der Meijden A.P. et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol.* 2004;46:147–154.
9. Argyropoulos A.N., Tolley D.A. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: current treatment overview of minimally invasive approach. *BJU Int.* 2007;99:982–987.
10. Zigeuner R., Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: Surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol.* 2008;53:720–731.
11. Lopatkin N.A., Martov A.G., Ergakov D.V. Endoscopic diagnosis and treatment of papillary tumors of the upper urinary tract. *Urologiia.* 2001;36:46–51.
12. Shalhav A.L., Portis A.J., Mc Dougall E.M. et al. Laparoscopic nephroureterectomy. A new standard for the surgical management of upper tract transitional cell cancer. *Urol Clin North Am.* 2000;27:761–773.
13. Simone G., Papalia R., Guaglianone S., Ferriero M. et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomized prospective study. *Eur Urol.* 2009;56:520–526.
14. Roupret M., Traxer O., Tligui M. et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol.* 2007;51:709–714.
15. Irwin B.H., Berger A.K., Brandina R. et al. Complex percutaneous resections of upper tract urothelial carcinoma. *J Endourol.* 2010;24:367–370.
16. Zigeuner R., Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper

urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol.* 2008;53(4):720–731.

17. Brown G.A., Busby J.E., Wood C.G. *et al.* Nephroureterectomy for treating upper urinary tract transitional cell carcinoma: Time to change the treatment paradigm? *BJU Int.* 2006;98(6):1176–1180.
18. Bagley D.H., Grasso M. 3rd. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol.* 2010;28(2):143–149.
19. Rouprêt M., Wallerand H., Traxer O. *et al.* Checkup and management of upper urinary tract tumours in 2010: An update from the committee of cancer from the French National Association of Urology. *Prog Urol.* 2010;20(4):260–271.
20. Goodman T.M. Ureteroscopy with rigid instruments in the management of distal ureteral disease. *J Urol.* 1984;132:250–253.
21. Smith A.K., Matin S.F., Jarrett T.W. *Wein: Campbell-Walsh Urology*, 11th ed., Chapter 58/Urothelial Tumors of the Upper Urinary Tract and Ureter. Elsevier 2013.
22. Tomera K.M., Leary F.J., Kinke H. Pyeloscopy in urothelial tumors. *J Urol.* 1982;127:1088–1089.
23. Goel M.C., Mahendra V., Roberts J.G. Percutaneous management of renal pelvic urothelial tumors: long-term followup. *J Urol.* 2003;169:925–929.
24. Clark P.E., Stroom S.B., Geisinger M.A. 13-year experience with percutaneous management of upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 1999;161:772–776.
25. Fang, D. *et al.* Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int.* 2013; 91:291.
26. Rastinehad A.R., Ost M.C., VanderBrink B.A. *et al.* A 20-year experience with percutaneous resection of upper tract transitional carcinoma: Is there an oncologic benefit with adjuvant bacillus CalmetteGuerin therapy? *Urology.* 2009;73:27–31.
27. Terakawa T., Miyake H., Muramaki M. *et al.* Risk factors for intravesical recurrence after surgical management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2008 ;71(1): 123–127.
28. Raman J.D., Ng C.K., Boorjian S.A. *et al.* Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: predictive factors and pathology. *BJU Int* 2005;96(7):1031–1035.
29. Azémar M.D., Comperat E., Richard F., Cussenot O., Rouprêt M. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: Frequency, risk factors, and surveillance. *Urol*

Oncol. 2011;29(2):130–136.

30. Cornu J.N., Rouprêt M., Carpentier X., Geavlete B., de Medina S.G., Cussenot O., Traxer O. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol.* 2010;28:151.

Received 04.09.16

Accepted 08.11.16

Authors' information:

Akopyan G.N. — PhD, Associate Professor at the Department of Urology, I.M. Sechenov First MSMU; e-mail: docgagik@mail.ru

Alyayev Yu.G. — Corr.-Member of the RAS, Dr.Med.Sci., Professor, Head of Department of Urology, I.M. Sechenov First MSMU, Director of the Urology Clinic, I.M. Sechenov First MSMU; e-mail: ugalyayev@mail.ru

Vinarov A.Z. — Dr.Med.Sci., Professor at the Department of Urology, I.M. Sechenov First MSMU; e-mail: avinarov@mail.ru

Rapoport L.M. — Dr.Med.Sci., Professor at the Department of Urology, I.M. Sechenov First MSMU; e-mail: leonidrapoport@yandex.ru

Gazimiev M.A. — Dr.Med.Sci., Professor at the Department of Urology, I.M. Sechenov First MSMU; e-mail: gazimiev@yandex.ru

Tsarichenko D.G. — Dr.Med.Sci., Professor at the Department of Urology, I.M. Sechenov First MSMU; e-mail: tsarichenkodg@yandex.ru

Shpot' E.V. — PhD, Associate Professor at the Department of Urology, I.M. Sechenov First MSMU; e-mail: shpot@inbox.ru

Sorokin N.I. — Dr.Med.Sci., Head of the Department of Oncologic Urology, Urology Clinic, I.M. Sechenov First MSMU; e-mail: nisorokin@mail.ru

Dymov A.M. — PhD, Physician at the Department of Oncologic Urology, Urology Clinic, I.M. Sechenov First MSMU; e-mail: alimdv@mail.ru

Pshikhachev A.M. — PhD, Physician at the Department of Oncologic Urology, Urology Clinic, I.M. Sechenov First MSMU; e-mail: pshich@yandex.ru

Lekarev V.Yu. — Resident at the Department of Urology, I.M. Sechenov First MSMU; e-mail: lekarev_bat@mail.ru

Akopyan G.S. — PhD Student at the Department of Urology, I.M. Sechenov First MSMU; e-mail: g.s.akopyan@gmail.com

KIDNEY TUMOR IN UROLITHIASIS PATIENTS: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Research Institute of Urology and Human Reproductive Health, Moscow

Corresponding author: A.M. Pshikhachev – PhD, Urologist; e-mail: pshich@yandex.ru

Along with an increase in the worldwide prevalence of renal tumors and urolithiasis, recently there has been a clear tendency for co-occurrence of the two diseases. An analysis of the literature has revealed several unresolved issues, including the identification of the causal link between the two diseases and determination of rational therapies for their combination, which necessitates a careful investigation of the problem.

Keywords: renal cancer, renal cell carcinoma, kidney tumor, kidney stone disease, kidney stone, urolithiasis

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Pshikhachev A.M., Alyaev Yu.G. Kidney tumor in urolithiasis patients: the current state of the problem. Urologia. 2016;6:00–00 (in Russian)

Over the past several decades, there has been a clear trend towards a steady increase in the number of patients with genitourinary diseases. This trend is most likely attributable to a true increase in incidence, increased detection due to the accessible use of innovative diagnostics and to population ageing in parallel with growing life expectancy in the majority of developed and developing countries. Renal cell carcinoma (RCC) accounts for about 2–3% of all cancers and approximately 90% of all kidney cancers.

The ratio of men to women for RCC is estimated to be about 1.5:1 and incidence rates increase consistently with age, before plateauing around the age of 60–75 years [1, 2]. Globally, about 270 000 cases of RCC are diagnosed yearly and 116 000 people die from the disease. In the US, fifty-eight thousand new RCC cases were reported in 2010, and about thirteen thousand patients died from the disease in the same year [3]. In Europe, about 84.4 thousand new cases of RCC were registered in 2012 and the estimated number of RCC-related deaths was 34.7 thousand [4]. The estimated RCC incidences per 100 000 Europeans are 14.5 for males and 6.9 for females. Thus, at least 20 to 40% of patients with newly diagnosed RCC die from the disease [3].

In Russia, 19 657 new cases of kidney tumor (KT) were diagnosed in 2011. There has been a 31.81% increase in incidence from 2000 to 2011 with an annual growth rate of 2.71% [5]. Over the last 20 years, worldwide incidence has been increasing by about 2% yearly [6]. At the same time, the mortality rates for RCC have a tendency to a constant decline [3]. This may be attributed to earlier, often an incidental diagnosis of small tumors with imaging tests. Owing to reduced mortality, there was an increase in 5-year survival rate after RCC treatment [7].

Urolithiasis remains the most common urologic disease. Several population-based studies have shown that the worldwide prevalence of urolithiasis ranges from 3.5 to 9.6% [8]. The lifetime risk of urolithiasis varies from 1% to 5% in Asia, 5% to 9% in Europe, 10% to 15% in the USA and 20% to 25% in the middle-east; lowest prevalence is reported from Greenland and Japan [9]. In 2012, according to official statistical estimates, urolithiasis incidence rate in Russia was 550.5 per 100

thousand population, while the absolute number of registered urolithiasis patients amounted to 787 555 [10].

Urolithiasis accounted for about 40% of all urologic diseases [11]. At the same time, the incidence of urolithiasis in recent years has been steadily growing. According to the National Health and Nutrition Examination Survey, in the United States in 2012 the prevalence of urolithiasis was 10.6% among men and 7.1% among women compared with 6.3 and 4.1% respectively in 1994 [12]. In Russia, the number of urolithiasis cases in 2012 was 25.1% greater than in 2002 [10].

Along with the increasing number of patients with urolithiasis and KT, recently there has been a clear tendency for co-occurrence of the two diseases [13]. According to different authors, urolithiasis is found in 0.9–11.1% of KT patients [13–17]. The data regarding a causal relationship between urolithiasis and KT are conflicting. Several researchers have reported an increased risk of KT in urolithiasis patients [18–20], but others have found no link between urolithiasis and the KT risk [21]. To evaluate the association between a history of kidney stones and kidney cancer, a meta-analysis including 7 studies with a total of 62 925 patients with a history of urolithiasis was performed in 2014 [22].

There was a statistically significant association between urolithiasis and RCC with a 1.76 relative risk of RCC in patients with a history of urolithiasis. Besides, subgroup analysis found that the history of urolithiasis was associated with increased RCC risk only in males, but not in females (10.6 vs. 7.1%, respectively). The most likely cause of the increased RCC risk in patients with kidney stones is a stone-induced infectious-inflammatory process. Some suggest that kidney stones may cause changes in the local environment due to chronic inflammation and infection, which subsequently leads to cell proliferation and development of urothelial malignant tumors [21, 23]. Inflammatory cells secrete cytokines and chemokines in response to chronic recurrent infectious-inflammatory process that subsequently contribute to the growth of tumor cells and progression of malignancies. Despite the strengths of this meta-analysis, most studies lacked information regarding potential confounding factors, such as family history of kidney cancer, cigarette smoking,

body mass index, dietary and occupational exposures, all of which may have contributed to developing kidney cancer [18]. Also, there was no analysis of the treatment of these patients. Therefore, at best this meta-analysis can show an association but not a causal relationship between urolithiasis and the RCC [22].

However, early diagnosis of the combination of the two diseases is of great practical importance, since it determines the choice of treatment. Asymptomatic concomitant disease of the ipsilateral or contralateral kidney has been often undiagnosed as a clinician's attention is focused on a disease with active clinical manifestations. Late diagnosis of a concomitant asymptomatic disease can lead to postoperative urolithiasis complications or the tumor progression, which could limit the choice of surgical treatment and worsen the prognosis. A great variety of these diseases combinations and the absence of clear recommendations for their treatment complicate determining an effective treatment strategy for each individual patient, which is extremely important, since complications associated with concomitant disease can occur at any time after surgery for the disease, even asymptomatic prior to surgery. Taking into account the possible complications that worsen the prognosis for the patient, it is important to determine the type and sequence of interventions [13].

The analysis of the literature and our own observations revealed many unresolved issues of diagnosing and treating patients with a combination of KT and urolithiasis. The majority of publications on the issue is reduced to describing individual clinical observations [24–26]. One of the latest and most comprehensive is the work of J.G. Alyaev and Z.G. Grigoryan [13] analyzing 30-year experience in managing patients with KT and urolithiasis, determined a basic set of diagnostic procedures and developed optimal at that time treatment strategies. However, the achievements in surgery and urology, and technological advances in surgical interventions contributed to development and introduction of effective minimally invasive surgical techniques to treat urologic diseases.

Approaches to surgical access and "gold" standards for managing many pathological conditions in urology have been reviewed, and the use of minimally invasive techniques in parallel with improved anesthetic management has allowed expanding the indications to treat more patients. Rapid medical-technological advances of the past decade, the introduction of new and continuous improvement of existing arsenal of diagnostic and therapeutic devices and methods, including computer 3D-modeling of the pathological process, endovideosurgical and robot-assisted techniques, endoscopic and laser technologies, preference for minimally invasive techniques forced to reconsider management strategies in many urologic diseases, including the combination of KT and urolithiasis.

Appropriateness of the organ-sparing surgery is the primary issue to discuss when determining the management strategy in patients with coexistent KT and urolithiasis. Currently, indications for partial nephrectomy for cancer are being extended [27]. Numerous studies have shown that oncologic outcomes of partial nephrectomy and tumor enucleation for renal cancer are similar to that of radical nephrectomy [28, 29]. This has made partial nephrectomy appropriate not only for the absolute (bilateral renal cancer, cancer of a solitary kidney, cancer of a solitary kidney with renal

failure) and relative indications (kidney cancer with contralateral kidney disease and mild renal failure), but also for selective (elective) indications—renal cancer with a healthy contralateral kidney [30].

It is known that rendering the patient stone free does not result in cure of urolithiasis, meaning a threat of new stone formation with various complications and progressive course of chronic pyelonephritis and chronic kidney disease. There are reports of recurrent stone formation in a solitary kidney after the removal of the contralateral kidney due to the tumor. Besides, evaluating the remaining kidney must be carried out taking into account the long-existing comorbidities, leading to structural changes (arteriolo- and nephrosclerosis) in both the diseased kidney, and the opposite one [13].

Thus, the appropriate treatment option for KT in an urolithiasis patient is organ-sparing surgery. Once the technical feasibility of organ-sparing surgery and rendering the patient stone free is established and contraindications are excluded, some difficult issues arise. Should the management be single-staged or step-wise? What access and which method to use for the most effective and safe treatment? With stepwise management, what should be the sequence of the operations? What should be time between operations? Which of the two diseases should be treated first, and so on?

Despite its apparent simplicity, the treatment choice for these patients depends on many factors, of which the most important are the following:

- clinical manifestations of diseases (gross hematuria, acute pyelonephritis, renal colic, etc.);
- the type of lesions (unilateral or bilateral);
- location of the tumor and stone in the kidney;
- the size of the tumor and stone;
- the number of tumor nodules;
- the number of stones and their properties (single, multiple, staghorn);
- density and chemical composition of the stone;
- tumor stage;
- presence of obstruction and the structure of the upper urinary tract;
- renal function;
- patient age;
- concomitant chronic diseases;
- technical equipment and the skills of the surgical team in performing a specific technique;
- the surgeon's preferences;
- the patient's wishes, etc.

Even after a detailed analysis of all the aforementioned factors and selecting the optimal treatment strategy, the latter can be changed during operation. In determining surgical treatment option for patients with KT with concurrent urolithiasis, one often face a choice between a single-stage, but potentially more risky surgery, and stepwise approach, which is safer, but requires additional hospital admissions and repeat anesthesia. Often, the choice falls on the safest treatment option. Thus, the analysis of the literature and our own observations revealed many unresolved issues of diagnosing and treating patients with a combination of KT and urolithiasis, pointing to the need for further study of this problem.

REFERENCES

1. Lipworth L., R.E. Tarone, J.K. McLaughlin. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006;176(6 Pt 1):2353–2258.

2. Chow W.H., Devesa S.S. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J.* 2008;14(5):288–301.
3. Ljungberg B., Campbell S.C., Choi H.Y., Jacqmin D., Lee J.E., Weikert S., Kiemeny L.A. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(4):615–621.
4. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W., Comber H., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374–1403.
5. Chissov V.I., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality). M.: FGBU «MNIIOI im. P. A. Gertsena» Minzdrava Rossii. 2011. p. 289.
6. Cho E., H.O. Adami, P. Lindblad. Epidemiology of renal cell cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(4):651–665.
7. Mason R.J., Abdolell M., Trottier G., Pringle C., Lawen J.G., Bell D.G., Jewett M.A., Klotz L., Rendon R.A. Growth kinetics of renal masses: analysis of a prospective cohort of patients undergoing active surveillance. *Eur Urol.* 2011;59(5):863–867.
8. Curhan G.C. Epidemiology of stone disease. *Urol Clin North Am.* 2007;34(3):287–293.
9. Najeeb Q., Masood I., Bhaskar N., Kaur H., Singh J., Pandey R., Sodhi K.S., Prasad S., Ishaq S., Mahajan R. Effect of BMI and urinary pH on urolithiasis and its composition. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013;24(1):60–66.
10. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analysis of urological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002–2012). *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2014;(2):4–12.
11. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analysis of the urological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002–2012) according to the official statistics. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2010;(1):4–11.
12. Scales C.D. et al. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012;62(1):160–165.
13. Alyaev Yu.G., Grigoryan Z.G., Krapivin A.A. Kidney tumors in combination with urolithiasis. A Monograph. M: Klinika urologii MMA im. I.M. Sechenova. 2005. p. 224.
14. Trapeznikova M.F., Dutov V.V., Urenkov S.B. The treatment of patients with kidney tumors with concomitant kidney stones. *Urologiya i nefrologiya.* 1995;6:18–22.
15. Gazymov M.M., Volkov A.N., Gazymova D.M. Renal cancer under the guise of urolithiasis. *Plenum Vserossiiskogo obshchestva urologov.* Kemerovo. 1995. P. 59.
16. Kaprin A.D., Anan'ev A.P., Ivanenko K.V. Features of treating patients with kidney stones and concomitant renal cancer. *Materialy konferentsii «Perspektivnye napravleniya diagnostiki i lecheniya raka pochki» (Moskva, 3–4 dekabrya 2003 g.).* M., 2003. p. 57–58.
17. Alyaev Yu.G., Amosov A.V., Grigoryan V.A., Grigoryan Z.G., Abdusalomov A.F. Giant tumor of the kidney and contralateral ureteral stone. *Meditsinskii zhurnal «SonoAce-Ultrasound».* 2002;10.
18. Chung S.D., Liu S.P., Lin H.C. A population-based study on the association between urinary calculi and kidney cancer. *Can Urol Assoc J.* 2013;7(11–12):E716–721.
19. Maclure M., Willett W. A case-control study of diet and risk of renal adenocarcinoma. *Epidemiology.* 1990;1(6):430–440.
20. McCredie M., Stewart J.H. Risk factors for kidney cancer in New South Wales, Australia. II. Urologic disease, hypertension, obesity, and hormonal factors. *Cancer Causes Control.* 1992;3(4):323–331.
21. Chow W.H., Lindblad P., Gridley G., Nyrén O., McLaughlin J.K., Linet M.S., Pennello G.A., Adami H.O., Fraumeni J.F. Jr. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(19):1453–1457.
22. Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., O'Corragain O.A., Edmonds P.J., Ungprasert P., Kittanamongkolchai W., Erickson S.B. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2015;108(3):205–212.
23. Li W.M., Chou Y.H., Li C.C., Liu C.C., Huang S.P., Wu W.J., Chen C.W., Su C.Y., Lee M.H., Wei Y.C., Huang C.H. Association of body mass index and urine pH in patients with urolithiasis. *Urol Res.* 2009;37(4):193–196.
24. Volavsek M., Strojjan-Flezar M., Mikuz G. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney in a patient with nephrolithiasis and polycystic kidney disease: a case report. *Diagn Pathol.* 2013;8:108.
25. Manzanilla-García H.A., Lira-Dale A., Rosas-Nava E., Almanza-González M.S. Nephron-sparing surgery for clear cell carcinoma in a solitary functional kidney. Case report and literature review. *Cir Cir.* 2011;79(2):196–201.
26. Hashimoto K., Tsuji H., Hanai T., Katoh Y., Iguchi M. A case of renal cell carcinoma in a nonfunctioning kidney caused by staghorn calculus. *Hinyokika Kyo.* 1998;44(2):93–95.
27. Alyaev Yu.G., Krapivin A.A. Renal cancer resection. M., «Meditsina», 2001. P. 224.
28. Laryngakis N.A., Guzzo T.J. Tumor enucleation for small renal masses. *Curr Opin Urol.* 2012;22(5):365–371.
29. Minervini A., Ficarra V., Rocco F., Antonelli A., Bertini R., Carmignani G., Cosciani Cunico S., Fontana D., Longo N., Martorana G., Mirone V., Morgia G., Novara G., Roscigno M., Schiavina R., Serni S., Simeone C., Simonato A., Siracusano S., Volpe A., Zattoni F., Zucchi A., Carini M. SATURN Project-LUNA Foundation. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *J Urol.* 2011;185(5):1604–1610.
30. Alyaev Yu.G., Krapivin A.A. Kidney tumors. *Manual of Nephrology* (2nd ed.). M., Meditsina, 2000. P. 525–533.

Received 01.09.16
Accepted 08.11.16

Authors' Information:

Pshikhachev A.M. — PhD, Doctorant at the Research Institute for Urology and Human Reproductive Health, I.M. Sechenov First MSU; e-mail: pshich@yandex.ru

Alyaev Yu.G. — Corr.-Member of the RAS, Dr.Med.Sci., Prof., Director of Clinic and Head of Department of Urology, I.M. Sechenov First MSU

V.N. Pavlov, A.M. Pushkaryev, R.I. Safiullin, A.A. Kazikhinurov, Ya.V. Kondratenko, A.V. Alexeyev

EXPERIENCE WITH RADICAL SURGERY FOR MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER IN PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE

Bashkir State Medical University, Department of Urology with the course of APE (Head of the Department – Dr.Med.Sci., corr.-member of RAS, V.N. Pavlov), Minzdrav of Russia, Ufa

Corresponding author: Ya.V. Kondratenko – PhD, Urologist at the G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital; e-mail: yakov.kondratenko@gmail.com

The article outlines the experience with radical surgical treatment of muscle-invasive bladder cancer in two patients with dialysis-dependent end-stage chronic kidney disease. The authors describe diagnosis and surgical technique in this category of patients.

Keywords: bladder cancer, cystectomy, chronic kidney disease, hemodialysis, laparoscopic nephroureterectomy, anterior pelvic exenteration

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Pavlov V.N., Pushkaryev A.M., Safiullin R.I., Kazikhinurov A.A., Kondratenko Ya.V., Alexeyev A.V. Experience with radical surgery for muscle-invasive bladder cancer in patients with end-stage chronic kidney disease. Urologia. 2016;6:00–00 (in Russian)

Bladder cancer (BC) accounted for 2.6% of all new cases of malignant neoplasms in Russia in 2014. The incidence rate for BC among men (4.40%) was significantly higher than among women (1.11%) [1]. A radical cystectomy is the “gold” standard treatment for muscle-invasive BC [2, 3].

Patients on hemodialysis with end-stage chronic kidney disease (CKD), including patients with removed non-functioning kidney are at risk of developing urothelial bladder cancer. As a rule, the patients are diagnosed as having a late-stage urothelial bladder cancer at the first presentation due to the absence of such specific complaints as dysuria, gross hematuria, etc. In addition, due to decreased or absent renal function, men usually undergo simultaneous radical cystectomy, bilateral nephroureterectomy and uretrectomy and women – bilateral nephroureterectomy combined with anterior pelvic exenteration and uretrectomy [4, 5]. These patients are at high risk of bleeding, requiring meticulous intraoperative hemostasis and postoperative monitoring.

Here we present our clinical experience.

Patient B. 68 y/o. The diagnosis: bladder cancer T3bN0M0. Chronic kidney disease stage V. The patient has been on chronic hemodialysis since 2015.

He was admitted to the Urology Department of G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital with a month history of intermittent blood droplets coming from the urethral opening.

He had a history of undergoing radical nephrectomy for a right-side clear-cell renal cell carcinoma (clear-cell RCC) in 2011, and a left-sided radical nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the renal pelvis in 2015. Since September 2015 he has been on hemodialysis.

Complete blood count: RBC $2.75 \times 10^{12}/L$, hemoglobin 103 g/L, platelets $348 \times 10^9/L$, WBC $6.7 \times 10^9/L$, band neutrophils 1%, segmented leukocyte 55%, eosinophils 4%, monocytes 7% lymphocytes 33%, ESR 25 mm/h. Blood chemistry tests: total protein 67.4 g/L, urea 12.3 mmol/L, creatinine 720.2 mmol/L, glucose 5.37 mmol/L, total bilirubin 17.9 mmol/L. Coagulation: aPTT 1.41, prothrombin Quick's test 109%, INR 1.0, fibrinogen 3.4 g/L

Transrectal ultrasonography: an irregular soft tissue structure fills almost the entire bladder lumen. The color Doppler mapping mode shows active mixed blood flow (tumor). External borders of the bladder in the area of Lieutaud's triangle are not differentiated. The prostate gland size is $51 \times 44 \times 51$ mm, the prostate volume is 57.2 cm³. The prostate capsule margin is irregular and clear, can be traced throughout its length. The prostate tissue is of mixed echogenicity with diffusely heterogeneous structure. Hyperplastic nodules in the transition zone sized 17 mm on the right and 21 mm on the left. Hyperplasia of the zones of periurethral glands up to 22×20 mm. There are multiple calcifications along the prostatic urethra and around the nodules. The seminal vesicles are of normal size, symmetrical, the structure is not changed.

Chest X-ray was unremarkable.

Bone scintigraphy revealed no focal accumulation of the tracer.

Magnetic resonance imaging of the pelvic organs: almost entire lumen of the bladder is filled with mass having irregular contours, with exophytic and endophytic growth and signs of the bladder wall invasion (in some areas to $\frac{1}{2}$ of bladder wall thickness and in others through the entire depth of the bladder wall). The orifice of the right ureter is infiltrated, with the spread to the prostate gland. The invasion of the base of the seminal vesicles cannot be ruled out. Lymph nodes are not enlarged (*Fig. 1, 2*).

The patient underwent cystoscopy, transurethral resection (biopsy) of the bladder. Histological report: moderately differentiated urothelial bladder cancer with invasion into the deep muscle layer.

The day before the surgery hemodialysis session was performed. Operation: lower median laparotomy, radical cystoprostatectomy with uretrectomy (*Figure 3*). The blood loss volume was 800 ml, operative time was 1 hour 45 minutes.

Histological report: moderately differentiated urothelial carcinoma G2 with invasion of muscle layer and growing into the perivesical cellular tissue. Benign prostatic hyperplasia with chronic calculous prostatitis. The

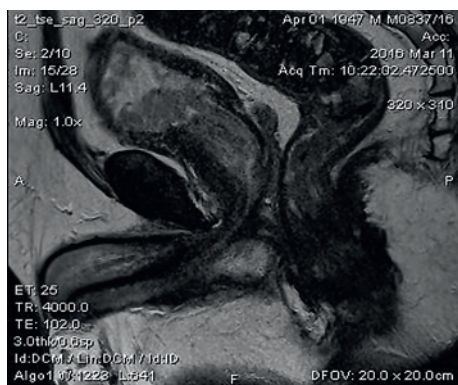


Fig. 1. Pelvic MRI of patient B. (sagittal plane)

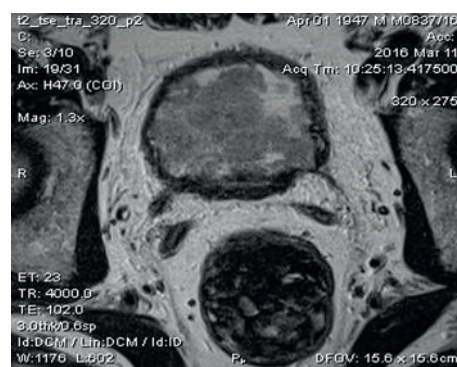


Fig. 2. Pelvic MRI of patient B. (axial plane)

urethra – fibrosis, there is ingrowth of urothelial cancer. No lymph node metastases were found.

The postoperative period was uneventful. Twenty-four hours after the operation hemodialysis was carried out. Nitrogenous wastes, potassium, coagulation remained at the preoperative levels. The patient received a standard postoperative therapy. The drains were removed on the 2nd day. On the 4th day the patient was transferred to the dialysis department and was discharged on the 8th postoperative day in a stable condition.

Patient B. 68 y/o. The diagnosis: bladder cancer T3bN0M0. Chronic pyelonephritis with nephrosclerosis of the right solitary kidney. Chronic kidney disease stage V. The patient has been on chronic hemodialysis since 2010.

She was admitted to the Urology Department of G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital with a 6 month history of intermittent gross hematuria.

Her past medical history was remarkable for left-sided nephrectomy for pyonephrosis in 2010, she has been on chronic hemodialysis since October 2010; residual diuresis was less than 50 ml per day.

Complete blood count: RBC $3.62 \times 10^{12}/L$, hemoglobin 111 g/L, platelets $194 \times 10^9/L$, WBC $9.5 \times 10^9/L$, ESR 43 mm/h, band neutrophils 4%, segmented leukocyte 61%, eosinophils 4%, monocytes 9% lymphocytes 22%. Blood chemistry tests: total protein 69.2 g/L, urea 15.2 mmol/L, creatinine 603.8 mmol/L, glucose 5.01 mmol/L, total bilirubin 14.7 mmol/L. Coagulation: aPTT 0.771, prothrombin Quick's test 107%, INR 0.93, fibrinogen 4.3 g/L

Renal ultrasound: The right kidney measures 99×37 mm, usual location, indistinct and uneven contours, parenchymal thinning to 5 mm, increased renal parenchymal echogenicity, diffusely heterogeneous structure. The excretory system: calyces measure up to 8 mm, pelvis is not expanded. The left kidney is absent, renal bed unremarkable.

Chest X-ray was unremarkable.

Bone scintigraphy revealed no focal accumulation of the tracer.

Magnetic resonance imaging of the pelvic organs: the urinary bladder is partially filled, at the posterior wall 2 pathological masses sized 3.5×1.6 and 1.8×1.3 cm can be seen, penetrating all layers of the bladder wall and invading perivesical adipose tissue. One of the masses is located in the orifice of the right ureter. No signs of lymphadenopathy (Fig. 4, 5).

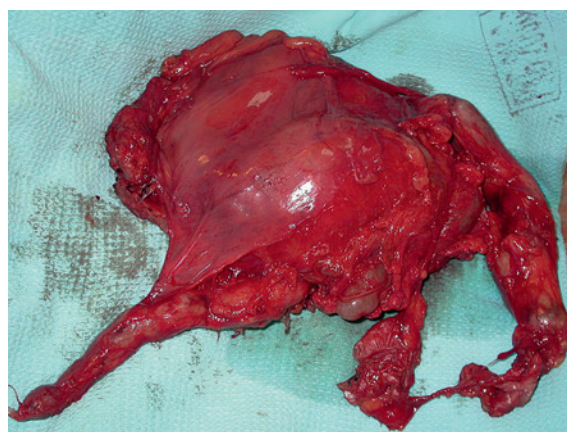


Fig. 3. Macrospecimen of the resected complex of organs of patient B. (the stump of the ureter, urinary bladder, prostate, urethra)

The patient underwent cystoscopy, transurethral resection (biopsy) of the bladder. **Histological report:** moderately differentiated transitional cell bladder cancer with invasion into the deep muscle layer.

The day before the surgery hemodialysis session was performed. Operation: laparoscopic right nephroureterectomy, anterior pelvic exenteration. The right kidney with the ureter, the stump of the left ureter, the bladder, the uterus with appendages removed through the vagina en masse (Fig. 6). The blood loss was 100 ml, operative time – 3 hours 15 minutes.

Histological report: infiltrative urothelial bladder cancer G2 with invasion into the deep muscle layer and perivesical cellular tissue. There is no invasion in the stump of the ureter. Tubulointerstitial nephritis with dysplasia of the renal pelvis mucosa. Uterus: cystic atrophy of endometrium. Adenomyosis. Ovarian endometriosis. Chronic bilateral salpingitis. No lymph node invasion was found.

The postoperative period was uneventful. Twenty-four hours after the operation hemodialysis was carried out. Nitrogenous wastes, potassium, coagulation remained at the preoperative levels. The patient received a standard postoperative therapy. On the 2nd day the drains were removed, and the patient was transferred to the dialysis department. She was discharged on the 4th postoperative day in a stable condition.

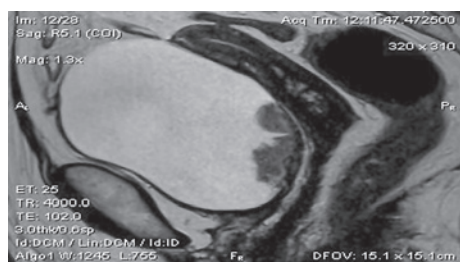


Fig. 4. Pelvic MRI of patient K. (sagittal plane)

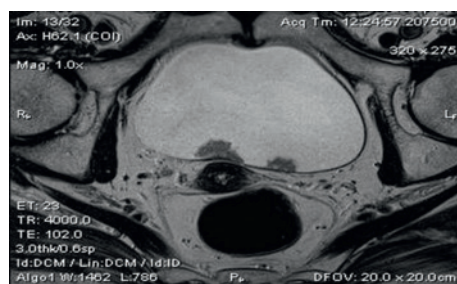


Fig. 5. Pelvic MRI of patient K. (axial plane)

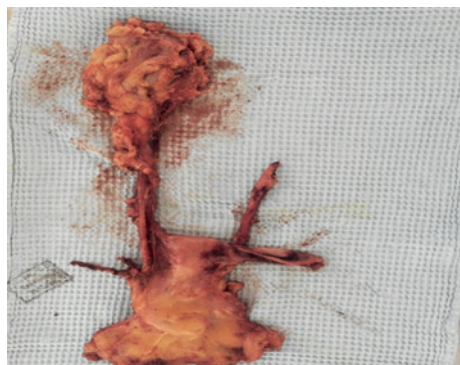


Fig. 6. Macrospecimen of the resected complex of organs of patient K.

Conclusion Long asymptomatic course of urothelial bladder cancer until late-stage is often observed in patients with end-stage CKD, leading to the need for selecting a radical surgery. This clinical observation of laparoscopic nephroureterectomy with anterior pelvic evisceration shows an alternative to open surgery in dialysis-dependent patients. Laparoscopic surgery is associated with an earlier ambulation and recovery of patients, reducing the time hospital stay.

To evaluate all the effectiveness criteria, including the long-term outcomes of the surgery, the results of treating dialysis-dependent patients with muscle-invasive bladder cancer in other urological centers need to be compared.

REFERENCES

1. Malignant neoplasms in Russia in 2012(morbidity and mortality). Ed. by: A. D. Kaprin, V. V. Starinskiy, G. A. Petrova. M. FGBU

«MNIIO im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTS» Minzdrava Rossii. 2016;250 p.

2. Glybochko P.V., Ponukalin A.N., Mitryaev Yu.I., Galkina N.G. Quality of life and long-term outcomes of radical cystectomy in patients with invasive bladder cancer. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2008;4(3):97–101.
3. Clinical guidelines. Urology. Ed. Lopatkin NA 2nd ed., updated. M.: GEOTAR-Media. 2013;416 p.
4. Ou Y.C., Yang C.R., Yang C.K., Cheng C.L., Hemal A.K. Simultaneous robot-assisted nephroureterectomy and cystectomy in patients with uremia and multifocal urothelial carcinoma. *J Endourol*. 2011;25(6):979–984.
5. Chen I.H., Lin J.T., Tsai J.Y., Wu T., Yu C.C. A modified single mini-incision complete urinary tract exenteration for urothelial carcinoma in dialysis patients. *Biomed Res Int*. 2014;10:642–649.

Received 25.07.16

Accepted 08.11.16

Authors' information:

Pavlov V.N. – Corr.-member of RAS, Dr.Med.Sci., Rector, Head of the Department of Urology with the course of IPE, Bashkir State Medical University of Minzdrav of Russia; e-mail: pavlov@bashgmu.ru

Pushkaryev A.M. – Dr.Med.Sci., Prof. at the Department of Urology with the course of IPE, Bashkir State Medical University of Minzdrav of Russia; Head of the Urology Department, G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital; e-mail: pushkar967@yandex.ru

Safiullin R.I. – Dr.Med.Sci., Prof. at the Department of Urology with the course of IPE, Bashkir State Medical University of Minzdrav of Russia; e-mail: russafiullin@yandex.ru

Kazikhinurov A.A. – Dr.Med.Sci., Prof. at the Department of Urology with the course of IPE, Bashkir State Medical University of Minzdrav of Russia; Urologist at G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital; e-mail: alberturo@mail.ru

Kondratenko Ya.V. – PhD, Urologist at G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital; e-mail: yakov.kondratenko@gmail.com

Alexeyev A.V. – PhD, Associate Professor at the Department of Urology with the course of IPE, Bashkir State Medical University of Minzdrav of Russia; Urologist at G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital; e-mail: alekseevdlt@mail.ru

A.O. Vasilyev, E.A. Prilepskaya, M.V. Kovylyna, A.V. Govorov, A.V. Sadchenko,
A.V. Sidorenkov, D.Yu. Pushkar

CONTEMPORARY MARKERS AND HISTOLOGICAL FEATURES OF PROSTATE CANCER

Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Minzdrav of Russia, Moscow

Corresponding author: A.O. Vasilyev – PhD, Teaching Assistant at the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; e-mail: alexvasilyev@me.com

Increasing prostate cancer incidence rates highlight the importance of more timely diagnosis with the ultimate aim of reducing cancer-specific mortality, while maintaining patients' quality of life. Until recently, digital rectal examination and prostate-specific antigen have been used for diagnosis of prostate cancer. Recent advances in medical technologies and laboratory testing have led to introducing new cancer markers into clinical practice. The most highly demanded of them are the PCA-3, -2proPSA and Prostate Health Index. Despite the wide range of laboratory tests, a prostate biopsy with a subsequent morphological examination of biopsy tissue specimens remains the only way to definitively diagnose prostate cancer.

Keywords: *diagnosis, prostate cancer, prostate specific antigen, pathological examination, biopsy of the prostate*

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Vasilyev A.O., Prilepskaya E.A., Kovylyna M.V., Govorov A.V., Sadchenko A.V., Sidorenkov A.V., Pushkar D.Yu. Contemporary markers and histological features of prostate cancer. Urologiia. 2016;6: 164–166 (in Russian)

Risk factors for prostate cancer (PCa) include age, genetic predisposition and environmental factors. Patients who are diagnosed with early stage prostate cancer may be offered several local curative treatments including radical prostatectomy (RP), external beam radiotherapy, brachytherapy, and various ablative techniques (cryoablation, HIFU-therapy, photodynamic therapy, laser ablation, and others) [1].

Recent advances in nanotechnology, molecular biology and genetics have resulted in discovering new markers of prostate cancer. There has been significant progress in investigating PCA3 (prostate cancer antigen 3), -2ProPSA (an inactive precursor of PSA), TMPRSS2:ERG (fusion protein formed by genetic rearrangement between TMPRSS2 and ERG genes) uPA/uPAR (receptors of urokinase plasminogen activator) PSCA (prostate stem cell antigen), PSP 94 (prostate secretory protein 94), ECPA and ECPA-2 (early prostate cancer antigens), GSTP1 (glutathione-S-transferase P1). The most promising and studied biomarkers of prostate cancer are -2ProPSA determined in serum and PCA3 that can be measured in the urine specimens [2, 3]. However, despite the abundance of new markers, the primary method for PCa diagnosis is still the prostate biopsy.

Prostate-specific antigen

Since 1987, PSA has become the most widely used molecular marker for the diagnosis, management and treatment monitoring of patients with PCa. Prostate specific antigen exists in several isoforms, all of which also have a diagnostic value. Serum PSA exists in a free and bound form (bound PSA). Approximately 5-35% of the total PSA is free PSA [4]. Patients with PCa tend to have lower free/total ratios and measuring percent free PSA may help improve PSA specificity and avoid unnecessary prostate biopsies [5].

Genetic biomarker of prostate cancer PCA3

PCA3 is highly overexpressed in malignant prostate tissue, and the RNA-product of this gene may be detected in the urine and semen. Quantitative analysis of the PCA3 RNA in these body fluids can be used for noninvasive diagnosis of PCa [2, 6]. PCA3 was found to be superior to total and percent-free PSA for detecting PCa. It may be used concurrently with other risk factors for PCa (age, total PSA, DRE, prostate volume, etc.) [7].

Prostate Health Index (PHI) and -2ProPSA

ProPSA is a natural precursor of active PSA which rapidly breaks up and form an active PSA in normal physiological conditions. ProPSA is a protein comprising the amino acids of varying lengths, which may exist in human serum, including -2ProPSA resistant to activating PSA maturation [8]. Of the greatest interest to oncurology is -2ProPSA because this form of ProPSA was found to be most stable in serum.

The Prostate Health Index (PHI) combining total PSA, percent-free PSA and -2proPSA is superior to percent-free PSA alone for prostate cancer detection.

Prostate biopsy

None of the current diagnostic imaging modalities of the PCa shows enough sensitivity, specificity, positive and negative predictive value to be an alternative to the prostate biopsy. A prostate biopsy is the primary method of diagnosis of PCa, enabling timely initiation of adequate treatment. The "gold" standard for diagnosing PCa at repeat biopsy is a saturation biopsy (with transrectal or transperineal access).

Currently, saturation biopsy may be considered in patient [9]:

- with prior negative biopsies but with a persistent suspicion of PCa;
- patients with previous suspicious histological findings such as atypical small acinar proliferation (ASAP) and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN);
- patient candidates for an active surveillance protocol;
- patient candidates for focal therapy.

Histopathologic examination

The overwhelming majority of prostate cancers are acinar adenocarcinomas of the prostate.

Gleason grade is universally used for pathologic scoring the differentiation of acinar adenocarcinoma of the prostate. The Gleason grading system is based on the difference in the architectonic structures of glandular tumors. It uses a scale from 1 to 5, but currently grades 1 and 2 are no longer assigned because the tumor tissue looks and acts like normal tissue. To assess the tumor biopsy, most commonly grades from 3 to 5 are used. The grade is assigned to the 2 areas that make up most of the cancer and then summed up to yield the Gleason score with the percentage of each grade. According to the WHO classification (2016), Gleason pattern 4 comprises either cribriform glands, including the glomeruloid pattern, or poorly formed glands and fused glands.

For Gleason score 7 adenocarcinomas, the 2016 WHO Classification recommends reporting percentage of adenocarcinoma that is pattern grade 4 both in biopsy pathological reports and the in pathological findings after RP. The percentage of Gleason pattern 4 may be crucial when planning future treatment strategies. For example, some patients with Gleason score 3 + 4 = 7 and a low percentage of Gleason pattern 4 may be offered active surveillance. Besides, the 2016 WHO Classification proposed using the recently developed prostate cancer grade grouping with five prognostic grade groups. This modification of Gleason grading is based on an International Society of Urological Pathology (ISUP) meeting in 2014. According to the new PCa grading system, all prostate cancers can be subdivided, histopathologically, into five prognostic categories as follows [10]:

Grade group 1: Gleason score ≤ 6

Grade group 2: Gleason score 3 + 4 = 7

Grade group 3: Gleason score 4 + 3 = 7

Grade group 4: Gleason score 4 + 4 = 8, 3 + 5 = 8, 5 + 3 = 8

Grade group 5: Gleason scores 9–10.

There are several reasons for establishing the new PCa grading system: scores 2–5 are currently no longer assigned; in practice, grade group 1 is now assigned to the lowest score of the 5 groups, instead of the lowest score of 6 on a scale of 2–10. Now patients could be reassured that a grade group 1 tumor on biopsy is the lowest grade tumor possible, which in most cases has a favorable prognosis. Taking into account clinical data, including serum PSA, clinical stage, the percent of cores positive for PCa in prostate needle biopsy specimens, patients with grade group 1 PCa can be followed by active surveillance. The prognostic impact of the five grade groups has been validated in a large multi-institutional study; besides, genomic correlates to the newly proposed grading prognostic groups for prostate cancer have been

reported [11, 12]. The WHO expects that both traditional Gleason grading and the new 2014 ISUP grading will be used in parallel for some time [13, 14].

For years, the transrectal prostate biopsy has been a standard diagnostic approach in managing patients with suspected PCa. Despite the existing diversity of new non-invasive methods for early diagnosis of PCa, total PSA with percent-free PSA, DRE and TRUS, followed by transrectal prostate biopsy are the main methods in urological practice. The most promising biomarkers are PCA3, -2ProPSA and PHI index. Application PCA3 and PHI index can greatly facilitate diagnosis of PCa in everyday practice and can prevent unnecessary prostate biopsies.

The work was supported by the RNF, the agreement number 14-15-01120

REFERENCES

1. *Pushkar D.Y.* Robot-assisted prostatectomy: guidelines for physician. M.: GEOTAR-Media. 2014. 384 p.
2. *Pushkar D.Y., Govorov A.V., Sidorenkov A.V., Prilepskaya E.A., Kovilina M.V.* Early diagnostic of prostate cancer. Guidelines № 19. M.: OOO Publishing house «ABV-press». 2015. 52 p.
3. *Sidorenkov A.V., Govorov A.V., Sadchenko A.V., Pushkar D.Y.* The diagnostic value of [-2]proPSA and PHI (review). *Oncourology*. 2014;4:87–95.
4. *Pushkar D.Y., Govorov A.V.* Prostate cancer markers. *Experimental and clinical urology*. 2011;2:19–21.
5. *Bangma C.N., Kranse R., Blijenberg B.G., Schroder F.H.* The free-to-total serum prostate specific antigen ratio for staging prostatic carcinoma. *J. Urol*. 1997;157:544–547.
6. *Bussemakers M.J., van Bokhoven A., Verhaegh G.W., Smit F.P., Karthaus H.F., Schalken J.A., Debruyne F.M., Ru N., Isaacs W.B.* DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res*. 1999;59(23):5975–5979.
7. *Chun F.K., de la Taille A., van Poppel H., Marberger M., Stenzl A., Mulders P.F., Huland H., Abbou C.C., Stillebroer A.B., van Gils M.P.* Prostate cancer gene 3 (PCA3): Development and internal validation of a novel biopsy nomogram. *Eur. Urol*. 2009;56(4):659–668.
8. *Mikolajczyk S.D., Marker K.M., Millar L.S., Kumar A., Saedi M.S., Payne J.K., Evans C.L., Gasior C.L., Linton H.J., Carpenter P., Rittenhouse H.G.* A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res*. 2001;61:6958–6963.
9. *Maccagnano C., Gallina A., Scattoni V.* Prostate saturation biopsy following a first negative biopsy: state of the art. *Urol. Int*. 2012;89:126–135.
10. *Epstein J.I., Egevad L., Amin M.B., Delahunt B., Srigley J.R., Humphrey P.A.* The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:244–252.
11. *Epstein J.I., Zelefsky M.J., Sjoberg D.D.* A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol*. 2016;69:428–435.
12. *Rubin M.A., Girelli G., Demicheli F.* Genomic correlates to the newly proposed grading prognostic groups for prostate cancer. *Eur Urol*. 2016;69:557–560.
13. *Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.* WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
14. *Humphrey P.A., Moch H., Cubilla A.L., Ulbright R.M., Reuter V.E.* The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs – part B: prostate and bladder tumours. *Eur Urol*. In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>.

Received 04.10.16

Accepted 08.11.16

Authors' information:

Vasilyev A.O. — PhD, Teaching Assistant at the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; e-mail: alexvasilyev@me.com

Prilepskaya E.A. — Teaching Assistant at the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; e-mail: prilepskayae@mail.ru

Kovylyna M.V. — Teaching Assistant at the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; e-mail: dr.kovylyna@gmail.com

Govorov A.V. — PhD, Associate Professor at the Department of

Urology; e-mail: dr.govorov@gmail.com

Sadchenko A.V. — PhD, Urologist at the Consultative and Diagnostic Center, S.I. Spasokukotsky Municipal Clinical Hospital; e-mail: doc.sadchenko@yandex.ru

Sidorenkov A.V. — PhD, Urologist at the Consultative and Diagnostic Center, S.I. Spasokukotsky Municipal Clinical Hospital; e-mail: avsid-v@mail.ru

Pushkar D.Yu. — Corr.-Member of the RAS, Dr.Med.Sci., Prof., Head of the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: pushkardm@mail.ru; e-mail: pushkardm@mail.ru

PROSPECTS FOR USING BIOLOGICAL MARKERS IN VARIOUS TYPES OF URINARY STONE LITHOTRIPSY

1 Multidisciplinary Medical Center LLC «Medservice», Department of Urology, Salavat, 2 Bashkir State Medical University

Corresponding author: M. M. Kutluev – PhD, Urologist at the Department of Urology, LLC «Medservice»; e-mail: marrat@rambler.ru

Aim To investigate the feasibility of using biological markers for determining the optimal timing of repeat lithotripsy of urinary stones.

Materials and methods This was a prospective, randomized, single-center cohort study of 100 patients randomized into 4 groups. Patients of group I (n=46), II (n=20), III (n=18) and IV (n=16) underwent contact lithotripsy (CLT), ESWL, PNL and combined lithotripsy, respectively. In all patients, before surgery and at 1, 7, 14, 20 days after lithotripsy, iron-induced urine chemiluminescence was measured to determine the level of reactive oxygen species (ROS) and the concentration of medium-mass molecules (MMM) in urine. Results Statistically significant negative correlation ($r=-0.479$, $p<0.05$) between the operative time and stone size was found only in group I. In patients of all groups, the level of ROS decreased after the surgery with further returning to baseline level. Changes in urinary MMM concentration were not statistically significant. Conclusion Determining urinary ROS levels is a promising criterion for evaluating the degree of alteration of the urinary system and optimal timing of repeat lithotripsy for urinary stones. The urinary ROS levels after CLT, ESWL and the ESWL-CLT combination returns to baseline on the 7th day and after PNL on the 14th day postoperatively, thus allowing to pathogenetically define the optimal timing of repeat lithotripsy.

Keywords: urolithiasis, biological markers, reactive oxygen species, medium-mass molecules, lithotripsy

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Kutluev M.M., Pulin I.L., Ryakhov A.Ya., Mochalov K.S., Farkhutdinov R.R. Prospects for using biological markers in various types of urinary stone lithotripsy. Urologiia. 2016;6:11–16 (in Russian)

Introduction The proportion of urolithiasis (UL) among all urologic diseases is 5.3%, and its growing prevalence in the Russian Federation [1] makes the topic of surgical treatment of this disease relevant. The most common procedure for the active removal of renal stones in urologic centers across the globe is a lithotripsy. According to the European and American Urological Association guidelines [2], a strategy aimed at a complete stone clearance implies that various lithotripsy modalities are used in the course of one clinical observation or one hospitalization. Currently, combined methods of lithotripsy are already widely used. The algorithm for managing large renal calculi includes percutaneous nephrolithotripsy (PNL), followed by extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) while smaller stones are treated using ESWL or PNL followed by RIRS.

ESWL can be used for inferior calyceal calculi sized up to 20 mm, with an alternative of using PNL or RIRS in cases of poor performance [3]. However, carrying out repeat surgical interventions is limited due to kidney damage at each intervention. For stones measuring 40x30 mm, the effectiveness of PNL/ESWL combination (sandwich method) amounts to 71–96% at an acceptable complication rate. However, one should be aware that the intervals between lithotripsy sessions vary depending on the used type of physical energy; they are not strictly regulated and depend on the patient's health state, the clinical status of the selected method of primary and repeat surgical treatment, and the stone location. It was found that for ureteral stones repeat ESWL sessions can be done every other day [4, 5]. Currently, the use of renal

biological markers is not represented in guidelines that served as a prerequisite for the study.

The aim of the study was to investigate the feasibility of using biological markers for determining the optimal timing of repeat lithotripsy of urinary stones..

Materials and methods This was a prospective, randomized, single-center cohort study of 100 patients treated at the urology department of LLC “Medservice” from 2014 to 2015. The patients randomized into four groups according to the type of surgery: patients of group I (n=46), II (n=20), III (n=18) and IV (n=16) underwent contact lithotripsy (CLT), ESWL, PNL and combined lithotripsy, respectively. Contact lithotripsy was performed using rigid ureterorenoscope 8,5 Fr (Karl Storz, Germany) and fibroreterorenoscope 6,5 Fr (Karl Storz, Germany) by applying the Ho:YAG-laser Auriga XL (Starmedtech, Germany) with a fiber length of 230–600 µm. Extracorporeal shock-wave lithotripsy was conducted using Modulith SLX-F2 (Storz Medical AG, Switzerland) lithotripter. Nephrolitholapaxy was performed by 15–21 Fr tool (Karl Storz, Germany).

The baseline examination of the patients included a general physical check-up, ultrasonography, plain and excretory urography, renal computed tomography (if indicated). To examine the intensity of free radical activity, before surgery and at 1, 7, 14, 20 days after, urine chemiluminescence was analyzed. The level of reactive oxygen species (ROS) was measured by iron-induced chemiluminescence (IICL) in the urine of patients using «Hemilyuminomer-003» (CSRL BSMU Russia) unit [6]. The concentration of medium-mass molecules (MMM) weighing between 500 and 5000

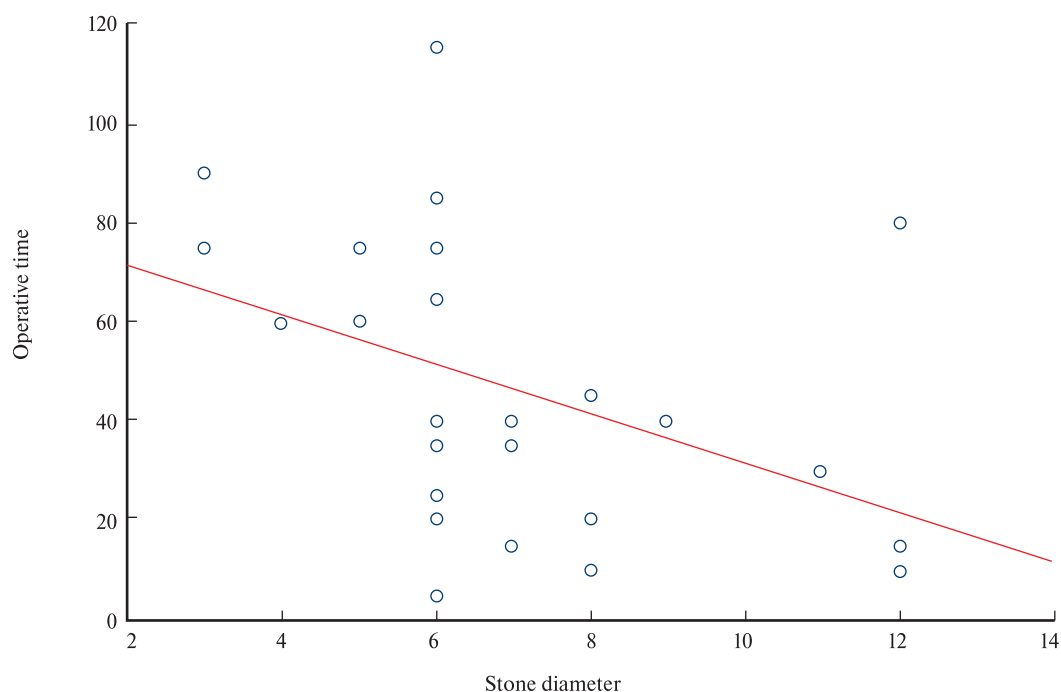


Fig. 1. Relation between the operative time and stones diameter in patients of group I

daltons in urine was determined by the method of M. J. Malakhova [7] using the SF-102 spectrophotometer («Interfotofizika», Russia) with wavelength of 200 to 1100 nm. The technique consisted in depositing large molecular particles by 15% solution of trichloroacetic acid and registering the spectral characteristic of the supernatant aqueous solution in the wavelengths range from 188 to 310 nm [8].

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel (Microsoft Corp., 2010), Statistica, ver. 10 (StatSoft, STATISTICA for Windows). Non-parametric methods were applied: Sign-test and Wilcoxon test were used; correlations were calculated using Spearman's rank correlation coefficient.

Results The groups were comparable in age and male/female ratios. The mean sizes of stones in groups I and II were almost identical; the largest stones were in the PNL-treated group (Table. 1).

Statistically significant negative correlation ($r=-0.479$, $p<0.05$) between the operative time and stone size was found only in group I.

The negative correlation can be explained by the increased migration of stones of smaller diameter at CLT, which leads to longer operative time. No statistically significant correlations between the operative time and stone size were found in II, III and IV groups.

At the next stage, the intensity of free radical oxidation (FRO) disturbances was assessed by determining the ROS in the urine. Registration of chemiluminescence is used to study the FRO and the nature and causes of its disturbances in the biological material. To determine the conditional standard of the indicator prior to the study, urinary IICL was carried out in patients prior to prostate biopsy with no signs of inflammation of the urinary system. Two hours before the procedure these patients received antibiotic ciprofloxacin 500 mg, because antibiotics reduce the level of ROS, and the patients in the study group received preoperative antibiotic prophylaxis. Urine luminosity indicators of conditionally "healthy" patients were as follows: maximum luminosity – $16,09\pm7,5$, light sum – $33,5\pm11,7$ (Fig. 2, 3). Temporal changes of

Clinical characteristics of the patients

Table 1

Variables	Group I	Group II	Group III	Group VI
Age, years (min-max)	52,9±13,1 (24-79)	48,7±15,4 (25-79)	50±10,4 (35-65)	56,1±16,2 (31-79)
Gender, n (%):				
men	30 (65,2)	12 (60)	10 (55,6)	10 (62,5)
women	16 (34,8)	8 (40)	8 (44,4)	6(37,5)
Stone size, mm (min-max)	7,6±2,8 (3-16)	7,8±2,4 (4-12)	22,8±8,7 (12-46)	9±2,2 (5-11)
Operative time, min (min-max)	46,5±29,1 (5-115)		107,8±60 (45-205)	85±17,2 (65-112)

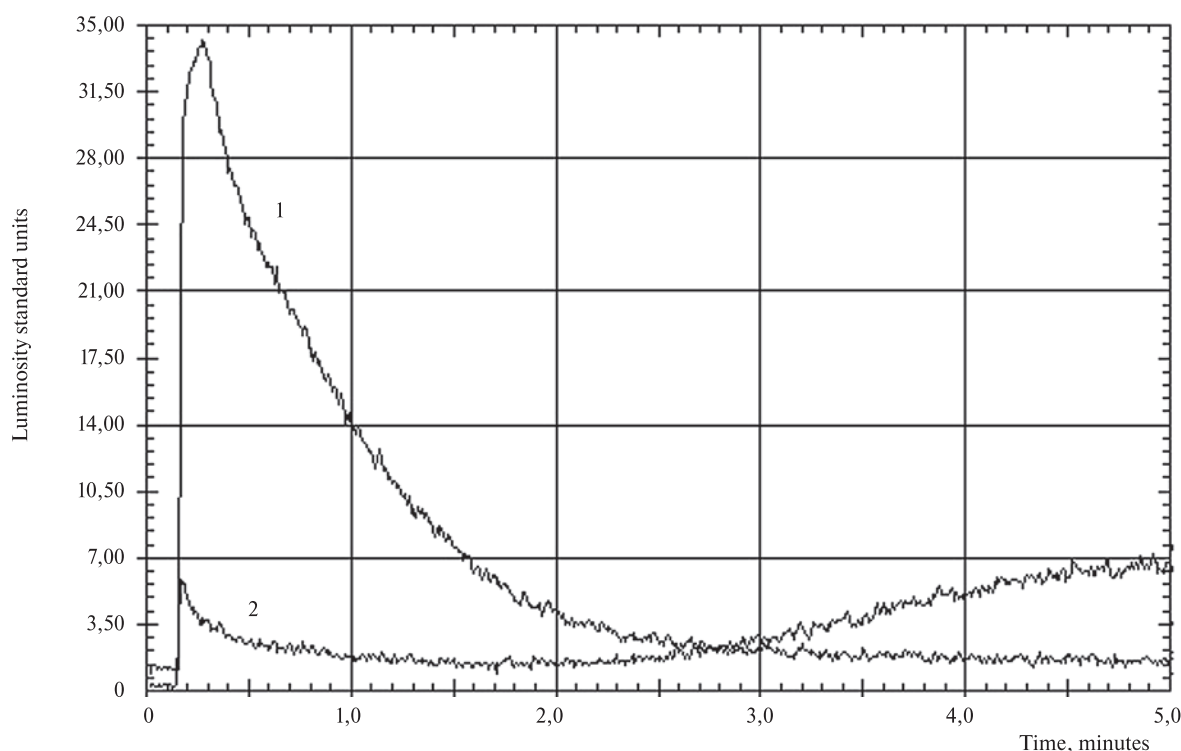


Fig. 2. Comparison of iron-induced chemiluminescence in the urine of a "healthy" patient (1) and a patient of group I at day 1 after the operation (2)

chemiluminescence indicators during the follow-up are shown in *Table. 2*.

As seen from *Table 2*, statistically significant changes were found in the indices in group I at days 1, 7, 14, 20 and in group III at days 1 and 14 (*Table 2*).

Current literature suggests that MMM which is composed of nucleic acid fragments and aromatic amino acids react with ROS and get oxidized. Reduction of their concentration in the blood shows a pronounced activation of lipid peroxidation [9, 10]. In our study, we observed decreased ROS levels in all groups after the surgery with further returning to baseline levels. The reduction of the ROS level may be attributed to dyscirculatory alterations after the surgery and changes the total antioxidant activity in the urine. Therefore, based on the foregoing

argument, the increase in urinary MMM may be ascribed to the intervention in the urinary system. The results are expressed in absorbance units relative to distilled water at a wavelength of 220 nm (*Table. 3*).

Changes in urinary MMM concentrations did not tend to increase except group I where they were statistically significant. In view of these results, MMM requires further study.

Discussion Using different types of lithotripsy and the trend toward complete stone clearance in a single hospital stay requires the determination of the timing of repeat fragmentations. General clinical examinations, imaging studies (ultrasound, radiography, computed tomography, etc.) do not always allow for determining the degree of kidney damage and reveal only visual

Indices of urinary chemiluminescence before surgery and at different points of follow-up ($M \pm m$)

Table 2

Group	Variable	Before surgery	Day 1	Day 7	Day 14	Day 20
I	S	20,77±1,78	12,6±61,42*	18,54±2,23**	22,27±2,76**	24,80±5,21**
	I	9,66±0,93	5,77±0,58*	8,96±1,41	9,68±1,18	10,18±2,06
II	S	21,67±2,76	17,67±2,08	24,14±3,54	42,81±23,59	29,63±3,61
	I	11,53±1,82	8,84±1,41	12,33±2,02	19,19±6,94	16,23±1,86
III	S	23,92±3,15	9,32±2,05*	8,90±2,38	13,04±1,98	12,87±5,42
	I	9,92±1,75	5,74±1,8	4,72±1,65	3,71±0,73*	4,67±2,5
IV	S	20,32±5,57	12,82±3,41	22,55±3,15	18,31±2,61	21,20±5,9
	I	13,02±2,58	6,43±1,47	13,12±3,50	10,77±1,83	10,46±3,89

Note. S - light sum, I - the maximum luminosity. Here and in the *Table. 3*, significance of statistical difference: * - value at day 1 compared with prior to surgery, ** - values at days 7, 14 and 20 compared to day 1 at $p < 0,05$.

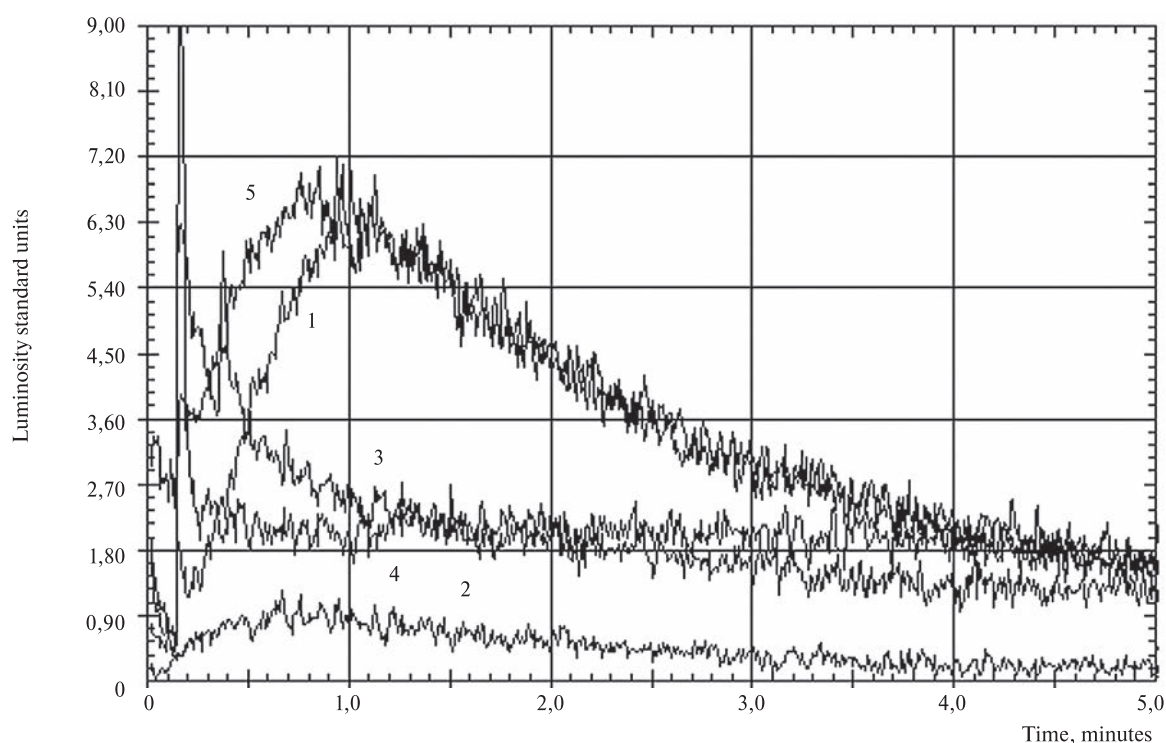


Fig. 3. Comparison of iron-induced chemiluminescence in the urine of a patient of group III at different points of follow-up

1 — before PNL, 2, 3, 4, 5 — at days 1, 7, 14 and 20 after the operation, respectively.

changes. Different authors recommend different time intervals to repeat lithotripsy — from one to two weeks [4, 11], taking into account the clinical condition of the patient. Dycirculatory changes in any organ contribute to local activation of lipid peroxidation resulting in bio-antioxidant consumption, reduce the regulation of lipid peroxidation and support tissue alteration [12, 13].

Impairment of renal parenchymal blood flow during renal colic occurs due to excreting vasoactive inflammatory mediators and growth factors causing ischemia, which results in damaging collecting duct cells [14]. Using ESWL leads to dycirculatory disturbances in the renal parenchyma up to the disruption of its integrity [15]. In contrast with the PNL, ureteropieloscopy and RIRS do not damage the renal tissue, intraoperative retrograde filling of the collecting system and increasing intraluminal pressure result in dycirculatory changes in the renal parenchyma. The oxalate-induced oxidative stress is known to lead to changes in the epithelial of renal tubular cells and promotes oxalate crystals formation [16]. Antioxidants, such as vitamin E, lead to restoring initial

FRO parameters, reducing hyperoxaluria and calcium oxalate deposits in the renal tubules [17]. Considering the disturbances in the renal tubular cells in calcium oxalate urolithiasis as the main type of urinary tract stones, it was assumed that ROS can be used as a marker of cell disorders in lithotripsy. Some published studies suggest a decrease in antioxidant activity during ESWL [18, 19], however, other types of lithotripsy were not assessed in this regard, and active use of ROS for diagnostic purposes was not previously reported.

Conclusions

1. Determining urinary ROS levels may be a promising criterion for evaluating the degree of alteration of the urinary system and optimal timing of repeat lithotripsy.
2. The urinary ROS levels after CLT, ESWL and the ESWL-CLT combination returns to baseline on the 7th day and after PNL on the 14th day postoperatively, thus allowing to pathogenetically define the optimal timing of repeat lithotripsy.

Mean values of MSM in the urine before lithotripsy and at different points of follow-up

Table 3

Group	Before surgery	Day 1	Day 7	Day 14	Day 20
I	1,32±0,12	0,96±0,11*	1,41±0,21**	1,09±0,14	0,86±0,21
II	1,09±0,15	1,21±0,19	0,72±0,12	0,32±0,06	0,78±0,27
III	1,19±0,20	1,46±0,27	1,88±0,50	1,44±0,31	0,88
IV	1,25±0,24	0,87±0,14	1,03±0,22	1,02±0,18	0,84±0,13

REFERENCES

1. *Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V.* Epidemiology urolithiasis in different regions of Russia according of Official Statistics. Saratovskii scientific medical journal. 2011;7:120.
2. *Preminger G.M., Tiselius H.G., Assimos D.G., Alken P., Buck A.C., Gallucci M., Knoll T., Lingeman J.E., Nakada S.Y., Pearle M.S., Sarica K., Türk C., Wolf J.S. Jr;* American Urological Association Education and Research, Inc; European Association of Urology. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. Eur. Urol. 2007; 52(6):1610–1631.
3. *Albanis S., Ather H.M., Papatsoris A.G., Masood J., Staios D., Sheikha T., Akhtar S., Buchholz N.* Inversion, hydration and diuresis during extracorporeal shock wave lithotripsy: does it improve the stone-free rate for lower pole stone clearance? Urol. Int. 2009;83:211–216.
4. *Türk C.K., Knoll T., Petrik A. et al.* Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology. 2015; 81 p.
5. *Christian B., Noor B.* Shock wave lithotripsy for Renal and Ureteric stones. Eur. Urol. Suppl. 2011; 10 (5): 423–432.
6. *Farkhutdinov R.R., Teydoradze S.I.* Methods of assessing the antioxidant activity of biologically active substances of therapeutic and preventive appointments. Collection of reports of scientific-practical seminar. M., 2005: 147–154.
7. *Danilova L.A.* Handbook of laboratory methods Danilova L.A. edition. Spb.: Piter. 2003; 136 p.
8. *Obolenskiy S.V., Malakhova M.Ia.* Laboratory diagnosis of intoxication in intensive care practice. St. Petersburg: Publishing Medical Academy of Postgraduate Education. 1993; 16 p.
9. *Lutskiy M.A.* Oxidative stress in the pathogenesis of stroke. Almanac of clinical medicine. 2005; 8(3):13–15.
10. *Eleeva M.A.-K.* The condition of prooxidant blood system and medium mass molecules level in the patients under insult. Bulletin of new medical technologies. 2013; 7(1):92–93.
11. *Adanur S., Ziypak T., Yapanoglu T., Polat O.* What should be the ideal time interval between repeated extracorporeal shock wave lithotripsy sessions for renal stone treatment? Urolithiasis. 2014;42(5):471.
12. *Baimatov V.N., Farkhutdinov R.R., Bagautdinov A.M.* Chemiluminescent methods of investigation of free radical oxidation in agriculture, veterinary medicine and animal husbandry. Ufa: Public health of Bashkortostan. 2009; 104 p.
13. *Vladimirov Y.A., Proskurnina E.V.* Lectures on Medical Biophysics: a training manual. Moscow: MSU. 2007; 431 p.
14. *Avdoshin V.P., Andriukhin M.I., Ol'shanskaia E.V. et al.* Dopplerographic and radiothermometric evaluation of the impact of the magnetic and laser radiation on renal blood flow in patients with urolithiasis. Laser medicine. 2007;11(4):19–22.
15. *Adanur S. et al.* What should be ideal time interval between repeated extracorporeal shock wave lithotripsy session for renal stone treatment? Urolithiasis. 2014; 42(5): 471.
16. *Thamilselvan V., Menon M., Thamilselvan S.* Oxalate-induced activation of PKC- α and - δ regulates NADPH oxidase-mediated oxidative injury in renal tubular epithelial cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2009;297(5):1399–1410.
17. *Thamilselvan S., Menon M.* Vitamin E therapy prevents hyperoxaluria-induced calcium oxalate crystal deposition in the kidney by improving renal tissue antioxidant status. BJU Int. 2005; 96(1):117–126.
18. *Auprich M.A., Zitta S., Koschorur G.A. et al.* Effects of renal function, lipid peroxidation and antioxidant system caused by extracorporeal shock wave lithotripsy of kidney stones. Eur Urol. 2003; 1(2 Suppl.):11.
19. *Mohamad Al-Ali B., Pummer K., Auprich M.* Biological effects of extracorporeal shock wave lithotripsy. Eur Urol. 2009; 8(8 Suppl.): 686.

Received 01.06.16

Accepted 08.11.16

Authors' information:

Kutluev M.M. — PhD, Urologist at the Department of Urology, Multidisciplinary Medical Center LLC «Medservice»; e-mail: marrat@rambler.ru

Pulin I.L. — Head of the Department of Urology, Multidisciplinary Medical Center LLC «Medservice»; e-mail: ivan.pulin@mail.ru

Ryakhov A.Ya. — Urologist at the Department of Urology, Multidisciplinary Medical Center LLC «Medservice»; e-mail: snosdl@yandex.ru

Mochalov K.S. — PhD (biol.sci.), Senior Research Fellow at the CMSL, Bashkir State Medical University; e-mail: kostja.mochalov@yandex.ru

Farkhutdinov R.R. — Dr.Med.Sci., Professor, Head of CMSL, Bashkir State Medical University; e-mail: farkhutdinov@mail.ru

ALTERNATIVE APPROACHES TO PREVENTION AND TREATMENT OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS BY INTRODUCTION OF NEW MODELS URINARY CATHETER

¹Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow; ²V.I. Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow; ³Republican Clinical Oncology Center, Ufa

Corresponding author: A.O. Vasilyev – PhD in Medical Sciences, assistant of department of urology Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; e-mail: alexvasilyev@me.com

Relevance and aim To estimate the initial results of implementing into clinical practice two new models of urethral catheters. The study tested the effectiveness of new models of urethral catheters in preventing and managing postoperative complications after radical prostatectomy and in treating major infectious-inflammatory complications.

Materials and methods The study comprised 25 patients who underwent radical prostatectomy (group 1) or transurethral resection of the bladder / prostate (group 2). At the end of surgery, the patients were catheterized with a specially designed urethral catheter with an additional inflatable balloon located in the area of the vesicourethral anastomosis (group 1) and urethral catheter providing for the possibility to irrigate urethral mucous (group 2). In the control group (n=22), the bladder was drained with a standard two- or three-way Foley catheter.

Results None of study patients experienced intolerability of the new models of the urethral catheter. The mean time of catheterization and the incidence of dysuria in the study and control groups did not differ. After removal of urethral catheters, the patients of the both groups recovered normal voiding.

Conclusions The preliminary results on the effectiveness of new models of urethral catheters showed good tolerability. To assess the effectiveness of the new models of urethral catheters in the long-term, further studies are warranted involving longer study duration and larger patient groups.

Keywords: urethral catheter, new model, radical prostatectomy, vesicourethral anastomosis, catheter-associated urinary tract infection.

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Vasilyev A.O., Govorov A.V., Rewa I.A., Schneiderman M.G., Pushkarev V.A., Pushkar D.Y. Alternative approaches to prevention and treatment of postoperative complications by introduction of new models urinary catheter. Urologiia. 2016;6:5–10 (in Russian)

Introduction Obstructive voiding after radical prostatectomy is the leading symptom of vesicourethral anastomotic stenosis (VAS). Apart from the negative impact on patients' health, this postoperative complication is also a major maladaptive factor significantly reducing the patients' quality of life. In most cases, VAS is manifested by weakening of the urine stream, frequent and painful urination and episodes of acute urinary retention.

In 2004, D. Besarani et al. [1] defined VAS as a scar tissue encircling and narrowing the reconfigured bladder neck, located proximal to the external urethral sphincter. Despite the constant improvements in anastomotic techniques in the radical prostatectomy (RP) using both open and laparoscopic (including robot-assisted) access, the incidence of post-operative VAS remains high. According Kampanga M. [2], one in five patients who undergo RP is at risk of VAS. The incidence rate of VAS ranges from 0.7 to 10.6% [3, 4].

To maintain high quality of life in patients undergoing radical prostatectomy, normal voiding needs to be restored. There is no uniform approach to managing VAS.

The effectiveness of the proposed methods of correction varies and is based only on a small series of observations [5-7]. The importance of VAS is significant because in some patients it tends to recur. In most cases, the VAS may be managed by endoscopic interventions or open surgery, aimed at vesicourethral reconstruction [8, 9].

Urethral catheter is the most common and highly demanded device in hospital settings. Its use is justified in surgical wards (in postsurgical period), in managing urinary problems caused by spinal cord injury, etc.

According to P. Tenke et al. [10], up to one-quarter of all hospitalized patients can expect a urinary catheterization, and after just 3 days, 10–25% of patients have bacterial colonies in the urine [11]. Catheter associated urinary tract infection (CAUTI) is the most common nosocomial infection, accounting for up to 40% of all nosocomial infections [11].

Additional costs of caring for a particular patient who develops CAUTI during hospitalization are difficult to estimate, but according to [12] at least one added day of hospital stay could reasonably be attributed to CAUTI.

Over the past decade, many studies have explored various types of urinary catheters and the catheter-coating technologies; specifically, the effect of the catheter coating on the incidence of bacteriuria and symptomatic UTI was investigated [13-15]. Nevertheless, the evidence of the impact of a particular type of urethral catheter on the incidence of bacterial colonization and symptomatic UTI is lacking [10, 16].

Silicone is the most common material used for making the catheters. Coating urethral catheters with a thin layer of gold- silver-palladium alloy, according to some authors, can reduce the adhesion of bacteria and

theoretically reduce the incidence of symptomatic UTI [17]. According to K. Stenzelius et al. [18], a short-term catheterization (perioperative drainage) using a noble metal alloy-coated latex catheter reduces the incidence of UTI compared with standard silicone catheter.

According D.G. Maki and RA Tambyah [17], the risk of CAUTI with short-term catheterization was 5% per day which may lead to the secondary bacteremia. Formation of biofilms by urinary pathogens on the surface of the catheter occurs universally with prolonged catheterization. Over time, the urethral catheter becomes colonized with microorganisms living in a sessile state within the biofilm, rendering them resistant to antimicrobials [19]. Antibiotic prophylaxis and washing the bladder and the catheter with urinary antiseptic solutions can reduce the level of freely circulating bacteria, and hence the risk of CAUTI [20].

Management of UTI involves effective antibacterial therapy with the restoration of normal urodynamics and is aimed to prevent relapses and urosepsis. Exceptions are CAUTI, which in most cases usually self-resolve upon catheter removal. The necessity of antibiotic therapy in patients with asymptomatic bacteriuria remains an open question. Most urologists believe that no treatment is needed in such situations. [21]

Increasing incidence of VAS and CAUTI has prompted clinicians to search for alternative treatments of these conditions.

Our study investigated the initial results of implementing into clinical practice two new models of the urethral catheter, jointly developed by the Department of Urology, A.I. Evdokimov MSUMD and V.I. Kulakov RCOGP.

Aim of the study To test the effectiveness of new models of urethral catheter based on the literature search and a retrospective analysis of postoperative complications after RP and other surgeries involving formation of vesicourethral anastomosis (VUA).

Materials and methods The study comprised 25 patients (study group) who signed the informed consent and were treated in the Urology Clinic, A.I. Evdokimov MSUMD (see Table). The first subgroup of patients included 14 patients who underwent open ($n=5$) and robot-assisted ($n=9$) RP, and 3 patients with a history of open ($n=2$)

and robot-assisted ($n=1$) RP who underwent endoscopic correction of VUA zone. At the end of surgery, the patients were catheterized with a specially designed silicone urethral catheter with additional inflatable balloon located in the area of VUA (Fig. 1). Postoperatively, patients in this subgroup underwent dilation of VUA: the additional inflatable balloon was filled with 1.5–2.0 ml of fluid depending on the patient’s subjective sensations for about 4 min. The procedure was repeated 2–3 times a day throughout the period of catheterization (see Table).

The second subgroup ($n=8$) comprised patients who at the end of the TUR of the bladder or prostate were catheterized with specially designed catheters providing for the possibility to irrigate urethral mucous postoperatively (Fig. 2). Irrigation was performed using of 0.1% aqueous solution of chlorhexidine bigluconate, a local antiseptic with predominantly bactericidal action. Irrigation was scheduled at least twice daily (on average 3 times) by instilling 10–20 ml of antiseptic solution via special working "channel" of the urethral catheter. Thereafter, the working "channel" was connected to the urine bag, and the liquid was drained via the external opening of the urethra in a collecting tray. Bacteriological analysis of the resulting exudate and urine (after catheter removal) was not performed.

In the control group ($n=22$), the bladder was drained after the operation with a standard two- or three-way Foley catheter 18–22 Ch.

Subjective evaluation of the effectiveness of the new model of urological catheter was conducted using questionnaires, including the following questions:

- tolerability of the catheter (1 – a good / 2 – bad);
- leakage of urine around catheter (1 – no / 2 – present);
- urinary urgency (1 – no / 2 – present);
- dysuria after catheter removal (1 – not expressed / 2 – expressed).

Descriptive statistics were calculated using Microsoft Excel 2010; it was also used for comparing the results and estimating the significance of differences.

Results Analysis of the study results showed that the mean time of catheterization in the study and control groups did not differ (see Table, $p>0.05$). The patients of

Patients' characteristics						Table
Surgery	Number of patients	Mean age, years	Mean catheterization time, days	The amount of used antiseptic solution, ml/day	Mean exudate volume between irrigation cycles per 1 patient, ml/day	
Study group						
Subgroup 1						
Open RP	5	61,7	12	—	—	
Robot-assisted RP	9	58,9	6	—	—	
Endoscopic zone of VUA	3	58,4	3	—	—	
Subgroup 2						
TUR of the prostate	4	45,3	2,5	60	30	
TUR of the bladder	4	40	2	50	15	
Control group						
Open RP	7	60,6	13	—	—	
Robot-assisted RP	7	55	6	—	—	
TUR of the prostate	5	46,8	3	—	—	
TUR of the bladder	3	41,1	2	—	—	
Note. TUR – transurethral resection.						

the study group reported good tolerability of the urethral catheter, the average total score of the questionnaire responses was 3.6 compared with 5.2 in the control group. After removal of urethral catheters, the patients of the both groups recovered normal voiding; residual urine volume did not exceed 20 mL ($p>0.05$). Dysuria (low voiding volume, frequent urination, nocturia, etc.) in the first days after catheter removal was more frequent in the control group (mean total score 6.1, whereas in the study group – 4.7, $p>0.05$).

In the late postoperative period (after 3, 6, 9 and 12 months), the maximum urinary flow rate in patients who underwent RP (the first subgroup) was not less than 17 ml/sec. None of the patients reported obstructive symptoms.

This finding can be interpreted as the result of VUA dilation and irrigation of the urethral mucosa. Nevertheless, the results are preliminary, and the difference was not statistically significant. To assess the effectiveness of the proposed new models of urethral catheter in the long-term, further studies are warranted involving longer study duration and larger patient groups.

Discussion There are several different options available for managing VAS depending on the degree of narrowing of the bladder neck lumen and the extent of scarring.

They include balloon dilatation and transurethral cold knife incision or resection of the scar tissue. Selecting the appropriate treatment of VAS should be based on complaints, the severity of symptoms and the individual anatomy.

In 2011, A. Vanni et al. [24] reported performing transurethral cold knife incisions of the bladder neck at 4, 8, 12, 3, 6, 9 and 12 o'clock positions. In each case, the incisions were carried out to perivesical fat and the bladder neck was calibrated to greater than 26Fr. The incisions of the bladder neck were followed by injection of 0.3 to 0.4 mg/ml mitomycin C at each incision site. The effectiveness of this method was 72%. In the study by E. Eltahawy et al. [5], holmium laser incisions were cut at the 3 and 9 o'clock positions at the bladder neck, and then triamcinolone was injected at the incision sites with a success rate of 83%.

In 2015, H. Öztürk [6] reported on the effective use of plasma-button vaporization for recurrent VAS after balloon dilation or transurethral incision; there was 89.2% success rate after a mean follow-up of 24 months. Endourethral iridium-192 brachytherapy was proposed as an alternative treatment for VAS; the efficiency was 60% [7].

To date, there is evidence of the successful use of various techniques of an open repair of the VAS in patients with anastomotic stenosis or complete VUA obliteration. However, in most cases, the open repair results in total urinary incontinence, which may require subsequent implantation of an artificial urinary sphincter [25].

The most frequent pathogens associated with UTI are *Escherichia coli*, *Enterococcus species*, *Candida species*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella*. Endogenous causes of CAUTI include microorganisms living in the meatus, anus or vagina. Exogenous causes include the presence of pathogens in medical equipment or the hands of medical personnel [26].

In 2012, R. Pickard et al. [27] reported results of a multicenter, randomized controlled trial ($n=7102$) comparing the incidence of CAUTI in patients

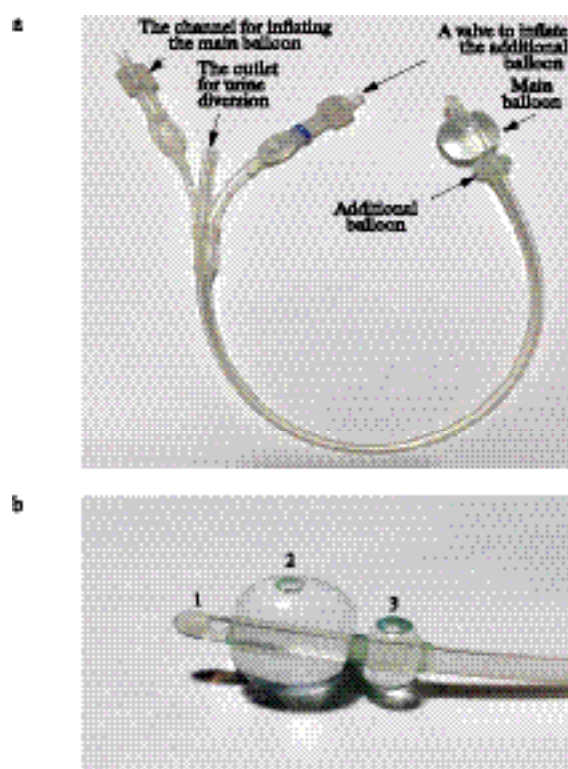


Fig. 1. General view of (a) and the proximal part (b) of the new model of urological catheter enabling to fill an additional balloon located in the area of the VUA

1 – the radiopaque end portion of the urinary catheter; 2 – main balloon; 3 – additional balloon.

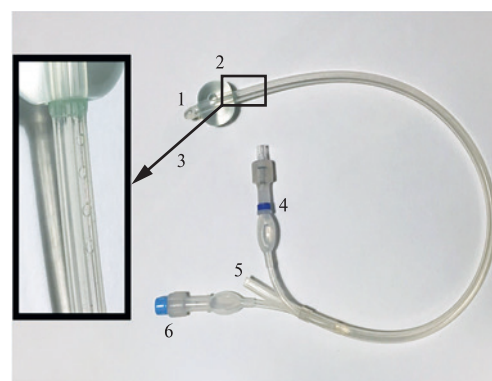


Fig. 2. The new model of urological catheter enabling controlled irrigation of the urethral mucous and exudate diversion

1 – the radiopaque end portion of the urinary catheter; 2 – the balloon of the catheter; 3 – a group of round or crescent-shaped holes; 4 – the valve for inflating the balloon of the catheter in the lumen of the bladder; 5 – an outlet for urine diversion; 6 – working "channel" for instilling antiseptic solutions/exudate diversion.

catheterized with a silver alloy-coated catheter (group 1), a nitrofuril-impregnated catheter (group 2), or a standard polytetrafluoroethylene-coated catheter (control group). All three groups did not differ in the duration

of catheterization. Also, differences were found in the efficacy of catheters, their impact on the risk of CAUTI and the incidence of symptomatic CAUTI.

D. Desai et al. [28] studied in vitro the effect of silver or nitrofurazone impregnation of urethral catheters on uropathogen ability to adhere to urethral catheters. They found that nitrofurazone impregnation had a significant effect on bacterial adherence only for the first 5 days while silver urethral catheters do not prevent CAUTI by decreasing bacterial adherence.

R. Wang et al. [29] investigated the effectiveness of silver nanoparticles on polydopamine (PDA) pre-treated silicone catheter surface. According to the authors, in cases of prolonged indwelling catheterization, catheters coated with one and two silver-PDA bilayers could resist encrustation for 12 and 45 days, respectively.

The rate of CAUTI development largely depends on the duration of indwelling catheterization. Thus, it was shown that the duration of indwelling urinary catheterization of less than 2 days postoperatively may reduce the risk of UTI compared to catheter removal at a later date [30]. [30].

Silver-alloy impregnated catheters were found to reduce the risk of catheter-associated bacteriuria during short term catheterization. [31]. In cases of long-term indwelling catheterization (or prolonged intermittent catheterization) in spinal cord injured patients, CAUTI issue becomes even more relevant. An open, randomized, multicenter clinical study [32] comprising 742 spinal cord injured patients showed that using silver alloy-coated silicone urethral catheters for up to 30 days significantly reduces the risk of CAUTI compared with urethral catheters without antiseptic coating.

Conclusion Urinary tract infections are one of the most common bacterial infections annually affecting 150 million people worldwide. The high recurrence rate and increasing antimicrobial resistance necessitate developing and implementing into clinical practice alternative strategies for the management and prevention of CAUTI.

Currently, effective methods to prevent and treat RP functional complications in clinical practice are lacking [33]. This problem can be solved by using a new model of urethral catheter preventing VAS in the early post-prostatectomy period and in patients undergoing other surgical interventions for cancer or benign prostatic hyperplasia with formation of VUA.

Preliminary findings of our study on the effectiveness of new models of urethral catheters showed good tolerability.

This work was supported by RNF, agreement № 16-15-00233.

REFERENCES

1. Besarani D., Amoroso P., Kirby R. Bladder neck contracture after radical retropubic prostatectomy. 2004;94:1245–1247.
2. Kampanga M., Dahmani F., Hakami F. Stenosis of the vesico-urethral anastomosis. Our experience with 114 radical prostatectomies. Prog. Urol. 1994;4(5):683–687.
3. Augustin H., Pummer K., Daghofer F. Patient self-reporting questionnaire on urological morbidity and bother after radical retropubic prostatectomy. Eur. Urol. 2002;42(2):112–117.
4. Wang R., Wood D.P. Jr., Hollenbeck B.K. Risk factors and quality of life for post-prostatectomy vesicourethral anastomotic stenosis. Urology. 2012;79(2):449–457.
5. Eltahawy E., Gur U., Virasoro R. Management of recurrent

- anastomotic stenosis following radical prostatectomy using holmium laser and steroid injection. BJU Int. 2008;102(7):796–798.
6. Öztürk H. Treatment of recurrent vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy using plasma-button vaporization. Scand J Urol. 2015;19:1–6.
7. Kröpfel D., Olschewski T., Seegenschmiedt M.H. Endourethral brachytherapy for the prevention of recurrent strictures following internal urethrotomy. Urologe A. 2004;43(10):1254–1261.
8. Kochakarn W., Ratana-Olarn K., Viseshsindh V. Vesicourethral strictures after radical prostatectomy: review of treatment and outcome. J Med Assoc Thai. 2002;85(1):63–66.
9. Coburn M. Posterior urethral complications of radical prostatectomy. Can Urol Assoc J. 2013;7(9–10):192–194.
10. Tenke P., Riedl C.R., Jones G.L. Bacterial biofilm formation on urologic devices and heparin coating as preventive strategy. Int. J. Antimicrob. Agents. 2004;23(1):67–74.
11. Stenzelius K., Laszlo L., Madeja M., Pessah-Rasmussen H., Grabe M. Catheter-associated urinary tract infections and other infections in patients hospitalized for acute stroke: A prospective cohort study of two different silicone catheters. Scand. J. Urol. 2016;21:1–6.
12. Tambyah P.A., Knasinski V., Maki D.G. The direct costs of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in the era of managed care. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2002;23:27–31.
13. Lederer J.W., Jarvis W.R., Thomas L., Ritter J. Multicenter cohort study to assess the impact of a silver-alloy and hydrogel-coated urinary catheter on symptomatic catheter-associated urinary tract infections. J. Wound Ostomy Continence Nurs. 2014;41:473–480.
14. Rupp M.E., Fitzgerald T., Marion N., Helget V., Puumala S., Anderson J.R. Effect of silver-coated urinary catheters: efficacy, cost-effectiveness, and antimicrobial resistance. Am. J. Infect. Control. 2004;32:445–450.
15. Saint S., Veenstra D.L., Sullivan S.D., Chenoweth C., Fendrick A.M. The potential clinical and economic benefits of silver alloy urinary catheters in preventing urinary tract infection. Arch. Intern. Med. 2000;160:2670–2675.
16. Lam T.B., Omar M.I., Fisher E., Gillies K., MacLennan S. Types of indwelling urethral catheters for short-term catheterisation in hospitalised adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2014;9:CD004013.
17. Maki D.G., Tambyah P.A. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. Emerg. Infect. Dis. 2001;7:342–347.
18. Stenzelius K., Persson S., Olsson U.B., Stjärneblad M. Noble metal alloy-coated latex versus silicone Foley catheter in short-term catheterization: a randomized controlled study. Scand. J. Urol. Nephrol. 2011;45:258–264.
19. Gould C.V., Umscheid C.A., Acgarwal R.K., Kuntz G., Pegues D.A. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. Control Hosp. Epidemiol. 2010;31(4):319–326.
20. Van der Wall E., Verkooyen R.P., Mintjes-de Groot J., Oostinga J., Van Dijk A., Hustinx W.N., Verbrugh H.A. Prophylactic ciprofloxacin for catheter associated urinary-tract infection. Lancet. 1992; 339:946–951.
21. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R. Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis. 2005;40(5):643–654.
22. Vasilyev A.O., Govorov A.V., Sneiderman M.G., Pushkar D.Y. Initial evaluation of the use of a new model of urinary catheter in patients undergoing radical prostatectomy. Quality-Innovation-Education. Scientific-practical conference «robotic technologies in medicine». 2016;14–19.
23. Kochakarn W., Ratana-Olarn K., Viseshsindh V. Vesicourethral strictures after radical prostatectomy: review of treatment and outcome. J. Med. Assoc. Thai. 2002;85(1):63–66.
24. Vanni A.J., Zinman L.N., Buckley J.C. Radial urethrotomy and intravesical mitomycin C for the management of recurrent bladder neck contractures. J. Urol. 2011;186(1):156–160.
25. Nikolavsky D., Blakely S.A., Hadley D.A. Open reconstruction of recurrent vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. Int. Urol. Nephrol. 2014;46(11):2147–2152.
26. Mladenović J., Veljović M., Udovčić I., Lazić S., Segrt Z., Ristić P., Suljagić V. Catheter-associated urinary tract infection in a surgical intensive care unit. Vojnosanit Pregl. 2015;72(10):883–888.

27. Pickard R., Lam T., MacLennan G., Starr K., Kilonzo M., McPherson G., Gillies K., McDonald A., Walton K., Buckley B., Glazener C., Boachie C., Burr J., Norrie J., Vale L., Grant A., N'Dow J.K. Antimicrobial catheters for reduction of symptomatic urinary tract infection in adults requiring short-term catheterisation in hospital: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;1(9857):1927–1935.
28. Desai D.G., Liao K.S., Cevallos M.E. Silver or nitrofurazone impregnation of urinary catheters has a minimal effect on uropathogen adherence. *J. Urol*. 2010;184(6):2565–2571.
29. Wang R., Neoh K.G., Kang E.T., Tambyah P.A., Chiong E. Antifouling coating with controllable and sustained silver release for long-term inhibition of infection and encrustation in urinary catheters. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater*. 2015;103(3):519–528.
30. Wald H., Ma A., Bratzler D., Kramer A. Indwelling urinary catheter use in the postoperative period: analysis of the National Surgical Infection Prevention Project Data. *Arch. Surg*. 2008;143:551–557.
31. Trautner B. Management of catheter-associated urinary tract infection (CAUTI). NIH Public Access (PA). 2010;23:76–82.
32. Bonfill X., Rigau D., Jáuregui-Abrisqueta M.L., Barrera Chacón J.M., de la Barrera S.S., Alemán-Sánchez C.M., Bea-Muñoz M., Moraleda Pérez S., Borau Duran A., Espinosa Quirós J.R., Ledesma Romano L., Fuertes M.E., Araya I., Martínez-Zapata M.J. A randomized controlled trial to assess the efficacy and cost-effectiveness of urinary catheters with silver alloy coating in spinal cord injured patients: trial protocol. *BMC Urol*. 2013;30:13–38.
33. Rewa I.A., Zhivov A.V., Okishev A.V., Diakov V.V., Bernikov A.N., Bormotin A.V., Pushkar D.Y. Vesicoureteral stenosis and urinary incontinence after radical prostatectomy: relationship and impact on quality of life of patients before and after endoscopic correction. *Urologia*. 2016;5:32–40.

Received 01.11.16
Accepted 08.11.16

Authors' information:

Vasilyev A.O. — PhD, Teaching Assistant at the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; e-mail: alexvasilyev@me.com

Govorov A.V. — PhD, Associate Professor at the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; e-mail: dr.govorov@gmail.com

Rewa I.A. — Urologist at the Department of Urology, Clinical Medical Center, A.I. Evdokimov MSUMD; e-mail: rewa-igor@rambler.ru

Schneiderman M.G. — PhD, Obstetrician-Gynecologist at the Gynecological Department of Rehabilitation, V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Minzdrav of Russia; e-mail: innamike@lmi.net

Pushkarev V.A. — Dr.Med.Sci., Head of the 8th Surgical Department of the Republican Clinical Oncology Center, Honored Physician of the Republic of Bashkortostan and the Russian Federation; e-mail: lesha-pushkaryov@mail.ru

Pushkar D.Y. — Corr.-Member of the RAS, Dr.Med.Sci., Prof., Head of the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: pushkardm@mail.ru

SPERM DNA FRAGMENTATION: ASSOCIATION WITH SEMEN PARAMETERS IN YOUNG MEN

¹Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk;

²Krasnoyarsk Center for Reproductive Medicine, Krasnoyarsk; ³Ergin Medical center, Kemerovo

Corresponding author: L.V. Osadchuk – Dr.Bio.Sci., Professor, Leading Research Fellow at the Department of Human Genetics; e-mail: losadch@bionet.nsc.ru

Aim Abnormal sperm DNA integrity is an important risk factor for male infertility. The aim of this work was to examine sperm DNA fragmentation in a cohort of young male volunteers ($n=111$; age 21.0 ± 0.2 years) from the general population and establish the association between the level of sperm DNA fragmentation and sperm functional parameters.

Materials and methods Sperm DNA fragmentation index (DFI) was determined by SCSA (sperm chromatin structure assay) using flow cytometry. Standard semen parameters (concentration, motility, and morphology) were evaluated according to the WHO guidelines (2010).

Results and conclusions In the study cohort, 79.0%, 12.4% and 8.6% of men had normal ($DFI < 15\%$), borderline ($15 \leq DFI < 27\%$) and high ($DFI \geq 27\%$) levels of fragmentation, respectively. Men with impaired spermatogenesis had greater IDF values ($14.53 \pm 1.43\%$) than men with normal semen parameters ($8.88 \pm 0.77\%$, $p < 0.05$). There was a statistically significant negative correlation between IFD and sperm concentration ($r = -0.21$, $p < 0.05$), proportions of mobile ($r = -0.41$, $p < 0.05$) and morphologically normal sperm ($r = -0.34$, $p < 0.05$). Testing sperm DNA fragmentation using SCSA can be used in epidemiological studies of male fertility.

Keywords: sperm DNA fragmentation, concentration, motility, morphology

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Osadchuk L.V., Tataru D.A., Kuznetsova N.N., Kleshev M.A., Markova E.V., Svetlakov A.V. Sperm DNA fragmentation: association with semen parameters in young men. Urologia. 2016;6:118–123 (in Russian)

Introduction The problem of infertility and subfertility in the context of stagnating rate of population growth is an important biomedical problem. In early 1990-ties, Russia entered a prolonged period of depopulation. During 1995–2008, Russia's population has fallen by approximately 6 million people. This population decline has been primarily attributed to a very low birth rate [1].

Currently, the birth rate in Russia is gradually increasing, but there is a concern for the growing number of infertile couples of reproductive age. To date, 15–17% of couples are affected by infertility of which 45% attributed to the female partner and 40% to male partner [1].

In industrialized countries, including Russia, the number of reproductive age men with a variety of disorders of the reproductive function is growing, as reflected in the World Health Organization reference values for human semen characteristics. If in 1921, the normal sperm concentration in the ejaculate was considered as 100 million/ml, borderline – 60 million/ml, but 30 years later this figure fell to 40 million/ml.

In 1992, a lower reference limit of sperm concentration cited by WHO was 20 million/ml, and in 2010 this limit was lowered to 15 million/ml [2].

Genetic factors contribute to reproductive disorders in men and could cause male infertility in 10–15% of cases [3]. In recent years there has been accumulating evidence that the irregularities in the organization of the genetic material and sperm chromatin structure may negatively affect male fertility, childbearing and the health of offspring. Elevated levels of fragmented DNA in sperm were found to be associated with infertility, low fertilization level and recurrent miscarriage [4, 5].

The integrity of DNA in sperm can be disrupted by the disturbances in differentiating male gametes in the transition from the nucleosomal organization of chromatin to protamine one, which leads to the ruptures of non-repaired sperm DNA [6]. DNA fragmentation in differentiating testicular germ cells may be due to incomplete apoptotic process [6–8]. Another possible mechanism of losing the sperm DNA integrity is oxidative stress caused by excessive production of free radicals. Many authors consider oxidative stress as the primary mechanism leading to fragmented sperm DNA in the ejaculate to occur [6–10].

The growing incidence of male infertility and subfertility observed over recent decades suggests that environmental factors may contribute significantly to the fertility regulation. Significant levels of radiation exposure, environmental pollution and individual lifestyle factors are the most likely reason for the decline in male fertility [10–13]. Many lifestyle factors such as the obesity, low physical activity, cigarette smoking, alcohol consumption and andrological abnormalities can negatively influence spermatogenesis and chromatin integrity in sperm cells [11–15].

The vast majority of studies on sperm DNA integrity has been conducted among men with a known reproductive status, usually patients of reproductive centers, who have infertility, or sperm donor. Population studies of sperm DNA fragmentation as a possible indicator of the potential population fertility are lacking [16–19]. No population analysis of sperm DNA fragmentation among the young population of the Siberian region of Russia was conducted. It seems important to characterize the

prevalence and variability of this index in the general population of men who are affected by a variety of demographic and environmental factors. The aim of this study was to examine the sperm DNA fragmentation in a cohort of young male from the general population and establish the association between the level of sperm DNA fragmentation and sperm functional parameters (concentration, motility and morphology of sperm in the ejaculate).

Materials and methods Cohort sampling was carried out based on the following inclusion criteria: written voluntary informed consent to take part in the study, ages 18–35 years, permanent residence (at least 5 years) in the area, absence of diseases in the acute stage at time of study, abstinence from sexual intercourse and alcohol consumption for 2–3 days. The study sample comprised 111 male volunteers of reproductive age (mean age – $21,0 \pm 0,2$ years), recruited and via media advertisements and at lectures on reproductive health. The largest proportion of the sample were Caucasians (97%), who were students of higher educational institutions at the time of the study. 24.3% of participants were overweight or obese with $IMT \geq 25,0$; 77.5% reported drinking alcohol, 35.1% reported smoking; 9.9% of the participants were married, but none of them had children.

The initial diagnostic evaluation included a physical examination by an andrologist, a questionnaire survey, anthropometry and obtaining semen samples. An anonymous questionnaire included questions about nationality, key features of sexual relationships, occupational hazards and marital status. The ejaculate examination was carried out under WHO recommendations [2], including measurement of semen volume, sperm concentration, the proportion of motile and morphologically normal forms (by Kruger strict criteria) and detection of fragmented sperm DNA.

The sperm concentration was counted in a Goryaeva chamber under a light microscope at a magnification 400. The proportion of motile forms of categories A and B with a progressive linear velocity of over 25 and 2–25 $\mu\text{m/s}$, respectively, was assessed by Sperm SFA-500-2 (Biola, Russia). Semen smears were stained with Diff-Quik sets (Outline +, Russia). The morphology of the first 200 spermatozoa was analyzed using Carl Zeiss microscope (Germany) at 1000 magnification under immersion in accordance with normality criteria [2].

The level of sperm DNA fragmentation was measured using SCSA (sperm chromatin structure assay), offered by [20, 21] with a slight modification [22]. Immediately after obtaining an ejaculate, an aliquot of 300 μl was frozen and stored at -40°C , without thawing until analysis [23]. To analyze sperm DNA fragmentation, sperm sample was subjected to rapid thawing, diluted in TNE-buffer (0.01 M Tris, 1 mM EDTA, 0.15 M NaCl, pH – 7,4) to a concentration of spermatozoa of 1 million/ml. To 100 μl of spermatozoa diluted in buffer, 200 μl of an acid buffer (0.1% Triton-X-100, 0.15 M NaCl, 0,08 n HCl, pH – 1,2) was added to. After incubation for 30 sec, 600 μl of the colorant was added a solution containing 6 mg/L of acridine orange solution in 0.2 M Na_2HPO_4 , 1 mM EDTA (disodium), 0,15 M NaCl, 0,1 M citric acid (pH – 6, 0). Not later than in one hour, the number of spermatozoa was counted with the red and green fluorescence on the fluorescent cytometer Guava Easy Cyte Mini (United States, Guava). Each sample was evaluated three times by 5000 cells each time.

Sperm DNA fragmentation index (DFI) was calculated as the proportion of spermatozoa with red fluorescence (sperm with fragmented DNA) of the total number of spermatozoa with a red and green fluorescence. Index fragmentation of sperm DNA was calculated in 105 subjects of 111 participants, since six men had severe oligospermia (sperm concentration <1.5 million / ml) or azospermia, which does not allow for adequate assessment of the level of sperm DNA fragmentation.

According to the WHO recommendations, a conclusion on the potential fertility of a man can be made based on three parameters: the sperm concentration, motility and morphology [2]. Disruption of spermatogenesis is characterized by a decrease in sperm concentration (<15 million /ml), the proportion of motile sperm ($<40\%$) and the percentage of sperm with normal morphology ($<4\%$) (single, in pairs or all of them). Based on the analysis of these parameters, the study participants were retrospectively divided into groups with normal spermatogenesis ($n=54$) and with impaired spermatogenesis ($n=57$).

Statistical analysis was performed by one-way ANOVA using Statistica 6.0 statistical software. To compare the groups, Duncan test was used as a part of ANOVA.

Correlation analysis was conducted by calculating Pearson correlation coefficients.

Anthropometric and spermatogenic characteristics and sperm DFI in the study cohort

Table 1

Variable	The entire cohort ($n=111$)	Men with normal spermatogenesis ($n=54$)	Men with impaired spermatogenesis ($n=57$)
DFI, %	$11,62 \pm 0,84$ ($n=105$)	$8,88 \pm 0,77$ ($n=54$)	$14,53 \pm 1,43^*$ ($n=51$)
Age, years	$21,0 \pm 0,2$	$21,1 \pm 0,3$	$21,0 \pm 0,3$
Body weight, kg	$75,6 \pm 1,0$	$76,4 \pm 1,3$	$74,8 \pm 1,6$
Height	$179,0 \pm 0,7$	$180,7 \pm 0,8$	$177,5 \pm 1,0$
Body mass index, kg/m^2	$23,6 \pm 0,3$	$23,4 \pm 0,4$	$23,7 \pm 0,4$
Ejaculate volume, ml	$3,6 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,2$
Sperm concentration, million / ml	$51,34 \pm 3,78$	$76,49 \pm 5,22$	$27,51 \pm 3,07^*$
Proportion of motile sperm category A+B, %	$42,3 \pm 2,7$	$66,0 \pm 2,1$	$19,4 \pm 2,0^*$
Proportion of sperm with normal morphology, %	$6,52 \pm 0,29$	$8,45 \pm 0,33$	$4,63 \pm 0,29^*$

* Statistically significant differences ($p < 0,05$) between the groups of men with normal and impaired spermatogenesis

Correlations between spermatogenic characteristics and sperm DFI in the study cohort

Table 2

	Sperm concentration	Proportion of motile sperm	Proportion of sperm with normal morphology
DFI	-0,21*	-0,41*	-0,34*
Sperm concentration		0,80*	0,62*
Proportion of motile sperm			0,70*

* $p < 0,05$.

All data were expressed as the arithmetic mean $\pm$ SEM. The critical level of significance when testing statistical hypothesis was considered at $p < 0.05$.

Results Table 1 shows sperm DFI and basic anthropometric and spermatogenic characteristics of the study cohort. The mean values of all spermatogenic characteristics and body mass index for the whole study group were normal and DFI ranged from 1.89 to 44.98%.

Men with impaired and normal spermatogenic characteristics did not differ significantly regarding age, height, body weight, body mass index and ejaculate volume. The men with impaired spermatogenesis had a significantly decreased sperm concentration, motility and proportion of morphologically normal sperm in the ejaculate ($p < 0.05$) compared with the group of men with normal spermatogenesis (Table. 1). In men with impaired spermatogenesis, the mean sperm DFI was 14.53 ± 1.43 , which was 1.6 times significantly greater ($p < 0.05$) than in men with normal spermatogenesis (Table. 1).

The correlation analysis of the entire cohort showed significant correlation between spermatogenic characteristics and levels of sperm DNA fragmentation (Table. 2). There was statistically significant ($p < 0.05$) negative correlations between DFI and sperm concentration ($r = -0.21$), proportions of motile ($r = -0.41$) and morphologically normal sperm ($r = -0.34$). In addition, there was a strong positive correlations between the basic characteristics of semen analysis ($p < 0.05$); the coefficients of correlation between the sperm concentration and the proportion of motile sperm, between sperm concentration and proportion of sperm with normal morphology and between proportion of sperm with normal morphology and motility were 0.80, 0.62 and 0.70, respectively (Table 2).

Discussion The mean values of DFI, obtained in our study are comparable with those obtained by the same SCSA method from men with normal spermatogenesis – patients or donors of reproductive centers [24–26]. For example, sperm DFI (mean – 8.4%) in donors with normal semen analysis and proven fertility [26] matches the semen DFI (8,9%) in men with normal spermatogenesis in our study. Values of sperm DFI obtained by the same SCSA method from 277 Danish men aged 19–55 years [16], ranged from 11.3 to 16.8%, which is comparable to our data. The mean sperm DFI obtained by SCSA in 207 men aged 19–40 years, from the Norwegian population was 12% [19], which is fully in line with our data (11.6%).

The findings show that reduced spermatogenic characteristics relative to the WHO reference values [2] among young men of Kemerovo are fairly common, since half of the study participants had deviations from normal spermatogenic characteristics.

We could not estimate fertility outcomes in our study due to the lack of participants having children, but a high proportion of men with deviations from normal spermatogenesis parameters associated with an increased sperm DNA fragmentation is a cause for concern about the trend of increasing subfertility among the young population of the studied region.

When using the SCSA for estimating sperm DNA fragmentation, some authors (mostly developers of the method) suggest reference values for DFI as $< 15\%$, the borderline values between $15\% \leq \text{DFI} < 27\%$ and high values as $\text{DFI} \geq 27\%$ [20, 21, 27]. These thresholds are set for the DFI as a predictor of male fertility and a successful pregnancy outcome after natural conception or resulting from assisted reproductive technologies. According to [20, 21], men with $\text{DFI} < 15\%$ achieve pregnancy, but men with $\text{DFI} \geq 27\%$ could not achieve pregnancy at all, and the chances for conception were close to zero, which shows a high predictive value of DFI in the diagnosis of male infertility. According to the proposed empirical criteria, 79%, 12.4% and 8.6% of our study participants had normal, borderline and high DFI, respectively.

Current literature suggests that the structural integrity of sperm DNA associated with parameters of spermatogenesis [9, 10, 27]. The results of our study confirm the close relationship between parameters of spermatogenesis and levels of sperm DNA fragmentation. Applying the SCSA for testing sperm DNA fragmentation in patients with infertility [24], the authors found that the coefficients of correlation between the DFI and sperm concentration, motility and morphology of spermatozoa were -0.31 , -0.47 and -0.40 ($p < 0.05$), respectively, i.e. slightly higher than in this study. The coefficients of correlation between the DFI and sperm parameters, similar to the data of our study, were established in men with confirmed fertility [20]. It should be noted that despite the variability of the correlation coefficients in different studies, all of them show that the spermatozoa of men with deviations from normal spermatogenic characteristics have higher levels of DNA fragmentation. Since the main parameters of spermatogenesis are closely related, it may be assumed that in most cases the reduced efficiency of spermatogenesis, accompanied by an increase in sperm DFI may be caused by the same factor. In patients with impaired spermatogenesis, high levels of sperm DNA fragmentation and inflammatory conditions, a large amount of immature germ cells and leukocytes get into ejaculate, serving as the primary source of free radicals, thus stimulating the process of DNA fragmentation in mature spermatozoa [28].

Evidence from the available literature [7, 9, 27] and the findings of this study suggests that the level of

DNA fragmentation in the sperm is an objective marker of the efficiency of spermatogenesis. However, small coefficients of correlation between DFI and parameters of spermatogenesis show that the level of sperm DNA fragmentation is determined not only by the parameters of spermatogenesis, but also by other factors and therefore can serve as an additional and independent indicator of the quality of sperm. This is evidenced by the data by [29], reporting that the level of sperm DNA fragmentation was significantly higher in men with idiopathic infertility compared with fertile donors; the standard parameters of spermatogenesis in these groups did not differ. In addition, sterile patients with impaired spermatogenesis had higher levels of DNA damage compared to infertile patients with normal spermatogenesis [24, 25]. The authors suggest that an analysis of sperm DNA fragmentation may help identify men with impaired fertility not detected by conventional semen analysis. In the practice of managing male infertility, assessing the level of sperm DNA fragmentation has been of practical importance, often allowing for detecting of the cause of infertility and selecting appropriate counseling and treatment, including assisted reproductive technologies [7].

It is interesting to use the suggested reference sperm DFI values to estimate their frequency in our study participants with normal and impaired spermatogenesis. 11.1% of men with normal spermatogenesis had borderline or high (9.3 and 1.8%, respectively) DFI values, according to the established reference intervals, they may be considered at risk for infertility and subfertility [8, 25]. 31.4% of men with impaired spermatogenesis had borderline or high (15.7% in both cases) DFI values, and they will certainly fall into the high-risk category for infertility. The rest of the men, despite impaired semen parameters, had normal DFI (<15%) values, i.e. they have a good chance to achieve pregnancy. Some authors [10] believe that assessing DNA integrity is important only in the natural conception, and it loses its predictive power regarding assisted reproductive technologies, as even high levels of DFI do not prevent pregnancy during fertilization *in vitro*.

Conventional functional characteristics of spermatogenesis, such as the sperm concentration, motility and morphological parameters (spermogram), which are the classic marker of male fertility, have several important limitations, particularly for assessing the potential fertility of human populations. They are relatively labor and time-consuming to study the reproductive potential of populations, have considerable variability and diagnostic errors. According to some estimates, 15 to 30% of men from infertile couples have normal semen parameters which confirm the limitation of the diagnostic power of this technique [10, 27].

The search for new and better markers of male fertility has led to the understanding that the integrity of sperm DNA can be a critical factor in maintaining a high reproductive potential. Since the structural integrity of DNA is vital for sperm function, new methods to assess condensation and stability of sperm DNA continue to attract attention [4, 10]. Accumulating evidence that sperm DNA damage is associated with serious reproductive consequences [7-9] has attracted considerable interest regarding the assessment of sperm DNA integrity in epidemiological studies of male fertility.

Advantages of the sperm chromatin structure assay (SCSA) include a rapid assessment of a large

amount of sperm, the ability to store sperm frozen and simultaneously test many samples with high sensitivity and reproducibility of the results, make SCSA indispensable in epidemiological studies [16–19]. Besides the routine methods of semen analysis, which are used to assess potential male fertility in a population, testing sperm DFI using SCSA in a representative sample of men provides additional prognostic information on reproductive potential.

The work was supported by the Russian Academy of Sciences (Comprehensive program of the Siberian Branch of RAS II.2, grant № 0324-2015-0030).

REFERENCES

1. *Apolikhin O.I., Moskaleva N.G., Komarova V.A.* Contemporary demographic situation and problems of improving the reproductive health of Russian population. *Experimental and Clinical Urology*. 2015; (4): 4–14.
2. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5-th edition. 2010. WHO: Cambridge Univer. Press.
3. *Krausz C., Escamilla A.R., Chianese C.* Genetics of male infertility: from research to clinic. *Reproduction*. 2015. 150: R159–R174.
4. *Bungum M., Bungum L., Giwercman A.* Sperm chromatin structure assay (SCSA): a tool in diagnosis and treatment of infertility. *Asian J. Androl*. 2011; 13: 69–75.
5. *Robinson L., Gallos I.D., Conner S.J., Rajkhowa M., Miller D., Lewis S., Kirkman-Brown J., Coomarasamy A.* The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod*. 2012; 27: 2908–2917.
6. *Aitken R.J., De Iuliis G.N.* On the possible origins of DNA damage in human spermatozoa. *Mol. Hum. Reprod*. 2010; 16: 3–13.
7. *Agarwal A., Said T.M.* Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum. Reprod. Update*. 2003; 9: 331–345.
8. *Tamburrino L., Marchiani S., Montoya M., Elia Marino F., Natali I., Cambi M., Forti G., Baldi E., Muratori M.* Mechanisms and clinical correlates of sperm DNA damage. *Asian J. Androl*. 2012. 14: 24–31.
9. *Erenpreiss J., Spano M., Erenpreisa J., Bungum M., Giwercman A.* Sperm chromatin structure and male fertility: biological and clinical aspects. *Asian J. Androl*. 2006. 8: 11–29.
10. *Schulte R.T., Ohl D.A., Sigman M., Smith G.D.* Sperm DNA damage in male infertility: etiologies, assays, and outcomes. *J. Assist. Reprod. Genet*. 2010; 27: 3–12.
11. *La Vignera S., Condorelli R.A., Balercia G., Vicari E., Calogero A.E.* Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. *Asian J. Androl*. 2013; 15: 221–225.
12. *Sharma R., Biedenharn K.R., Fedor J.M., Agarwal A.* Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2013. 11: 66.
13. *Campbell J.M., Lane M., Owens J.A., Bakos H.W.* Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. BioMed. Online*. 2015; 31: 593–604.
14. *Osadchuk L.V., Erkovich A.A., Tataru D.A., Markova E.V., Svetlakov A.V.* 2014. Level of DNA fragmentation in human sperm cells in varicocele and prostatitis. *Urologiia*. 2014; (3): 37–43.
15. *Andersen J.M., Herning H., Aschim E.L., Hjelmestaeth J., Mala T., Hanevik H.I., Bungum M., Haugen T.B., Witczak O.* Body mass index is associated with impaired semen characteristics and reduced levels of Anti-Müllerian hormone across a wide weight range. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0130210.
16. *Spano M., Kolstad A.H., Larsen S.B., Cordelli E., Leter G., Giwercman A., Bonde J.P.* The applicability of the flow cytometric sperm chromatin structure assay in epidemiological studies. *Hum. Reprod*. 1998; 13: 2495–2505.
17. *Selevan S.G., Borkovec L., Slott V.L., Zudov Z., Rubes J., Evenson D.P., Perreault S.D.* Semen quality and reproductive health of young Czech men exposed to seasonal air pollution. *Environmental Health Perspectives*. 2000; 108: 887–894.

18. Rubes J., Selevan S.G., Evenson D.P., Zudova D., Vozdova M., Zudova Z., Robbins W.A., Perreault S.D. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Human Reproduction*. 2005; 20: 2776–2783.
19. Rylander L., Wetterstrand B., Haugen T.B., Malm G., Malm J., Bjørsvik C., Henrichsen T., Sæther T., Giwercman A. Single semen analysis as a predictor of semen quality: clinical and epidemiological implications. *Asian J. Androl.* 2009; 11: 723–730.
20. Evenson D.P., Jost L.K., Marshall D., Zinaman M.J., Clegg E., Purvis K., de Angelis P., Claussen O.P. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 1039–1049.
21. Evenson D.P. The sperm chromatin structure assay (SCSA) and other sperm DNA fragmentation tests for evaluation of sperm nuclear DNA integrity as related to fertility. *Anim. Reprod. Sci.* 2016; 169: 56–75.
22. Sheina Iu.I., Zaitseva T.A., Makhlova N.A., Novosel'tseva A.V., Markova E.V., Svetlakov A.V. The analysis of sperm DNA fragmentation in infertility patients with the help of acridine orange staining. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2012; (5): 74–79.
23. Tataru D.A., Markova E.V., Osadchuk L.V., Sheina E.V., Svetlakov A.V. The optimal conditions of storage of spermatozoa for analysis of DNA fragmentation. *Klin. Lab. Diagn.* 2015; 60 (4): 52–56.
24. Saleh R.A., Agarwal A., Nada E.A., El-Tonsy M.H., Sharma R.K., Meyer A., Nelson D.R., Thomas A.J. Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. *Fertil. Steril.* 2003; 79, SUPPL. 3: 1597–1605.
25. Erenpreiss J., Elzanaty S., Giwercman A. Sperm DNA damage in men from infertile couples. *Asian J. Androl.* 2008; 10: 786–790.
26. Nicopoullos J.D., Gilling-Smith C., Almeida P.A., Homa S., Norman-Taylor J.Q., Ramsay J.W. Sperm DNA fragmentation in subfertile men: the effect on the outcome of intracytoplasmic sperm injection and correlation with sperm variables. *BJU Int.* 2008; 101(12): 1553–1560.
27. Evgeni E., Charalabopoulos K., Asimakopoulos B. Human sperm DNA fragmentation and its correlation with conventional semen parameters. *J. Reprod. Infertil.* 2014; 15 (1): 2–14.
28. Alvarez J.G., Sharma R.K., Ollero M., Saleh R.A., Lopez M.C., Thomas A.J., Evenson D.P., Agarwal A. Increased DNA damage in sperm from leukocytospermic semen samples as determined by the sperm chromatin structure assay. *Fertil. Steril.* 2002; 78: 319–329.
29. Saleh R.A., Agarwal A., Nelson D.R., Nada E.A., El-Tonsy M.H., Alvarez J.G., Thomas A.J. Jr, Sharma R.K. Increased sperm nuclear DNA damage in normozoospermic infertile men: a prospective study. *Fertil. Steril.* 2002; 78: 313–318.

Received 04.07.16
Accepted 08.11.16

Authors' information:

Osadchuk L.V. — Dr.Bio.Sci., Professor, Leading Research Fellow at the Department of Human Genetics; e-mail: losadch@bionet.nsc.ru
 Tataru D.A. — Biologist- Geneticist at the Krasnoyarsk Center for Reproductive Medicine; e-mail: tataru_dasha@inbox.ru
 Kuznetsova N.N. — PhD, Director of Ergin Medical center; e-mail: ergin1@dscom.ru
 Kleshev M.A. — Junior Research Fellow at the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; e-mail: max82cll@bionet.nsc.ru
 Markova E.V. — PhD (biol.sci.), Deputy. Director for Science, Head of the Laboratory of Genetics, Krasnoyarsk Center for Reproductive Medicine; e-mail: markova88@mail.ru
 Svetlakov A.V. — PhD (biol.sci.), Director of Krasnoyarsk Center for Reproductive Medicine; e-mail: krasivf@kcrm.ru

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF MARMAR TECHNIQUE AND LAPAROSCOPIC CLIPPING OF TESTICULAR VEIN IN SURGICAL TREATMENT OF VARICOCELE IN ATHLETES

Department of Urology and Andrology, IPPE of A.I. Burnazyan SSC FMBC of FMBA of Russia
(Head of Department – Prof. A.G. Martov)

Corresponding author: P. S. Kyzlasov – PhD, Associate Professor at the Department of Urology and Andrology, IPPE of A.I. Burnazyan SSC FMBC of FMBA of Russia; e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

Introduction Varicocele is one of the most common diseases among men and a proven cause of male infertility, which is directly proportional to its clinical prominence.

Aim To evaluate the immediate and long-term outcomes of different surgical methods to treat varicocele in athletes.

Materials and methods A total of 165 athletes were treated for varicocele. Of them, 82 patients (group 1) underwent varicocele surgery using Marmar technique and 83 patients (group 2) were treated by laparoscopic clipping of testicular vein (endoscopic analogue of Ivanissevitch open surgery).

Results The incidence of postoperative complications and relapse at 6 months after surgery in groups 1 and 2 was 1.2% and 8.4%, and 4.9 and 14.5%, respectively. The study findings showed a statistically significant ($p < 0.05$) improvement in the spermogram parameters in both groups compared with preoperative values.

Conclusions The length of hospital stay and postoperative rehabilitation period were shorter in patients after Marmar's varicocelectomy than in patients of group 2. Besides, Marmar technique for varicocele was cost-effective and justified.

Keywords: varicocele, varicocele in athletes, Marmar technique, laparoscopic clipping of testicular vein

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Samoylov A.S., Martov A.G., Kyzlasov P.S., Zabelin M.V., Kazhera A.A. Comparative effectiveness of marmar technique and laparoscopic clipping of testicular vein in surgical treatment of varicocele in athletes. Urologiia. 2016;6:44–46 (in Russian)

Introduction Varicocele remains an interesting and ambiguously interpreted urologic disease, one of the most common diseases among men with incidence ranging from 2.3 to 30.0% [1, 2]. Varicocele is a proven cause of male infertility, which is directly proportional to the clinical stage of the disease [1, 3].

Currently, an increased interest of clinicians in varicocele is due to the impairment of the testicular function, caused by varicocele-associated changes in the scrotum and the extreme social importance of the disease, since over 40% of infertile marriages are due to male infertility caused by varicocele in 40–80% of cases [2].

Usually varicocele develops between the ages of 15 and 30 years, more often in athletes and manual workers. Athletes, especially professional ones, are at risk, as one of the mechanical factors in the development of varicocele is a long-term tension of the abdominal muscles accompanied by increased intra-abdominal pressure and impeded blood outflow in the inferior vena cava [4]. There is no specific means for prevention and medical treatment of varicocele and surgery is the only treatment option for the disease. Globally, there are about 120 types of surgical interventions for varicocele, but most of them have only historical significance due to a high incidence of recurrence [5].

The most commonly used surgical approaches for varicocele include selective subinguinal (laparoscopic clipping of testicular vein), suprainguinal (Marmar technique) and endovascular (sclerotherapy) interventions which are considered safe and effective [5]. There is no

consensus about the advantages of any of that methods and hence the need for further research.

Aim To evaluate the immediate and long-term outcomes of different surgical methods to treat varicocele in athletes.

Materials and methods A total of 165 professional athletes (45 basketball players, 55 football players, 41 hockey players, 24 track and field athletes) underwent surgery for varicocele at the A.I. Burnazyan SSC of FMBA of Russia from January 2011 to December 2015. Of them, 82 patients (group 1) underwent varicocele surgery using Marmar technique from July 2013 to December 2015, and 83 patients (group 2) were treated by laparoscopic clipping of the testicular vein (endoscopic analogue of Ivanissevitch open surgery) from January 2011 to June 2013. The indications for surgery were grade 1–2 varicocele, confirmed by a positive Valsalva's maneuver, venous reflux and increased vein diameter of over 0.5 mm at Doppler US evaluation of spermatic cord vessels, pathospermia in spermogram.

The study population was homogeneous in terms of age, the clinical and laboratory data: the mean age of the patients in group 1 and group 2 was 23 (18–28) and 23.5 (18–29) years, respectively ($p > 0.05$); BMI was 24 (21–28) and 24.5 (20–29), respectively ($p > 0.05$).

A predominant type of physical activity among all patients was cyclic exercise.

Varicocele is a proven cause of pathospermia which is usually manifested by oligo, terato-, asthenozoospermia or a combination of all three conditions - oligoasthenoteratozoospermia.

In this study, semen parameters included the total sperm number (reference - 39 million per ejaculate or more), the proportion of abnormal sperm forms (Kruger fertility index below 30% was classified as abnormal), motility (total motility taking into account motility of types A and A+B; the presence of <32% of gradually moving and <40% of motile sperm were classified as abnormal). Examination of the semen was conducted under WHO recommendations (2010).

The operations were carried out by standard methods. Laparoscopic clipping of the testicular vein was performed under general anesthesia. We used standard laparoscopic instruments and equipment: a video camera and monitor, an insufflator for carbon dioxide insufflation, a Veress needle, a laparoscope 10 mm (30°), trocars (two 10 mm and one 5 mm), laparoscopic scissors, laparoscopic dissectors, clipper for applying small clips (9 mm), needles with thread. Trocars were placed as follows: 1st – 1 cm above the navel, 2nd – in the right iliac region 3–4 cm below the navel and laterally, the third – at 2–3 cm below the navel on the left adrectal line. After mobilizing the internal spermatic veins for a distance of 2.5 cm, 2–4 titanium clips were applied to the vein. The vein between clips was excised. The operation was completed after a meticulous revision, ligation or clipping of thin veins when available.

Marmar operation was performed under local anesthesia with 20 ml of lidocaine 1% solution. Surgical access of no more than 2–3 cm was made in the area of an external inguinal ring (at the exit of the spermatic cord) spaced 1 cm from the penile base. After dissection of the skin and subcutaneous adipose tissue, spermatic cord was isolated and its veins were ligated. Lastly, the wound was closed by layer-by-layer suturing.

Postoperatively, the incidence of intra- and postoperative complications, length of hospital stay, recovery periods, spermogram changes and the frequency of recurrences were analyzed.

The patients underwent follow-up semen analysis and Doppler US to detect recurrence 6 months after surgery.

During hospitalization, no medicines included in the WADA List of Prohibited Substances were used. The calculation of the treatment costs included the length of hospital stay, the cost of the intervention and consumables.

Statistical analysis was performed using Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc. USA). Quantitative variables are presented as medians and interquartile range (25–75%). Nonparametric tests (Wilcoxon test, U-Mann-Whitney test, χ^2 test) were used for comparing numerical data between groups. Differences between the groups were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results One hundred of the study participants had no symptoms and were diagnosed with varicocele during routine medical health screening. Seven patients complained of barren marriage of over 2 years, in the remaining 58 men varicocele manifested by recurrent scrotal pain and discomfort during exercise.

Operative time in group 1 (Marmar operation) was 49.6 (30–70) min. and in group 2 (laparoscopic clipping of testicular vein) 98.5 (89–120) min. ($p < 0.05$); no intraoperative complications were observed in both the groups.

Postoperative complications occurred in 1 patient of group 1 (1.2%) who developed bleeding from the spermatic vein that required revision and ligation, and in 7 patients of group 2 (8.4%) who reported left testicular hydrocele, cured by conservative measures.

After Marmar operation, all patients were discharged on the 1st day after the surgery (except the patient who had postoperative complication; he was discharged on the third day). After laparoscopic clipping of testicular vein, most patients were discharged on the third postoperative day ($p < 0.05$). Seven patients with postoperative complications were discharged on the 5th postoperative day.

The period of limited physical activity and sports participation for patients of group 1 was 7 days, for patients of group 2 – 13 days ($p < 0.05$).

The costs of hospital stay and treatment for patients of group 1 with uncomplicated postoperative period amounted to 20 100 rubles, for patients of group 2 – 40 700 rubles ($p < 0.05$).

At 6 months after the operation, recurrence occurred in 4.9% (4 patients) in group 1 and in 14.5% (12 patients; $p < 0.05$) in group 2. All patients underwent successful reoperation using the Marmar technique. There was statistically significant ($p < 0.05$) improvement in semen parameters in both groups of patients compared with preoperative values; these parameters were better in the patients of group 1 compared to the patients of group 2 (Table).

The sperm concentration prior to Marmar operation was 109 (56–147) million, before laparoscopic clipping of testicular vein – 114 (65–150) million ($p > 0.05$), after the operation - 157 (98–205) and 127 (83–165) million, respectively ($p < 0.05$ as compared group 1). There was a statistically significant 2.5 fold increase in overall sperm motility in patients of group 1 compared to baseline. In patients of group 2 motility increased 1.6-fold ($p < 0.05$), the proportion of abnormal sperm forms in patients of the group 1 decreased by 3.3 times, in group 2 by 1.8 times ($p < 0.05$).

Indicators of sperm morphology and motility in the study groups before and after surgery

Table

Indicator	Before surgery		After surgery	
	group 1	group 2	group 1	group 2
The number of patients without abnormal forms of spermatozoa, %	30	28	75*, **	45*
The number of patients without abnormal sperm motility, %	24	28	80*, **	52*

Note. Statistical significance of the differences: * – compared with preoperative indicators ** – compared with group 1, at $p < 0.05$.

Conclusions

1. Implementation of Marmar operation helps reduce the incidence of postoperative complications, the length of hospital stay and postoperative rehabilitation and the incidence of recurrence compared with laparoscopic clipping of testicular vein. Moreover, Marmar operation resulted in greater improvement in semen parameters.
2. Implementation of Marmar operation for varicocele is cost-effective.
3. Marmar operation can be recommended as the primary treatment option for varicocele in athletes.

REFERENCES

1. **Artyukhin A.A.** Fundamentals of vascular andrology. M.: Akademiya, 2008. 222 p.
2. Clinical guidelines. Urology. Ed. Lopatkin NA. M.: «Geotar-Media», 2007. 368 p.
3. **Majzoub A., Elbardisi H., Arafa M., Agarwal A., Al Said S., Al Rumaihi K.** Does the number of veins ligated during varicocoele surgery influence post-operative semen and hormone results? Andrology. 2016;4(5):939–43. doi: 10.1111/andr.12226.
4. **Zampieri N., Dall'Agnola A.** Subclinical varicocele and sports: a longitudinal study. Urology. 2011;77(5):1199–202. doi: 10.1016/j.

urology.2010.09.057.

5. **Kadyrov Z.A., Mingbolatov F. Sh., Ishonakov Kh.S.** The effectiveness of the methods of surgical treatment of varicocele // In the book: «New methods of diagnosis and treatment in clinical practice». Sbornik nauchnykh rabot nauchno-prakticheskoi konferentsii. M., 2005.

Received 01.10.16

Accepted 08.11.16

Authors' information:

Samoylov A.S. — PhD, Associate Professor, Head of the Department of Rehabilitation Medicine, Physical Therapy and Sports Medicine, Balneology and Physiotherapy, IPPE of FMBA of Russia; e-mail: lafrus@mail.ru

Martov A.G. — Dr.Med.Sci., Prof., Head of Department of Urology and Andrology, IPPE of A.I. Burnazyan SSC FMBC of FMBA of Russia; e-mail: martovalex@mail.ru

Kyzlasov P.S. — PhD, Associate Professor at the Department of Urology and Andrology, IPPE of A.I. Burnazyan SSC FMBC of FMBA of Russia; dr.kyzlasov@mail.ru

Zabelin M.V. — Dr.Med.Sci., Prof. at the Department of Surgery with the Course of Oncology, IPPE of A.I. Burnazyan SSC FMBC of FMBA of Russia; e-mail: maximzabelin@mail.ru

Kazhera A.A. — Resident at the Department of Urology and Andrology, IPPE of A.I. Burnazyan SSC FMBC of FMBA of Russia; e-mail: kazhera@inbox.ru

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARALLELS IN THE VALIDATION OF SURGICAL TREATMENT OF NEPHROTUBERCULOSIS

Ural Research Institute of Phthiopulmonology of Minzdrav of Russia, Ekaterinburg

Corresponding author: B. I. Novikov – PhD, Leading Researcher, Head of the Center for extrapulmonary tuberculosis, Ural Research Institute of Phthiopulmonology of Minzdrav of Russia; e-mail: binovikov@mail.ru

Aim To investigate clinical and morphological variants of renal tuberculosis (RTB) to validate surgical treatment strategies.

Materials and methods The study comprised 107 patients with destructive (cavernous, polycavernous) renal tuberculosis, who underwent surgery in different phases of RTB. The study participants comprised 56 (52.3%) men and 51 (47.7%) women aged from 23 to 84 years (mean age 57.6 years). All patients underwent a comprehensive examination, including X-ray imaging, ultrasonography, computed tomography (optional), urine culture, clinical laboratory tests and morphological study of resected nephrectomy specimens.

Results and discussion Open non-organ-sparing (nephrectomy) and organ-sparing surgery (resection of kidneys) were performed in 86/107 (80.4%) and 21/107 (19.6%) patients, respectively. Mycobacteria tuberculosis (MTB) were detected by culture method in 68.6% of patients with cavernous RTB and in 76.3% of patients with multi-cavernous RTB. Based on pathomorphological findings, the specimens were divided in 3 groups depending on the properties of cavern walls: group I (74 specimens) – stage of active progressing RTB, group II (20 specimens) – stage of intermediate activity, group III (13 specimens) – stage of healing caverns. The morphological findings allowed for a rational approach to choosing a surgical strategy. Longer specific antibacterial therapy was found to lower the rate of tuberculosis progression. However, in cases of an isolated RTB lesions (closed cavern), planning a long course of chemotherapy is unwarranted. Only surgery aimed at removing the source of infection (resection of infected tissue) combined with anti-TB chemotherapy can ensure positive results.

Keywords: renal tuberculosis, destructive forms of renal tuberculosis, morphological studies, treatment strategy

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Novikov B.I., Skorniyakov S.N., Berdnikov R.B., Savel'ev A.V. Clinical and morphological parallels in the validation of surgical treatment of nephrotuberculosis. Urologiya. 2016;6:47–52 (in Russian)

Introduction According to official statistics, the incidence rate of male genitourinary tuberculosis (MGTB) remained consistently low over the years and does not exceed 1 per 100000 population. However, these forms of TB are the most difficult to diagnose and in many regions of Russia 31–82% of newly diagnosed MGTB patients have destructive, disseminated and complicated forms of TB, requiring a long, arduous, often surgical treatment, leading to disability [1–4]. Diagnostic defects are attributed to the fact that more than a half of such advanced forms are not amendable to the specific antibacterial therapy (ABT) and are subject mainly to surgical treatment. According to some authors [5–11], the low effectiveness of ABT in patients with destructive renal TB is associated with a high percentage (20–84.7%) of dissemination of TB to the urinary tract (TB ureteritis) commonly resulting in strictures. The percentage of TB ureteral strictures reaches 9–12.3% of all ureteral strictures [12, 13].

Intensive ABT of disseminated and complicated forms of MGTB rarely prevents progressing parenchymal destruction resulting in fibrous tissue [14], which leads to irreversible scarring and sclerotic changes of the urinary tract and a complete dysfunction of the affected organ [15, 16].

The main treatment option for such patients is surgery aimed at eliminating pathological focus (nephrectomy,

cavernectomy, partial nephrectomy) or removing the upper urinary tract obstruction to restore urodynamic (reconstructive plastic surgery on the kidney and ureter). According to most authors, these interventions are pathogenetically substantiated [8, 17, 18].

Aim To investigate clinical and morphological variants of RTB to validate surgical treatment strategies.

Materials and methods The study included 107 patients with destructive (cavernous, polycavernous) renal tuberculosis, who underwent surgery in different phases of RTB. The study participants comprised 56 (52.3%) men and 51 (47.7%) women aged from 23 to 84 years (mean age 57.6 years). All patients underwent a comprehensive examination, including X-ray imaging, ultrasonography, computed tomography (optional), urine culture, clinical laboratory tests and morphological study of resected nephrectomy specimens.

Among patients with all forms of MGTB, 26.2% and 21.5% had the ureter and bladder involved, respectively. In 41.1% of men, renal tuberculosis co-occurred with genital tuberculosis. In 2/3 of them, acute epididymitis (epididymo-orchitis) was the first symptom of the disease. Radiologic examination was carried out by standard methods. In unclear or questionable radiologic findings, retrograde pyelography (RPG) or CT was performed. Computed tomography was performed using SOMATOM Smile (Siemens) or AQUILIONTSX - 101A (Toshiba)

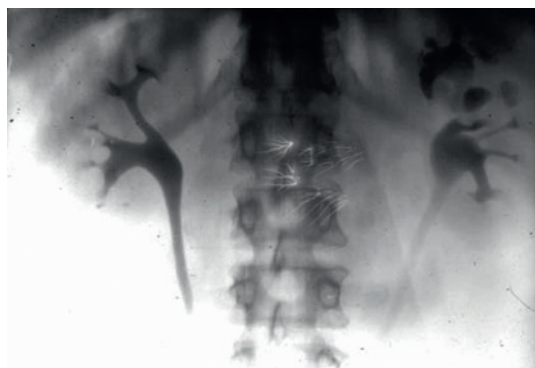


Fig. 1a. Excretory urogram



Fig. 1b. Contrast-enhanced CT in MPR and MIP modes showing the "open" type cavern with irregularly shaped cavern of the upper pole of the left kidney, draining from the deformed small upper calyx.

CT scanners. Modes: native and with intravenous contrast enhancement. Renal ultrasonography every 1.0–1.5 months was used to follow-up the evolution of destructive changes in the kidneys and urinary tract. Excretory urography (EU) was carried out if the retention changes progress. Long-term outcomes of surgical treatment of patients MGTB were estimated based on complaints, clinical and laboratory data and ultrasound studies. These findings were retrospectively compared with the morphological data.

Statistical analysis of the results was performed using parametric and non-parametric tests. Descriptive statistics of group variables included arithmetic mean, standard deviation and 95% confidence intervals. The intergroup differences were analyzed with Student's t-test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The calculations were performed using Statistica for Windows statistical software v. 5.0 and GraphPad InStat tm, 1994.

Results and discussion Of the 107 patients with cavernous renal tuberculosis, 86/107 (80.4%) underwent open non-organ-sparing (nephrectomy) surgery and 21/107 (19.6%) had organ-sparing (cavernectomy, kidney resection), traditional and minimally invasive retroperitoneoscopic interventions.

The absolute indications for nephrectomy were disseminated destructive RTB with the loss of renal function, a secondary shrunken kidney with concomitant renal hypertension, cavernous renal tuberculosis, combined with TB ureteritis and cystitis [16]. The indications for organ-sparing surgery (kidney resection, cavernectomy) were caverns with clinical and radiological

signs of segmental "turned-off" tuberculous focus or solitary caverns with a marked tendency to "turn off", limited foci of destruction located at the renal pole (poles), if, despite a specific ABT they remain a source of MTB dissemination, pyuria and intoxication [6, 8, 11, 17, 18].

The right and left kidney were involved in 51 (47.7%) and 56 (52.3%) patients, respectively. In patients with bilateral renal TB, multi-cavernous TB or cavernous TB in one kidney and tuberculous papillitis in the contralateral kidney was detected in 19 (17.8%) patients, cavernous - in 12 (11.2%). Seventy (65.4%) and 20 (18.7%) patients had tuberculosis of two and three kidneys segments, respectively.

Four (3.7%) patients had a total destruction of the renal parenchyma. The disease duration up to 1, 3, 5, 6–10 and longer than 10 years was in 14 (13.1%), 34 (31.8%), 35 (32.7%), 14 (13.1%) and 10 (9.3%) patients, respectively.

Mycobacteria tuberculosis were detected by culture method in 68.6% of patients with cavernous RTB and in 76.3% of patients with polycavernous RTB. A comprehensive study of the renal function revealed varying degrees of chronic renal failure (CRF). Latent stage of CRF was diagnosed in 13 (12.1%) patients, compensated - in 9 (8.4%) and intermittent - in 5 (4.7%).

Cavernous renal tuberculosis Based on radiologic findings, two variants of renal destruction were defined: a tuberculous cavern, communicating with pyelocaliceal system (PCS), i.e. "open" cavern, and a cavern not communicating with the PCS, i.e. "closed" cavern. "Open" caverns were diagnosed in 32 (29.9%) patients. In all cases, complex imaging examination revealed renal tuberculosis. Caverns looked like cavitory fluid-filled formations in the medullary parenchyma. Cavern communication with PCS was proved by contrast study in cases with the preserved renal function and in the absence of PCS stenosis (@Fig. 1). Ultrasound examination of caverns was mostly informative. In some cases, there was a need for matching ultrasound images and EU results (in cases where the cavity was seen as a mass). At CT with contrast enhancement, communicating caverns were seen as fluid-filled formations, located in the parenchyma. Thinning of the renal parenchyma in the affected area confirmed its localization. "Closed" caverns were diagnosed in 12 (11.2%) patients. Ultrasound and CT showed them as fluid-filled formations with irregular contours and uneven content (@Fig. 2). Computed tomography with angiographic phase allowed for a greater certainty in assuming a "closed" parenchymal renal cavern. Subsequently, in such cases the diagnosis was confirmed histologically. An indirect evidence of specific renal disease was calcification along the contour of the caverns.

Polycavernous renal tuberculosis was diagnosed in 59 (55.1%) patients. The clinical manifestations of these patients were characterized by a long, undulating course of the inflammatory process in the kidneys. Exacerbations were associated with pain, hematuria, dysuria. If cases with preserved renal function, polycavernous tuberculosis was detected using EU. Radiologic findings were so typical that there was no need for other diagnostic techniques (@Fig. 3). If patients with polycavernous tuberculosis had a non-functioning kidney, RPG or CT (MSCT) was performed.

Polycavernous renal tuberculosis with progressive hydronephrotic transformation was detected in 4 (3.7%) patients, of whom 3 were initially diagnosed with polycavernous tuberculosis complicated by the involvement of the ureter and bladder. The progressive hydronephrotic transformation against the backdrop of ongoing intensive specific ABT led to the progression of renal tissue destruction resulting in the complete loss of renal function.

It should be emphasized that the results of the traditional diagnostic imaging, including EU and US, not always were sufficiently informative; often clinical and radiological form was refined and revised after further examination using RPG and CT), or even at a post mortem examination. In particular, this concerns diagnosing caverns arising from the cortical tuberculosis foci (4 cases), and polycavernous RTB (17 cases). Based on pathological findings, the specimens were divided into three groups depending on structural properties of the cavern walls.

Group I (74 specimens) – the stage of active progressing RTB. Caverns in the active stage of the process have a three-layer structure (@Fig. 4): a well-defined internal caseous-necrotic layer abundantly infiltrated with polynuclears with decaying neutrophilic granulocytes; the middle layer, represented by a specific type of granulation tissue with epithelioid cells (EC), EC-granulomas and Langhans giant cells (GC); an outer layer of the fibrous tissue of varying thickness. In cases of tuberculosis progression, the layer of granulation tissue is thinning accompanied by necrobiotic changes, disintegration and fibrinoid necrosis of the outer fibrous layer. At the same time, in the kidney tissue EC-granulomas with necrosis and without, "fresh" foci of caseous necrosis with EC-shaft on the periphery and often neutrophil infiltration of caseous masses are observed.

Group II (20 specimens) – the stage of intermediate activity (@Fig. 5): causes an inner layer becomes thinner, smaller and found only in some areas. Caseous fragments may be subjected to calcification. The layer of specific granulation mass is well formed and wide. In the renal tissue encapsulated foci of caseous necrosis with dense caseous masses are detected; EC-granulomas and Langhans GC, some of which with necrosis; diffuse focal lymphocytic – plasmocytic infiltrates; interstitial sclerosis; sclerosis of the large numbers of glomeruli.

Group III (13 specimens) – the stage of healing caverns, characterized by the formation of healed caverns. Microscopically, these caverns are deprived of caseous layer, the layer of granulation tissue is narrow and often disappears completely. Fibro-caseous foci in the renal tissue are subjected to calcification; in the cortical layer of the majority of the glomeruli are hyalinized, artery-arteriosclerosis is observed.

Thus, in-depth study of the surgical specimens allowed for a more detailed definition of the nature of specific morphological (TB) changes in the kidneys subjected to surgery. Dividing the patients in these groups, we estimated the extent of surgery and the effectiveness of treatment interventions in each of them. It was found that the more active is the process in the kidney, the more often functionally disadvantageous extensive resections or nephrectomies were performed. Of the 74 patients in the stage of progression, relative recovery was achieved in 69 (93.2%) patients, 5 (6.8%) patients had postoperative

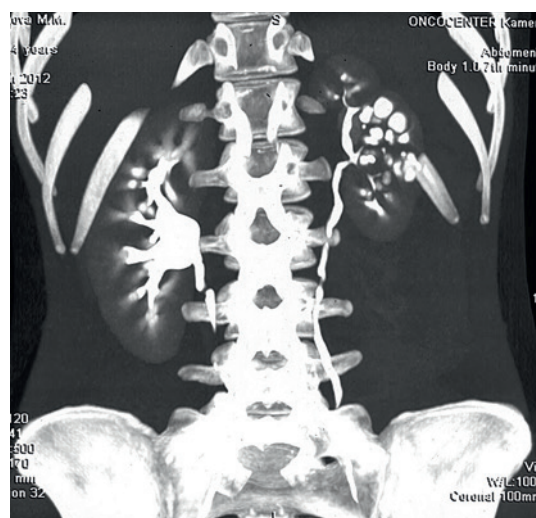


Fig. 2a. 3D contrast-enhanced CT image

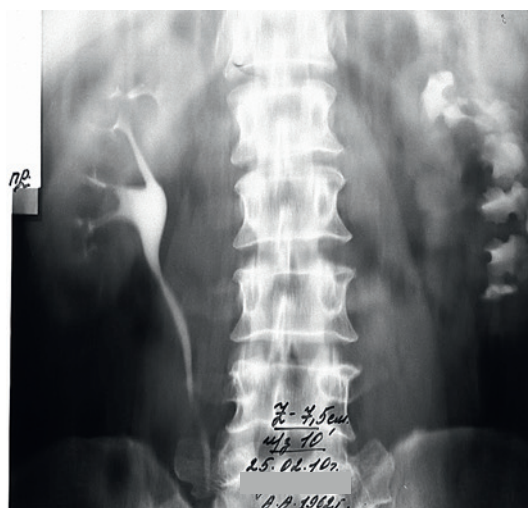


Fig. 2b. Excretory urography showing a polycavernous tuberculosis of the left kidney

The left kidney is reduced in size, with multiple cavities of destruction (caverns). The scar stricture of the right renal pelvis is seen.

complications requiring longer treatment and hospital stay.

In the patients who underwent surgery at the stage of intermediate activity (20 patients), nephrectomy was not performed. They underwent organ-sparing operations – cavernectomy or partial nephrectomy, mainly with clinical and radiological signs of segmental "turn-off" of tuberculous focus. In 18 (90%) of them, no clinical and radiographic progression was observed, in 2 (10%) negative changes were noted. In 13 patients operated on at the stage of the healing process with the formation of healed tuberculous caverns, no complications were observed. All of them were discharged in satisfactory condition with a significant improvement. Among patients with 2-3 months of preoperative tuberculostatic therapy (the end of the intensive treatment phase), progression was observed in 70.3% of cases, at the end of the main course

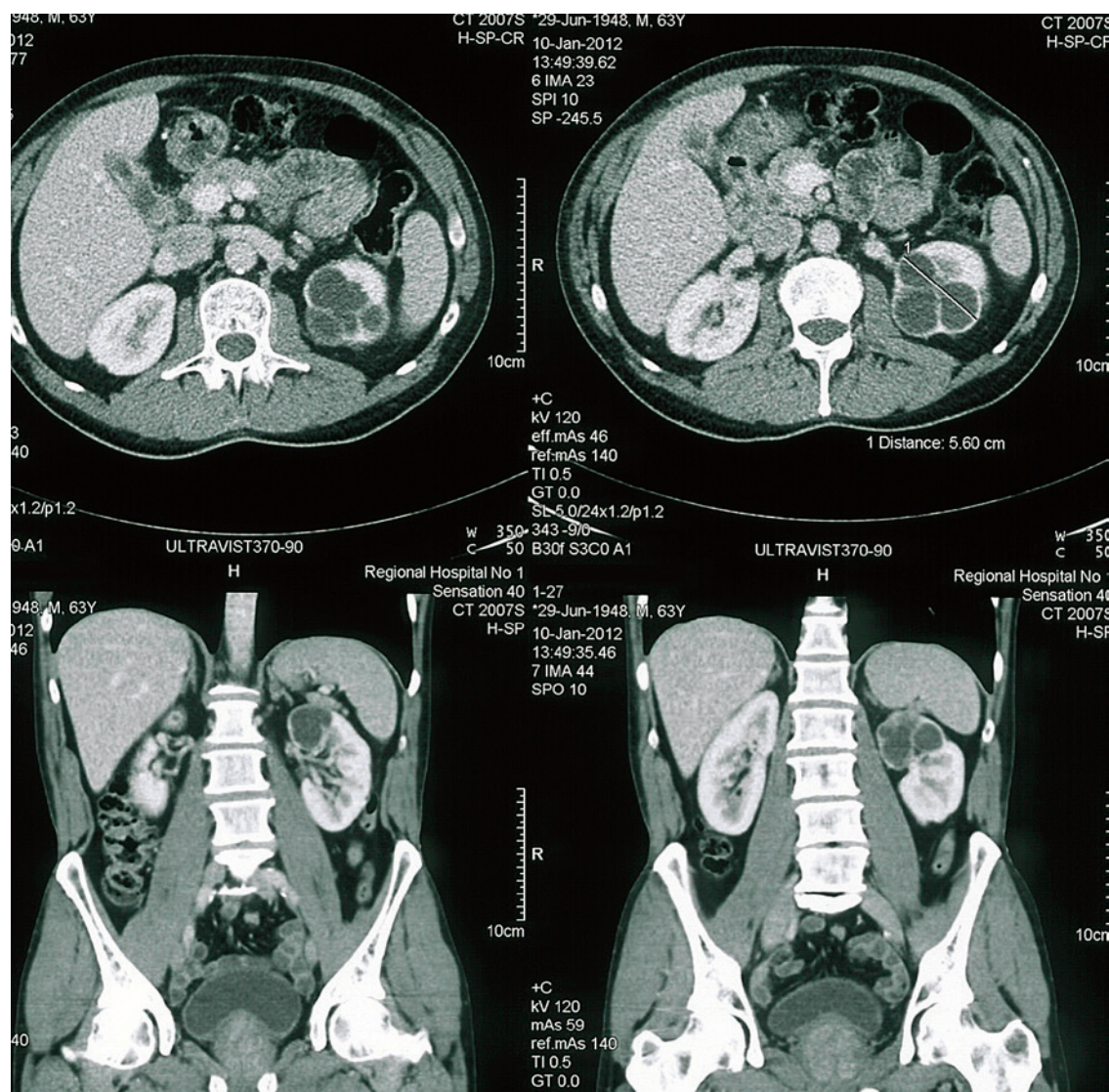


Fig. 3. Contrast-enhanced CT showing the “closed” type cavern: in the upper third of the left kidney a rounded mass not accumulating contrast medium is seen.

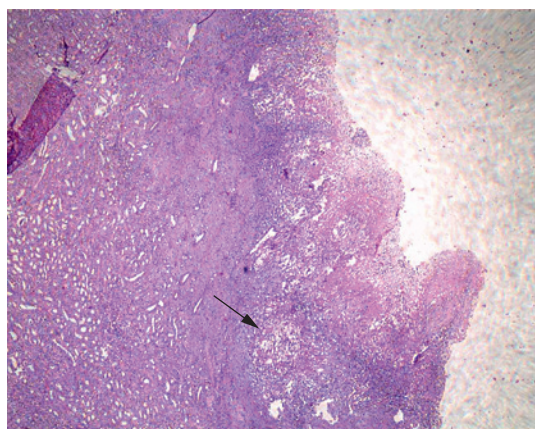


Fig. 4. The three-layer wall of the active cavern. Granulation tissue with a specific type of EC-granuloma (indicated by arrow). H & E stain, x100

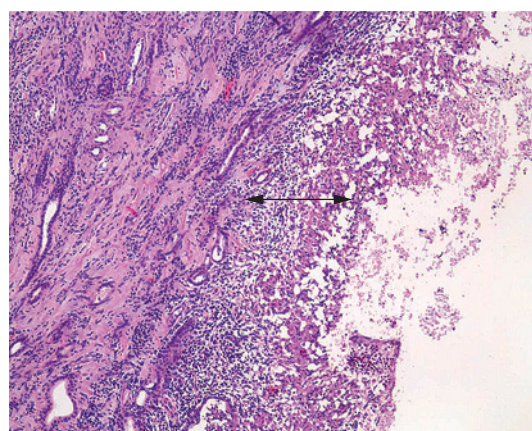


Fig. 5. Renal tuberculosis cavern of two-layer structure in the phase of subsiding activity. H & E stain, x200

Necrotizing layer is found only in limited areas. The arrow shows a layer of specific granulation tissue with EC shaft along the inner contour.

(4-6 months) in 41.7%. Therefore, longer specific ABT was found to lower the rate of tuberculosis progression. However, in cases of isolated RTB lesions (closed cavern) administering long-term courses of specific ABT under standard regimens is unwarranted. Only surgery aimed at removing the source of infection (resection of infected tissue) combined with a long-term ATB can ensure positive results.

Patients with cavernous and polycavernous RTB, who were found to have active progressing RTB (group I) in resected parts of the kidney or the entire kidney, had longer disease duration. In addition, some of them experienced tuberculosis progression on the background of ABT and a delayed transfer to the surgical department. TB caverns in the kidney resulting in fibrosis of the cavern walls, cannot undergo self-resorption, and not amenable to specific drug therapy, since antibiotics cannot come through into the caseous mass. Irreversible fibrotic changes and the extremely limited capacity of ABT in fibro-cavernous tuberculosis, compel us to place great hopes on the surgery. Modern surgery, including minimally invasive interventions for limited destructive RTB allows the patient being completely rid of tuberculosis with full functional rehabilitation. However, the surgical treatment of patients with chronic MGTB is very difficult due to the prevalence of the process, complications, comorbidities, old age, etc.

Conclusions

1. Morphological studies of surgical kidney specimens obtained from the patients with cavernous (polycavernous) RTB, revealed that they are not uniform. Depending on the disease activity in cavern walls and the surrounding renal tissue, we divided the specimens into three groups: group I (69.2%) – stage of active progressing RTB, group II (18.7%) – stage of intermediate activity, group III (12.1%) – stage of healing caverns. Indications for surgical interventions were defined based on belonging to one of the group.
2. The criteria for evaluating the treatment results included characteristics of tuberculous process with the assessment of kidney function, the patient's general state of health and complaints. Longer specific antibacterial therapy was found to lower the rate of tuberculosis progression.
3. Depending on its morphological characteristics, fibrous-cavernous RTB often causes the disease progression, which significantly reduces the likelihood of cure by therapeutic means and dictates the need for early surgical treatment, aimed at removing the tuberculous focus.

We express our sincere appreciation to Rokhlin Lev Rafailovich – PhD, Senior Researcher, physician at the Radiology-Endoscopy Department, Ural Research Institute of Phthisiopulmonology of Minzdrav of Russia for help in selecting the required radiologic materials.

REFERENCES

1. Golubev D.N., Skorniyakov S.N., Novikov B.I. i dr. Features of treatment strategy and outcomes of tuberculosis of the male

- urogenital organs. Ural'skii meditsinskii zhurnal. 2008;14 (54):42–46.
2. Lopatkin N.A., Shabad A.L. Tuberculosis of the kidney. Urological kidney disease in women. M.: Meditsina, 1985. S. 148–165.
3. Novikov B.I., Skorniyakov S.N., Zhuravlev V.N. i dr. Clinical features and treatment strategy for tuberculosis of the male urogenital organs. Ural'skii meditsinskii zhurnal. 2013;02(107):89–93.
4. Batyrov F.A., Nersesyan A.A., Merkur'eva Ya.A. Urogenital tuberculosis: problems of present-day diagnosis and treatment. Urologiia. 2004;5:16–24.
5. Tkachuk V.N., Yagafarova R.K., Al'-Shukri S.Kh. Tuberculosis of the genitourinary system. Spb.: «SpetsLit», 2004. 320 s.
6. Nersesyan A.A. Clinical features, diagnosis and treatment of genitourinary tuberculosis: Dr.Med.Sci. Thesis. M., 2007.
7. Volkov A.A. Obstructive uropathy in patients nephrotuberculosis: PhD Thesis. SPb., 2008. 22 p.
8. Zuban' O.N., Murav'ev A.N., Volkov A.A. Surgical treatment of nephrotuberculosis in the current epidemiological settings. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova. 2008;1:92–95.
9. Zuban' O.N. Surgical treatment of tuberculosis of the urogenital systems. In book: Guidelines for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis.. SPb.: ELBI-SPb.; 2008. S. 527–538.
10. Kulchavenya E.V., Filimonova P.N., Shvetsova O.P. Atlas of genitourinary tuberculosis and other extrapulmonary locations. Novosibirsk, 2007.
11. Merkur'eva Ya.A. The diagnosis and treatment of newly-onset nephrotuberculosis, complicated by tuberculosis urethritis: PhD Thesis. M., 2009.
12. Traenz E., Traenz E.T., Buzulic R., Drigo G., Nicolescu I. The place and the role of histological examination in diagnostic algorithm of urinary system tuberculosis. Rom J Morphology Embryol. 2005;46(2):105–108.
13. Gulwani H., Jain A. Primary papillary mutinous adenocarcinoma of the ureter mimicking genitourinary tuberculosis. Patholog. Res. Int. 2010;16:7384–7407.
14. Kulchavenya E.V. Difficulties in diagnosis of tuberculosis of the genitourinary system. Novosibirsk: «Yupiter», 2004. 108 s.
15. Komyakov B.K., Guliev B.G. Surgery of extended ureteral strictures.. SPb.: «Dialekt», 2005. 257 s.
16. Komyakov B.K., Guliev B.G. Recanalization of the upper urinary tract. SPb.: «Dialekt», 2011. 220 s.
17. Nersesyan A.A., Merkur'eva Ya.A., Laryushin S.I. i dr. Disability of patients with urogenital tuberculosis. Problemy tuberkuleza. 2005;8:32–35.
18. Mochalova T.P. Tuberculosis of the genitourinary system. M.: Meditsina. 1993. 253 s.
19. Kamyshan I.S. Handbook of tuberculosis of urogenital organs. Kiev, 2003. S. 286–328.
20. Kamyshan I.S., Kirichenko S.A., Kamyshan E.I. Tuberculosis of the urinary and reproductive organs. Kiev, 1995. 352 p.
21. Zuban' O.N., Murav'ev A.N., Volkov A.A. Surgical treatment of nephrotuberculosis in current epidemiological conditions. Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova. 2008;1:92–95.

Received 04.08.16

Accepted 08.11.16

Authors' information:

Novikov B.I. – PhD, Leading Researcher, Head of the Center for extrapulmonary tuberculosis, Ural Research Institute of Phthisiopulmonology of Minzdrav of Russia; e-mail: binovikov@mail.ru

Skorniyakov S.N. – Dr.Med.Sci., Prof., Director of Ural Research Institute of Phthisiopulmonology of Minzdrav of Russia

Berdnikov R.B. – PhD, Senior Researcher, Head of Pathology and Autopsy Department, Ural Research Institute of Phthisiopulmonology of Minzdrav of Russia

Savel'ev A.V. – PhD, Senior Researcher, Head of Radiology-Endoscopy Department, Ural Research Institute of Phthisiopulmonology of Minzdrav of Russia

THE FEATURES IN PREVENTING RECURRENT LOWER URINARY TRACT INFECTIONS

Sechenov First Moscow State Medical University (Rector - Corr.-Member of the RAS, Dr.Med.Sci., Prof. P.V.Glybochko)

Corresponding author: Z. K. Gadzhieva – Dr.Med.Sci., e-mail: zgadzhieva@oorou.ru

This review outlines characteristics of medications most commonly used for preventing recurrent lower urinary tract infections (UTI). It shows that the treatment and prophylaxis of UTI should be comprehensive and include the restoration of the normal urogenital tract anatomy and use in addition to antibacterial and anti-inflammatory drugs, agents, normalizing the function of the lower urinary tract, as well as drugs for local and systemic immunoprophylaxis, protection of the urothelium from recurrent infection, local hormone replacement therapy in menopause, and dietary supplements to acidify the urine.

Keywords: cystitis, lower urinary tract infection, bacteriuria, antibiotic therapy, immunoprophylaxis, hormone replacement therapy, cranberry preparation, probiotics, transposition of the urethra

Authors declare lack of the possible conflicts of interests. For citations: Gadzhieva Z.K., Kazilov Yu.B. The features in preventing recurrent lower urinary tract infection. Urologia. 2016;3(Suppl. 3):65–76 (in Russian)

Chronic cystitis (CC) is a disease characterized by a long-term inflammatory reaction in the bladder tissue [1]. Inflammation of the urinary bladder is the most prevalent condition among urinary tract diseases in women [1–4]. Persistent dysuria in women remains one of the most challenging problems in medicine, mainly due to the high prevalence of CC among women, accounting for up to 30% of all urological diseases [5]. Between 40% and 50% of women experience an episode of acute cystitis at least once in a lifetime, and 8–10% of them have it in postmenopause [6]. Voiding disorders in women suffering from recurrent lower urinary tract infections (LUTI) are a serious problem, which has not yet been solved despite extensive research on the issue [5, 7]. In most cases, the disease occurs among the working-age population and leads to impaired working ability, sickness absence, neurotic reactions, sleep disturbances and negatively affects the quality of life [8]. Recurrent cystitis is defined as ≥ 2 exacerbations in the past six months or ≥ 3 within the preceding year [9]. Recurrence is defined as a symptomatic UTI within three months after recovery from an acute UTI, while reinfection is as a new UTI (de novo), occurring three months after the previous infection and, as a rule, caused by a new strain of the causative UTI agent.

Risk factors for cystitis include [6]:

- Specific anatomical and physiological features (short and wide urethra, proximity to natural sources of infection – anus and vagina);
- Sexual activity;
- Concomitant gynecological diseases that change the normal vaginal ecosystem (inflammatory processes, hormonal disorders);
- The use of contraceptives containing spermicides;
- Compromised local antibacterial mechanisms of the genitourinary system;
- Anatomical variants and abnormalities of the urethral structure;
- Abnormalities of the LUT urodynamics;
- Low level of personal hygiene;
- Dryness of the mucous membranes (urogenital atrophy) as a result of estrogen deficiency at menopause.

The most common causative pathogens of acute cystitis are *E. coli*, followed by gram-negative enterobacteria, and coagulase-negative staphylococci [10]. Simple detection of uropathogens in the urine cannot be used for reliable diagnosis. A generally accepted definition of significant bacteriuria in case of *E. coli* and *Staphylococcus saprophyticus* monocultures is $\geq 10^3$ cfu/ml, monocultures of other bacteria $\geq 10^4$ cfu/ml, and mixed cultures of two bacteria $\geq 10^5$ cfu/ml [11].

Mechanisms of protection from LUTI: low urine pH, mechanical removal of bacteria by the urine flow, mucus in the urethra, cells, and antibodies that inhibit and destroy bacteria.

Bacterial agents most commonly found in the urine of patients suffering from LUTI, according to [12], are *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp. The results of an international ECO-SENS Project carried out in 252 clinics in 16 countries of Europe and Canada, during which 4734 women with uncomplicated LUTI were examined, were almost identical [13].

Wright et al. [14] also emphasize that ascending infection of the bladder, compromised local antibacterial mechanisms of the genitourinary system, anatomical variants and abnormalities of the urethral structure, abnormalities of the LUT urodynamics, and low level of personal hygiene are the main factors causing the inflammatory process in the LUT. An important problem is an asymptomatic bacteriuria during pregnancy, which is detected in 6% (2–11%) of pregnant women. Without treatment, 40% of them develop acute pyelonephritis. Asymptomatic bacteriuria can lead to premature birth, anemia in pregnancy, pre-eclampsia, neonatal hypotrophy and intrauterine fetal death [14, 15]. The risk of low birth weight infants and premature births in pregnant women with untreated asymptomatic bacteriuria is 1.5 and 2.0 times higher than in women without bacteriuria, respectively [16]. Asymptomatic bacteriuria is most critical for the development of LUTI between the 9th and 17th weeks of gestation [17]. Adequate antibacterial therapy of bacteriuria in early pregnancy prevents the development of pyelonephritis in 70–80% of observations, as well as miscarriage (5–10% of all cases) [18].

Recently, there have been reports in the literature about an increase in the number of patients with persistent voiding disorders, despite a normal urinalysis and the elimination of bacteriuria [19]. Effective etiotropic therapy of cystitis does not always resolve urination disorders. In such patients, urodynamic studies may be helpful in establishing the nature of the disorder and choosing treatment strategies [20–26]. The findings of the studies reveal both storing and voiding dysfunctions of the bladder. Functional LUT disorders can be associated with neurological conditions. However, urination disorders due to chronic urinary infections, causing persistent neuromuscular changes in the neuromuscular apparatus of detrusor, sphincter and pelvic floor muscles are much more common and important [26].

The lack of a unified, systematic approach to the evaluation of urinary disorders in CC patients leads to inappropriate treatment of the disease [26–30]. When prescribing treatment and prophylaxis for patients with CC, the role of the autonomic nervous system in regulating the contractile function of the bladder is often not taken into account. According to the classical concept of neurophysiology, the motor function of the bladder is provided by the antagonistic interaction of the sympathetic and parasympathetic parts of the nervous system. To date, there are many treatment options available to correct LUT dysfunction using cholinergic and adrenergic drugs. However, their systemic action makes them not always applicable [31–40]. According to some authors [39], persistent dysuria in women with CC develops due to microcirculatory, morphological and urodynamic disorders, resulting in disruption of the urothelial function and increase in its permeability. In this context, the combination of drugs of different groups should be used in the management of CC. Our urodynamic examination of patients with recurrent cystitis revealed urethral instability, detrusor overactivity, concurrent detrusor overactivity and urethral instability, and detrusor-sphincter dyssynergia in 45.68%, 8.62%, 22.4%, and 25% of cases, respectively [23].

Urinary tract infection is the most frequent complication occurring in patients with diabetes mellitus (DM). Elevated blood glucose levels in patients with type 2 diabetes are the most common cause of glycosuria, which is a risk factor for damage to urothelium and its serous-mucous layer. The main pathogenic factors that determine the development of LUTI and inflammatory diseases of the genitourinary system in diabetes are [41]:

- Toxic and dismetabolic effects of hyperglycemia;
- Micro- and macroangiopathies that promote tissue ischemia of the genitourinary system;
- Specific polyneuropathy leading to the neurogenic dysfunction of the muscular layer and further to urine retention;
- The decreased phagocytic activity of leukocytes and bactericidal properties of urine on the background of hyperglucosuria.

The occurrence of the inflammatory infiltrate in the mucosal and submucosal layer of the bladder wall is associated with the damage to the interstitial substance of the connective tissue due to various congenital and acquired factors. Regardless of the cause, this damage results in impaired physiological regeneration of the epithelium of the bladder with a disruption of the barrier

function of the transitional epithelium. Destruction of the protective layer of urothelium occurs for various reasons: radiation therapy, frequent urogenital infections, deficiency of female sex hormones, etc. Treatment and prevention of CC are ineffective without restoring the inner layer of the bladder. Pathological processes are accompanied by a decrease in tissue concentration of hyaluronic acid, and the process of recovery slows down. Hyaluronic acid is a component of the glycosaminoglycan layer occurring in high concentrations in the subepithelial layer of the bladder wall and aimed to protect the bladder wall from irritating urine components. The main task of the glycosaminoglycan layer is the protection of the lamina propria and the nerve endings from the toxic effects of urine and its contents. Besides, hyaluronic acid binds free radicals and acts as an immune modulator. To restore the protective inner layer of the bladder, formulations based on hyaluronic acid and chondroitin sulfate with hyaluronic acid as its main component, have been developed and manufactured.

At present, the registered formulation of hyaluronic acid Uro-Hyal, developed by MKC Laboratories, is available on the Russian pharmaceutical market. Uro-Hyal is sterile, pyrogen-free, transparent, viscoelastic buffered saline solution of sodium hyaluronate of non-animal origin (pH – 6.5–7.5); 1 ml of the solution contains 0.8 mg of hyaluronic acid, 0.45 mg of sodium dihydrogen phosphate monohydrate, 2 mg of disodium phosphate anhydrous, 8.5 ± 0.05 mg sodium chloride and deionized water (q.s.). The formulation is instilled into the bladder once a week, then once a month, if necessary. A course of treatment consists of 4 to 12 instillations. Of course, before Uro-Hyal instillation in patients with recurrent cystitis, causative pathogens should be eradicated. The use of hyaluronic acid has become a new promising and pathogenetically based approach to treatment and prevention of recurrent cystitis since at present it is the only method that contributes to the restoration of the protective layer of urothelium in this complex category of patients. Hopefully, with the accumulation of data from randomized clinical trials, Uro-Hyal can take a key place in LUTI's anti-recurrence therapy.

To prevent CC recurrence, it is important to identify specific risk factors and eliminate them. According to the European Association of Urology guidelines, the following strategies may be used to prevent LUTI.

1. Primary prevention. General recommendations (no evidence of effectiveness obtained from randomized clinical trials):

- increase in diuresis by daily intake of more than 2 l of non-caloric fluid;
- timely emptying the bladder;
- The observance of personal hygiene (wash properly; after bowel movements, clean the area around the anus gently, wiping from front to back to prevent transfer of pathogenic flora to the urethra; regularly change hygiene pads and underwear, especially during menstruation; for periods use pads, not tampons; not wear tight and rubbing underwear);
- avoiding exposure to cold;
- correction of urodynamics disorders;
- avoid bladder catheterization if possible;
- adequate treatment of diabetes;
- avoiding frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs;

- elimination of focal infection, including inflammatory changes and bacterial vaginosis

2. Secondary prevention is aimed at preventing a recurrent or new UTI.

- Antibacterial prophylaxis. Prolonged prevention with long-term low-dose antibiotics, postcoital prophylaxis with low-dose antibiotics. Prolonged or postcoital antibiotic prophylaxis of recurrent UTIs can be used only in the case of failure of preventive measures, for example behavioral, without the use of antibiotics (the degree of recommendation A). Only a few antibiotics are appropriate for antibacterial prophylaxis due to bacterial resistance, adherence to therapy, and side effects. Antibiotic prophylaxis of recurrent UTIs is only applied after adequate therapy and eradication of the pathogen. Before the initiation of prophylactic antibiotic therapy, eradication of the previous UTI must be confirmed by urine culture two weeks after treatment.

Antibacterial agent used in the treatment of acute cystitis should meet the following requirements:

- should be chosen according to the spectrum of antimicrobial activity against pathogens of acute cystitis;
- have high activity against the most common uropathogens, and they, in turn, must have sufficient sensitivity to a specific antibacterial agents;
- characterized by pharmacokinetics, which allows providing sufficient concentrations in the urine and tissues of the LUT maintaining them in the blood and the focus of infection when taken 1-2 times a day;
- have a high safety profile.

Adequate antibiotic therapy is the cornerstone of successful management of acute uncomplicated cystitis. It must be remembered that the use of an antibacterial drug is inappropriate if rates of antibiotic resistance in a population is greater than 15-20% of isolates. Local antibiotic resistance patterns of community-acquired and nosocomial UTIs is a key driver of the selection of antibiotic. Russia has high rates of resistance of urinary tract pathogens to ampicillin and co-trimoxazole and variable resistance to fluoroquinolones. As Paul Ehrlich once said: "Drug resistance follows the drug like a faithful shadow." For the effective administration of antimicrobials, there is insufficient data on the structure of pathogens without data on the sensitivity of uropathogens in the region. According to an international survey ARESC on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections, the resistance rate of *E. coli* to fluoroquinolones in Russia is 14.6% compared to 1.6, 3.7, 1.6, 3, 4 and 3.8% in France, Germany, Austria, the Netherlands and Hungary respectively [42].

According to Rafal'skii V.V. et al. [43], the resistance rate of *E. coli* to fluoroquinolones in Russia has increased by 10% from 1999 to 2008. When choosing antibiotics for treatment of uncomplicated LUTI, it is necessary to take into account some factors. These include the spectrum and sensitivity of uropathogens, the efficacy of antibiotics in clinical trials, drug tolerability, adverse effects, cost and availability of the drug. As for adverse effects of antibiotics used in the management of LUTI, US FDA recently issued a warning that fluoroquinolone antibiotics are associated with disabling and potentially permanent side effects of the tendons, muscles, joints, nerves, and central nervous system [44]. As a result, fluoroquinolones were recommended to be reserved for those who do not

have alternative treatment options. Since the number of new antibiotics under development is small, the only way to slow the development of resistance is the rational use of antibiotics [45].

As stated in the European Association of Urology guidelines [46], the choice of antibiotic therapy should be guided by the spectrum and susceptibility patterns of the etiological uropathogens, efficacy for the particular indication in clinical studies, tolerability, and adverse reactions, adverse ecological effects, cost, and availability. According to these principles, recommended first choice antimicrobial therapy in acute uncomplicated and exacerbations of recurrent cystitis includes:

- Fosfomycin trometamol;
- Nitrofurantoin macrocrystal;
- Pivmecillinam.

Alternative antimicrobials are:

- Ciprofloxacin
- Levofloxacin

As for the drugs of the alternative group, the latest epidemiological data, namely the DARMIS study [48], reported that the prevalence of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing outpatient uropathogens among adult women with uncomplicated UTI was only 2.3%, and the sensitivity of the main uropathogen – *E. coli* – to cephalosporins in uncomplicated community-acquired UTI varied from 94.5 to 99.2%. These figures correlate with the latest data from 2014–2015, obtained by a group of European researchers led by M. Kresken [49]. In their work, they also found a low prevalence of ESBL-producers among adult women with uncomplicated out-of-hospital UTI (3.9%) and high (>90%) sensitivity of uropathogens to oral cephalosporins, particularly to cefixime and ceftibuten. Besides, this study demonstrated that the four major uropathogens (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*) were able to show a sensitivity greater than 90% only to cefixime and ceftibuten, which is extremely important from the point of view of empirical therapy of UTI. Moreover, the European Association of Urology guidelines [46] reported that in Spain a parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in ESBL-producing *E. coli* had been observed [50].

In patients with uncomplicated community-acquired UTI, who participated in the DARMIC study, the resistance of *E. coli* to fluoroquinolones was greater than 10% [48], and in the M. Kresken study, it exceeded 20% [49]. The antibiotic resistance crisis has been attributed to the overuse of not only penicillin antibiotics, but also fluoroquinolones, carbapenems, and many others. Thus, as a result of the widespread use of fluoroquinolone antibiotics, the prevalence of resistant forms of mycobacterium tuberculosis has increased, leading to significant difficulties in the treatment of resistant forms of tuberculosis of the bladder and other organs [51].

Antibacterial therapy for the treatment or prevention of UTIs in patients with diabetes should be administered simultaneously with the stabilization of glycemia according to the expected individual targets.

Antibacterial prophylaxis of recurrent UTIs should be used after counselling and behavioral modifications (4, A) (Table 1) [52]. Before the initiation of preventive antibacterial therapy, a urine culture should be obtained two weeks after the treatment of the previous UTI to confirm the eradication of the pathogen (4, A).

Table 1a

Level of evidence	
Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials.
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial.
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation.
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports.
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities.

Continuous low-dose antibiotic prophylaxis regimens and postcoital prophylaxis [53] may be considered for women with recurrent uncomplicated UTIs (1a, A); the choice of the antibiotic is determined by the sensitivity of the etiological uropathogen. In such cases, there is always the possibility of selecting resistant strains of microorganisms.

In women with recurrent uncomplicated cystitis associated with sexual intercourse, self-diagnosis and self-treatment with a short course regimen of an antimicrobial agent should be considered (2b, A) [54]. Postcoital prophylaxis can be used to reduce the risk of developing UTI in pregnant women who have had frequent UTIs before pregnancy (2b, B) [55]. Congenital or acquired intravaginal displacement of distal urethral is one of the frequent causes of recurrent cystitis [56-58].

Female hypospadias is characterized by shortening of the urethra and ectopia of the external urethral opening. Vaginal ectopia (female hypospadias) of the external urethral orifice, which is initially located on the vaginal border or the anterior vaginal wall is a congenital disorder. Significantly more common is the hypermobility of the distal urethra, that is, its increased mobility due to the presence of urethral-hymenal adhesions. This condition during sexual intercourse results in the displacement of the urethra in the vagina and retrograde infection of the lower urinary tract with a vaginal microflora. Clinical manifestations of infection of the lower urinary tract during ectopic and hypermobility of the urethra occur in young women and are associated with the onset of sexual activity. Symptoms can range from single dysuric episodes to a severe inflammatory process with severe pain syndrome, restriction of physical and sexual activity and often work disability. The frequency of recurrence depends on the degree of urethral displacement in the vagina and the sexual activity of the woman. As a rule, exacerbation of a chronic infection in the urethra and bladder occurs 12-36 hours after sexual intercourse, the so-called postcoital cystitis, which may result in a sexual dysfunction, decreased libido, the avoidance of sexual

contacts leading to a significant deterioration in the quality of life and disruption of relationships in the family [55, 58]. The currently accepted surgical treatment for postcoital cystitis and urethritis is a transposition of the urethra [55, 58].

It is necessary to develop the following alternative strategies:

- Local hormone replacement therapy (HRT) in climacteric women (estriol).

Among menopausal women, urogenital disorders may be associated with estrogen deficiency leading to mucosal atrophy of the urogenital tract [59, 60]. With estrogen deficiency, the concentration of lactobacilli in the vagina decreases, the pH of the vaginal secretion increases, and facultative anaerobic microorganisms begin to predominate in the microbial landscape thus predisposing to UTI recurrence (61).

The hormone deficiency-related atrophic changes are characterized by a decrease in blood supply to the vaginal mucosa, destruction, and hyalinosis of elastic and collagen fibers [62]. This is accompanied by changes in the cellular composition of the vaginal epithelium; the production and content of glycogen the epithelial cells decreases, thus weakening the protective properties of the mucous membranes and facilitates their infection. The colonization of the vagina with lactobacilli and the level of lactic acid decreases, increasing the acidity of the vaginal contents to pH = 5.5–6.8. The alterations in the vaginal biota create conditions for colonization of the vaginal mucosa by exogenous and endogenous flora, which increases the risk of bacterial vaginosis, vaginal and other genitourinary infections [63–65].

Local HRT can help reduce the incidence of UTI due to the following factors:

- The proliferation of the vaginal epithelium, increased synthesis of glycogen, restoration of the lactobacillus population in the vaginal biotope, and restoration of the acidic pH of the vaginal contents;
- The improvement of blood supply to the vaginal wall and its elasticity, the restoration of the transudation;

Table 1b

Grade of recommendation	
Grade	Nature of recommendations
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomised trial.
B	Based on well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials.
C	Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality.

- The improvement of blood supply to all layers of the urethra, restoration of its muscle tone, quality of collagen structures, the proliferation of urothelium, increase in the amount of mucus [66].

Local HRT (suppositories or estriol cream) is used for isolated urogenital disorders; in the presence of absolute contraindications to systemic HRT; in cases of incomplete relief of symptoms of atrophic vaginitis and urinary disorders due to urogenital atrophy with the systemic therapy (a combination of systemic and local therapy); if a patient is unwilling to receive systemic HRT; at the first referral to a gynecologist-endocrinologist due to urogenital disorder at the age above 65 years [67].

In this context, it is obvious that the main goal of the etiopathogenetic therapy of urogenital disorders in the postmenopausal period should be aimed to eliminate the effects of estrogen deficiency, and in women with UTI, antibacterial therapy should be combined with the treatment of age-related mucosal atrophy;

- probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 probiotic strains, the grade of recommendation C).

Currently, there is no universal probiotic with confirmed clinical effectiveness regarding prevention of UTI. Women with UTI may use intravaginal probiotics containing only specifically tested strains of lactobacilli: *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 (4, C) [68]. Daily intake of oral formulations containing GR-1 and RC-14 strains is possible to restore the natural lactobacillary microflora of the vagina and prevent the development of bacterial vaginosis, which increases the risk of UTI (1b, C) [69].

One of the studies investigated the possibility of increasing the effectiveness of antibiotic therapy in the prevention of recurrent UTIs in children using an additional prescription of probiotics.

The study was conducted between 2007 and 2011 and included children with the history of recurrent UTI and unilateral vesicoureteral reflux.

The first group of patients received concomitant probiotic and antibiotics (*Lactobacillus acidophilus* and *bifidobacterium lactis*, 0.25 ml/kg three times a day in addition to nitrofurantoin, 1mg/kg daily. In the second group, all children received conventional prophylactic antibiotics alone (nitrofurantoin, 1 mg/kg daily). Randomization was performed with stratification by sex, age, and grade of reflux. The urine examinations were done monthly in both groups. Forty-one children (age: 8.3 ± 3.1 years) in the first group and 44 children (age: 8.0 ± 3.0 years) in the second group were compared. During three years, 39% in the first group and 50% of participants in the second group experienced recurrent UTIs. The incidence of UTI - febrile and afebrile - reduced in both groups without any significant differences after two years of prophylaxis. However, the incidence of febrile UTIs was lower in the first group in the last year. The researchers concluded that the use of probiotic and antibiotics in children with recurrent UTI is safe and more effective in reducing the incidence of febrile UTI in comparison to prophylactic antibiotics alone [70];

- Nonspecific prophylaxis (acidification of urine, cranberry juice, etc., the grade of recommendation C).

Despite the lack of accurate pharmacological data and a small number of studies, there is evidence supporting the effectiveness of cranberries (*Vaccinium macrocarpon*)

in reducing the recurrence of cystitis in women after 12 month consumption compared with placebo (1b, C) [71]. For prevention, a daily intake of cranberries in an amount of 36 mg (1b, C) of proanthocyanidin A (an active substance preventing the adhesion of *E. coli* to uroepithelium due to blockage of P-type bacterial pili) is recommended.

One of the registered in Russia dietary supplements containing botanicals reducing the risk of inflammatory diseases of the urinary tract is Cystenium. It contains cranberry proanthocyanidins, arbutin from the bearberry extract, polyphenolic substances, vitamin C. Cranberry fruit extract is standardized for proanthocyanidins A. The content of proanthocyanidins corresponds to the dosage of 36 mg recommended by the European Association of Urology. The components of the Cystenium interfere with the attachment of bacteria to the walls of the bladder, create an acidic environment that suppresses the vital activity of bacteria, and also contribute to the rapid removal of microorganisms from the genitourinary system. Cystenium is available in the form of a powder for preparation of a drink; 1 sachet is taken 1–2 times daily after dissolving in a glass of water (200 ml) of room temperature (treatment course is two weeks).

More than 45 years of research have repeatedly confirmed the useful properties of cranberries and its products, especially cranberry extracts, in the prevention of UTI. For example, it has been shown that the consumption of cranberry extracts or juice is associated with blocking the ability of bacteria to adhere to the cells of the bladder, urethra or vagina [71–76].

The intake of cranberry supplements reduces the adhesion of bacteria regardless of their strain and resistance to antibiotics [73, 78]. Cranberry contains a group of specific substances such as polyphenols, called proanthocyanidins [77–79]. These substances can prevent the precipitation of bacteria on the urinary tract [80, 81]. Although the substances of this group are found in many plant food products, it is the cranberry that contains those that show maximum activity concerning adhesion [82].

Proanthocyanidins offer some additional benefits. Binding to the surface of bacterial cells, they change the shape and structure of the bacterium, making it less functional [83, 84].

The daily intake of 36 mg of cranberry proanthocyanidins has been found sufficient to prevent recurrent UTIs [85]. Analysis of 10 clinical trials involving 1,049 patients showed that cranberry juice might decrease the number of symptomatic UTIs over a 12 month by 35% compared with the control group [86]. The ability of cranberry preparations to inhibit adherence of uropathogenic isolates of *E. coli* to urothelium was demonstrated in 13 clinical studies [88].

The main mechanism of this phenomenon is the ability of proanthocyanidins to a dose-dependent inhibition of pathogen adhesion to various surfaces due to binding and blocking bacterial I- and P-type fimbria [88]. Due to this, proanthocyanidins inhibit the production of biofilms on the surface of the urothelium (so-called biofilms), but very selectively. The biofilms produced by oral pathogens and uropathogenic *E. coli* strains appear to be sensitive to proanthocyanidins, while the biofilms produced by *P. mirabilis* are not [89]. Of all the cranberry

proanthocyanidins, the most marked antiadhesive activity is exhibited by trimeric A-type proanthocyanidins [90];

- Immunoactive prophylaxis.

Uro-Vaxom is the only immunotherapeutic product assigned with the highest levels of evidence in the European Association of Urology guidelines and available in Russia for the management of UTI in women (1a, B) [47]. Uro-Vaxom capsules of 6 mg contain lyophilized bacterial lysate of 18 strains of *E. coli*, the most common causative agent of UTI. This drug is an oral immunotherapeutic product that activates the body's immune defense mechanism through the mucous membrane (MALT-mucosal associated lymphoid tissue, GALT-gut-associated lymphoid tissue, and UALT-ureter-associated lymphoid tissue) and supporting the activity of these mechanisms at a high level. This includes a humoral and cellular immune response, which strengthens the body's natural defense against LUTI caused by various microorganisms. Moreover, the Uro-Vaxom can protect from a wider range of UTI pathogens, and not just against the microorganisms used in its composition [91]. The drug provides immunoactive prophylaxis due to activation of the body's own immune defenses. Concentrations of class A and G immunoglobulins in patients taking the Uro-Vaxom are several times greater than those in patients who do not take this product [92].

Uro-Vaxom is well tolerated and has no side effects. A positive feature of the drug is the possibility of using it both for treatment and the prevention of LUTI. For treatment of LUTI Uro-Vaxom is used together with an antibiotic by one capsule per day for ten days, and for prevention by one capsule per day for three months. The frequency of detection of bacteriuria after three months of taking Uro-Vaxom in combination with an antibiotic is three times lower than in patients who took only the antibiotic [92]. Uro-Vaxom reduces the frequency of recurrent LUTIs by 75% [93], the number and severity of symptoms by 48-67% [94], and the need for antibiotics by 50% [93]. To achieve maximum effect, the Uro-Vaxom should be taken as a full three-month course [94].

In addition to the above, it is important to note the importance of normalizing the functional state of the LUT in order to prevent LUTI. Studies conducted at the Clinic of Urology of the Sechenov First Moscow State Medical University showed that the nature and severity of LUT dysfunction in women with recurrent cystitis could play an important role in the pathogenesis of this inflammatory process [23]. The study findings suggest that the chronic inflammatory process in the bladder may not be the cause, but the consequence of functional LUT disorders associated with an impaired nervous regulation of these organs. This statement is based on the classical concept of neurophysiology suggesting that the autonomic nervous system plays an important role in the regulation of the function of the urinary bladder and urethra.

The same can be explained by the presence and distribution of adreno- and cholinergic receptors in the functionally active zones of the LUT [95]. Higher incidence of cystitis in women may be explained by the rotational hydrodynamics of urine during urination, when urine from the urethra moves into the bladder (urethrovesical reflux) [96]. The functional LUT disorders in women with recurrent cystitis can be associated with an imbalance of functional equilibrium between the alpha

and beta adrenergic structures of the sympathetic branch of the autonomic nervous system of the detrusor. The increased activity of the adrenoreceptors of the urethra and the bladder neck leads to discoordination of detrusor and proximal urethra, so-called functional urethral stenosis, or detrusor sphincter dyssynergia. The preceding suggests that the use of drugs that affect the function of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system can be used to treat functional LUT disorders [23].

The development of inflammation in the bladder wall against the background of LUT dysfunction, in turn, can contribute to the disruption of the normal functioning of the bladder and/or urethra. Thus, the pathogenetic treatment of chronic cystitis should be based on breaking open the closed circle of dysfunction-inflammation. With the long-term presence of LUT dysfunction, the inflammatory process progresses and, consequently, without normalizing the impaired bladder and urethral function, the antibiotic and anti-inflammatory therapy may not be effective [23].

In summary, it is necessary to emphasize once again that treatment and prophylaxis of UTI should be comprehensive and include the restoration of normal anatomy of the urogenital tract, and in addition to antibacterial and anti-inflammatory drugs, use drugs normalizing the function of LUT, drugs for local and systemic immunoprophylaxis, protection of urothelium from recurrence of infection, local hormone replacement therapy in menopause, and dietary supplements to acidify urine.

REFERENCES

1. *Danilenko V.R.* Chronic cystitis. *Urologiya i nefrologiya*. 1995;4:49–53. Russian
2. *Kan D.V.* Guidelines for obstetric and gynecologic urology. M., 1978. 456 p. Russian
3. *Kan D.V.* Guidelines for obstetric and gynecologic urology. M., 1982. P. 234–35. Russian
4. *Kuznetsova H.H., Khomenko N.P., Krasil'nikov G.P., Khoroshavina H.A.* A systematic approach to diagnosis and treatment of chronic cystitis. *Sb. nauch. tr.: Aktual'nye voprosy urologii i andrologii*, pocv. 100-letiyu kaf. SPbMAPO. SPb., 2001. P. 188–190. Russian
5. *Bednova V.N., Bakalova L.A.* Treatment with fluoroquinolones (tarivid, ciprobay, abaktal) infections of the urogenital tract. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1993;3:77–78. Russian
6. *Perrotta C., Aznar M., Mejia R. et al.* Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2008*, Issue 2.
7. *Chew L.D., Fihn S.D.* Recurrent cystitis in nonpregnant women. *West J Med*. 1999;170(5):274–277.
8. *Neimark B.A.* The role of microcirculatory and urodynamic disorders in the genesis of persistent dysuria in women. PhD thesis. 2002. Russian
9. Guidelines on urological infections, European Association of Urology, 2013.
10. *Hooton T., Stamm W.* Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin N Am*. 1997;11:551–581.
11. *Gadzhieva Z.K.* Features of approach to the diagnosis and treatment of recurrent lower urinary tract infections. *Urologiya*. 2013;3:84–90. Russian (Гаджиева З.К. Особенности подхода к диагностике и лечению рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. *Урология*. 2013;3:84–90).
12. *Rafal'skii V.V., Strachunskii L.S., Krechikova O.I.* i soavt. Resistant pathogens in outpatient urinary tract infections according to multicenter microbiological studies UTIAP-I and UTIAP-II. *Urologiya*. 2004;2:13–17. Russian
13. *Kahlmeter G.*; ECO.SENS. An international survey of the

- antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(1):69–76.
14. Wright J.M. et al. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Rapid answers using Cochrane library. *Canadian Family Physician.* 1993;48:58–60.
15. Kulakov V.I., Sidorova V.S. Guidelines for Midwifery 2006/03 – Part II – Pregnancy. Complications. Chapter 18 – Diseases of the kidneys and pregnancy. Russian
16. Romero R., Oyarzun E., Mazor M. et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol.* 1989;73(4):576–582.
17. Cunningham F.G., Morris G.B., Mickal A. Acute pyelonephritis of pregnancy: a clinical review. *Obstet Gynecol.* 1973;42:112–115.
18. Huber M., Krauter K., Winkelmann G., Bauer H.W., Rahlfs V.W., Lauener P.A., Blessmann G.S., Bessler W.G. Immunostimulation by bacterial components: II. Efficacy studies and meta-analysis of the bacterial extract OM-89. *Int J Immunopharmacol* 2000;22:1103–1111.
19. Komyakov B.K., Novikov A.I., Gorelov A.I. in dr Orthotopic reconstruction of the bladder with stomach segment. *Urologiya.* 2004;3:32–35. Russian
20. Khairliiev G.Z. Changes in the bladder in female dysuria. PhD thesis. M., 1990. Russian
21. Gosling J.A., Gilpin S.A., Dixon J.S., Gilpin C.J. Decrease in the autonomic innervation of human detrusor muscle in outflow obstruction. *J Urol.* 1986;136:501–503.
22. Thüroff J.W., Bunke B., Ebner A., Faber P., de Geeter P., Hannappel J., Heidler H., Madersbacher H., Melchior H., Schäfer W., et al. Randomized double-blinded multicentre trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: Oxybutinin vs prophanterline vs placebo. *J Urol.* 1991;145:813.
23. Gadzhieva Z.K. Urodynamic examinations in the diagnosis and treatment of urinary disorders. Dr.Med.Sci. thesis. 2009. P. 114–28. Russian
24. Zuban' O.N. Causes, diagnosis and treatment of bladder dysfunction in patients with kidney tuberculosis. PhD thesis. SPb., 2002. Russian
25. Gogus C., Turkolmez K., Tulunay O., Gogus O. Eosinophilic cystitis in a case presenting with an initial diagnosis of invasive bladder tumor. *J Urol Int.* 2000;64(3):162–164.
26. Tawada T., Sakakura T., Watanabe H. Clinical evaluation of pressure-flow test to male patient with micturition disturbance. *Japanese J Urol.* 1993;84:879–883.
27. Vozjanov A.F., Seimievskii D.A., Bekmuratov U. Diseases of the bladder in children. Kiev, 1992. 216 p. Russian
28. Zabiroy K.I. Ascending infection of the urinary tract and kidneys in females. Dr.Med.Sci. thesis. M., 1997. Russian
29. Kan D.V. Guidelines for obstetric and gynecologic urology. M., 1986. 88 p. Russian
30. Levin E.I. Cystitis in women: diagnosis and treatment. PhD thesis. M., 1991. Russian
31. Gillespie L. Destruction of the vesicoureteric plexus for the treatment of the hypersensitive bladder disorders. *Br J Urol* 1994;74:40–43.
32. Derzhavin V.M., Vishnevskii E.L., Gusev B.S. Experimental study on uninhibited neurogenic bladder. *Urologiya i nefrologiya.* 1977;4:32–36. Russian
33. Andersson K.E. Current concepts in the treatment of disorders of micturition. *Drugs.* 1988;35:477–494.
34. Andersson K.E. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rew.* 1993;45:253.
35. Biggers R.D. Self-administration of dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis. *J Urol.* 1986;28:10–11.
36. Cetinel B., Turan T., Talat Z., Yalçin V., Alici B., Solok V. Update evaluation of benign prostatic hyperplasia: when should we offer prostatectomy? *Br J Urol* 1994;74:566–571.
37. Hinman F.J. Selections of intestinal segments for bladder substitution: Physical and physiological characteristics. *J Urol* 1988;139:519.
38. Kinder R.B., Mundy A.R. Pathophysiology of idiopathic detrusor instability and detrusor hyperreflexia. An in vitro study of human detrusor muscle. *Br J Urol.* 1987;60:509–513.
39. Pang X., Marchand J., Sant G.R., Kream R.M., Theoharides T.C. Increased number of substance P positive nerve fibres in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1995;75(6):744–750.
40. Thüroff J., Burke B., Ebner A., et al. Randomized double-blinded multicentre trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: Oxybutinin vs prophanterline vs placebo. *J Urol* 1991;145:813.
41. Dubskii S.A., Lepetukhin A.E. Features of the development and course of urinary tract infections in patients with diabetes. *Urologiya segodnya.* 2011;1 (11):12–13. Russian
42. Schito G.C., Naber K.G., Botto H., Palou J., Mazzei T., Gualco L., Marchese A. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(5):407–413.
43. Rafal'skii V.V., Belokrysenko S.S., Malev I.V., Derevitskii A.V., Galkin V.V., Ostroumova M.V., Lyakhova O.A. The sensitivity of urinary tract infection pathogens isolated in Russian Federation to oral III generation cephalosporin cefixime. *Lechashchii vrach* 2008;8:27–29. Russian
44. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together May 12, 2016. Информация доступна на сайте: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm> (дата обращения: 27.05.2016).
45. Gyssens I.C. All EU hands to the EU pumps: the Science Academies of Europe (EASAC) recommend strong support of research to tackle antibacterial resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:889–891.
46. Grabe M. et al. EAU Guidelines on Urological Infections. 2015: 1–86.
47. Grabe M., Bjerklund-Johansen T., Botto H. et al. EAU. Guidelines on urological infections/European Association of Urology Guidelines. Arnheim, The Netherlands. European Association of Urology. 2013. 106p.
48. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Eidel'shtein M.V., Shevelev A.N., Grinev A.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., «DARMIS» research group. Current status of antibiotic resistance of pathogens of community-acquired urinary tract infections in Russia: Results of the «DARMIS» study (2010–2011). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2012;14 (4):280–302. Russian
49. Kresken M., Körber-Irrgang B., Biedenbach D.J., Batista N., Besard V., Cantón R., García-Castillo M., Kalka-Moll W., Pascual A., Schwarz R., Van Meensel B., Wisplinghoff H., Seifert H. Comparative in vitro activity of oral antimicrobial agents against Enterobacteriaceae from patients with community-acquired urinary tract infections in three European countries. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22: 63.e1–63.e5.
50. Oteo J., Bautista V., Lara N., Cuevas O., Arroyo M., Fernández S., Lázaro E., de Abajo F.J., Campos J.; Spanish ESBLEARS-Net Study Group. Increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(11):2459–2463.
51. Kulchavenya E.V., Kholobin D.P. Reasons of delayed diagnosis of bladder tuberculosis. *Urologiya.* 2015;43:29–32. Russian
52. Albert X., Huertas I., Pereiro II, Sanfélix J., Gosalbes V., Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3): CD 001209.
53. Schaeffer A.J., Stuppy B.A. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J. Urol.* 1999;161(1):207–211.
54. Vazquez J.C., Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD002256.
55. Komyakov B.K. Extravaginal transposition of the urethra in the treatment of post-coital cystitis. *Urologiya.* 2013;5:12–14. Russian
56. O' Donall R.P. Relative hypospadias potentiated by innadequate rupture of the hymen. *J. Int. Coll. Sbrg.* 1959;32:374.
57. Hirschhorn R.C. Urethral – hymenal fusio. *Obstet. Gynecol.* 1965;26(6):903.
58. Gvozdev M.Yu., Loran O.B., Gumin L.M., D'yakov V.V. Transposition of the distal urethra in the surgical treatment of recurrent infections of the lower urinary tract in women. *Urologiya.* 2000;3:29–32. Russian
59. Gadzhieva Z.K. Functional state of the lower urinary tract and drug correction of urination disorders in women during menopause. PhD thesis. M., 2001. 188 p. Russian

60. Balan V.E., Velikaya S.V., Tikhomirova E.V. Principles of hormone replacement therapy of urogenital disorders. *Consilium medicum*. 2002;7(4):358–364. Russian
61. Perepanova T.S. Uncomplicated infections of the lower urinary tract. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2010;2. Russian
62. Ledina A.V., Prilepskaya V.N., Kostava M.N. Treatment of atrophic vaginitis in postmenopausal women. *Ginekologiya*. 2010;4. Russian
63. Ankirskaya A.S. Bacterial vaginosis. *Akush. i ginekol.* 1995;6:13–16. Russian
64. Balan V.E. Principles of hormone replacement therapy of urogenital disorders. *Ginekologiya*. 2000;2(5):140–42. Russian
65. Balan V.E. Principles of hormone replacement therapy of urogenital disorders. *Cons. Med.* 2003;5(7):413–17. Russian
66. Kira E.F. Bacterial vaginosis (clinic, diagnostics, treatment). *Dr.Med.Sci. thesis*. Leningrad, 1995. Russian
67. Kostava M.N., Prilepskaya V.N., Bykovskaya O.V. Cervico-vaginal ecosystem and postmenopausal hormone replacement therapy. *Ginekologiya. Ekstravypusk*. 2006. S. 6–8. Russian
68. Anukam K.C., Osazuwa E., Osemene G.I., Ehigiagbe F., Bruce A.W., Reid G. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect.* 2006;8 (№№12–13):2772–2776.
69. Mohseni M.J., Aryan Z., Emamzadeh-Fard S., Paydary K., Mofid V., Joudaki H., Kajbafzadeh A.M. Combination of probiotics and antibiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Iran J Pediatr*. 2013;23(4):430–438.
70. Beerepoot M.A., Geerlings S.E., van Haarst E.P., van Charante N.M., ter Riet G. Nonantibiotic Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Urology*. 2013;190:1981–1989.
71. Valentova K., Stejskal D., Bednar P., Vostalova J., Cihalik C., Vecerova R., Koukalova D., Kolar M., Reichenbach R., Sknouril L., Ulrichova J., Simanek V. Biosafety, antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial. *J Agric Food Chem*. 2007;55(8):3217–3224.
72. Di Martino P., Agniel R., David K., Templer C., Gaillard J.L., Denys P., Botto H. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. *World J Urol*. 2006;24(1):21–27.
73. Lavigne J.P., Bourg G., Combescure C., Botto H., Sotto A. In-vitro and in-vivo evidence of dose-dependent decrease of uropathogenic *Escherichia coli* virulence after consumption of commercial *Vaccinium macrocarpon* (cranberry) capsules. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(4):350–355.
74. Jass J., Reid G. Effect of cranberry drink on bacterial adherence in vitro and vaginal microbiota in healthy females. *Can J Urol*. 2009;16(6):4901–4907.
75. Howell A.B., Botto H., Combescure C. et al. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis*. 2010;10:94.
76. Tempera G., Corsello S., Genovese C., Caruso F.E., Nicolosi D. Inhibitory activity of cranberry extract on the bacterial adhesiveness in the urine of women: an ex-vivo study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(2):611–618.
77. Perez-Lopez F.R., Haya J., Chedraui P. *Vaccinium macrocarpon*: an interesting option for women with recurrent urinary tract infections and other health benefits. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009; 35(4):630–639.
78. Lavigne J.P., Bourg G., Botto H., Sotto A. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) and urinary tract infections: study model and review of literature. *Pathol Biol (Paris)*. 2007;55(8–9):460–464.
79. Ermel G., Georgeault S., Inisan C., Besnard M. Inhibition of adhesion of uropathogenic *Escherichia coli* bacteria to uroepithelial cells by extracts from cranberry. *J Med Food*. 2012 Feb; 15(2): 126–134.
80. Liu Y., Gallardo-Moreno A.M., Pinzon-Arango P.A., Reynolds Y., Rodriguez G., Camesano T.A. Cranberry changes the physicochemical surface properties of *E. coli* and adhesion with uroepithelial cells. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2008;65(1):35–42.
81. Guay D.R. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs*. 2009;69(7):775–807.
82. Howell A.B., Reed J.D., Krueger C.G., Winterbottom R., Cunningham D.G., Leahy M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry*. 2005;66(18):2281–2291.
83. Lavigne J.P., Bourg G., Botto H., Sotto A. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) and urinary tract infections: study model and review of literature. *Pathol Biol (Paris)*. 2007;55(8–9):460–464.
84. Johnson B.J., Lin B., Dinderman M.A., Rubin R.A., Malanoski A.P., Ligler F.S. Impact of cranberry on *Escherichia coli* cellular surface characteristics. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 377(3):992–994.
85. Sychev D.A. Cranberry preparations in urological practice: view of a clinical pharmacologist. *Urologiya*. 2011;(6):97–98.
86. Jepson R.G., Craig J.C. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 (1):CD001321.
87. Guay D. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs*. 2009;69(7):775–807.
88. Foo L.Y., Lu Y., Howell A.B., Vorsa N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry*. 2000; 54:173–181.
89. Howell A.B., Reed J.D., Krueger C.G. et al. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial antiadhesion activity. *Phytochemistry*. 2005; 66:2281–2291.
90. Gilbert James. *European Urological Review*. 2011; 6(2):114–119.
91. Huber M., Krauter K., Winkelmann G., Bauer H.W., Rahlfs V.W., Lauener P.A., Blessmann G.S., Bessler W.G. Immunostimulation by bacterial components: II. Efficacy studies and meta-analysis of the bacterial extract OM-89. *Int J Immunopharmacol* 2000; 22:1103–1111.
92. Czerwionka-Szaflarska M., Pawlowska M. Influence of Uro-Vaxom on sIgA level in urine in children with recurrent urinary tract infections. *Arch Immunol Ther Exp*. 1996;44:195–197.
93. Meredith M., Chiavaroli C., Bauer H.G. Immunotherapy for recurrent urinary tract infections: effects on an *Escherichia coli* extract. *Current Urology*. 2009.
94. Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T., Schaeffer A.J. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33:111–119.
95. Pushkar' D.Yu., Loran O.B., Rasner P.I. Experience with Dalfaz for medical therapy in patients with various urinary disorders. *Farmateka*. 2005;11:8. Russian
96. Loran O.B., Pushkar' D.Yu., Tevlin K.P. Using Driptane (oxybutynin) in patients with the urinary urgency. *Urologiya i nefrologiya*. 1998;6:24–26. Russian

Received 01.03.16

Accepted 26.04.16

П. В. Глыбочко¹, Ю. Г. Аляев¹, Н. В. Потолдыкова¹, К. А. Поляковский¹,
А. З. Винаров¹, А. И. Глухов², С. А. Гордеев²

РОЛЬ АКТИВНОСТИ ТЕЛОМЕРАЗЫ В НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

¹ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека;

² Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра биохимии

Автор для связи: Н. В. Потолдыкова — младший научный сотрудник НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, врач-уролог ЛДО № 4 УКБ № 2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова; e-mail: natalis8282@mail.ru

Цель исследования. Оценить возможность применения определения активности теломеразы (АТ) в клеточном материале мочи для неинвазивной диагностики рака мочевого пузыря (РМП).

Материалы и методы. Оценка АТ проведена в моче 48 больных РМП (основная группа) до и после трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря (n=38), открытой резекции мочевого пузыря (n=4), цистэктомии (n=6). Также АТ была оценена в 48 образцах опухолевой ткани, полученной от этих пациентов в ходе оперативного удаления опухоли мочевого пузыря. Каждый образец опухолевой ткани был разделен на две части, одна из которых была подвергнута гистологическому исследованию, вторая использована для определения активности теломеразы. Диагноз РМП был подтвержден морфологически во всех наблюдениях. Определение АТ в образцах проводили с помощью модифицированного TRAP-метода (telomerase repeat amplification protocol), ОТ-ПЦР, ПЦР; электрофореза. В качестве контроля исследовали клеточный материал мочи и ткани 12 пациентов с хроническим циститом.

Результаты. Перед операцией АТ была выявлена в 45 (93,75%) из 48 образцов клеточного материала мочи больных с подозрением на РМП. У всех больных данной группы был гистологически верифицирован РМП. Ни в одном из 48 образцов клеточного материала мочи пациентов с РМП в послеоперационном периоде АТ не определена. В контрольной группе пациентов с гистологически верифицированным циститом слабая АТ отмечена лишь в одном образце клеточного материала мочи. Проведенный анализ указывает на статистически значимое преобладание больных РМП при наличии в моче АТ (p=0,001). Активность теломеразы была обнаружена во всех образцах опухолевой ткани. Также мы проанализировали зависимость уровня АТ в моче и ткани от степени дифференцировки РМП. В клеточных материалах мочи больных высокодифференцированным РМП (n=15) средняя АТ составила 0,61%, умереннодифференцированным РМП (n=23) — 0,95%, низкодифференцированным РМП (n=10) — 1,33%, т.е. имело место повышение уровня АТ в моче по мере снижения степени дифференцировки. Это может использоваться в возможности прогнозирования течения заболевания на основании определения уровня АТ у данной группы пациентов.

Выводы. Предварительные данные свидетельствуют о возможности применения определения АТ клеточного материала мочи в диагностике и контроле рецидивирования РМП.

Ключевые слова:

рак мочевого пузыря, теломераза, активность теломеразы, ОТ-ПЦР, ПЦР, электрофорез, продукты амплификации теломеразной реакции

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. Для цитирования: Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Потолдыкова Н.В., Поляковский К.А., Винаров А.З., Глухов А.И., Гордеев С.А. Роль активности теломеразы в неинвазивной диагностике рака мочевого пузыря. Урология. 2016;4: 76–81

Введение. Рак мочевого пузыря (РМП) является распространенным онкологическим заболеванием, встречается в 15 из 100 тыс. случаев и занимает второе место после рака простаты среди онкозаболеваний мочеполовой системы [1, 2]. По данным официальной статистики за 2010 г., в РФ было зарегистрировано 13 562 случая РМП, при этом в России на долю данного вида рака приходится 4,5% всех злокачественных новообразований.

Диагностика РМП и оценка степени распространенности опухолевого процесса основываются на использовании лабораторных, ультразвуковых, рентгенологических (КТ, МРТ), эндоскопических методов. «Золотым» стандартом диагностики РМП остается цистоскопия. С помощью цистоскопии с последующей ТУР-биопсией стенки мочевого пузыря можно установить не только диагноз, но и стадию РМП. Данный метод диагностики является высокоинформативным, но инвазивным. Цитологическое исследование мочи — неинвазивный метод диагно-

стики РМП, однако его чувствительность и специфичность не очень высоки и составляют, по разным данным, 44 и 98% соответственно [3, 4].

Как известно, РМП характеризуется высоким риском рецидивирования. Цистоскопия при РМП является наиболее часто используемым методом для обнаружения возможного рецидива РМП. Обследование должно проводиться каждые 3 мес в течение 2 лет после лечения, через каждые 6 мес в следующие 2 года и далее 1 раз в год. При обнаружении рецидива протокол возобновляется. Ввиду инвазивности цистоскопии больной может не соблюдать предписанной выше схемы обследования, что может стать причиной несвоевременного выявления рецидива РМП, а значит, обусловить неблагоприятный исход болезни. В связи с этим большой интерес представляет внедрение неинвазивных методов диагностики, в частности исследование онкомаркеров РМП в клеточном материале мочи.

Выявление рецидива РМП на ранней стадии считается важным условием успешности лечения, в связи с этим актуальной задачей современной онкологии является поиск онкомаркера, позволяющий рано диагностировать рецидив заболевания [6]. Определение онкомаркеров в клеточном материале мочи, возможно, приведет к сокращению числа контрольных цистоскопий, что позволит повысить качество жизни пациентов, находящихся под наблюдением [5, 6]. Одним из таких онкомаркеров является теломераза.

Ключевым признаком опухолевой клетки является способность к неограниченному делению, что делает ее условно бессмертной [7]. Проллиферативный потенциал опухолевых клеток тесно связан с наличием в них активной теломеразы. Теломераза — фермент, синтезирующий теломерные повторы ДНК (TTAGGG у млекопитающих) на 3'-концах хромосом. Функционально теломераза является холоферментом, состоящим из двух главных субъединиц: РНК-компонента *hTR* и каталитической белковой субъединицы *hTERT*. В большинстве здоровых тканей *hTR* экспрессируется конститутивно, а экспрессия *hTERT*, необходимая для проявления активности теломеразы (АТ), индуцирована [8]. Экспрессия *hTERT* непосредственно связана с регуляцией активности фермента, в то время как экспрессия *hTR* осуществляется независимо от АТ [9]. Многие авторы считают, что информация об АТ может иметь большое значение в диагностике рака [8–10]. Возможность использования теломеразы в диагностических тестах довольно велика, так как позитивный результат может быть получен при наличии в образце всего лишь нескольких опухолевых клеток, при этом важно, что для диагностики могут оказаться пригодными образцы, полученные неинвазивными и минимально инвазивными способами. Согласно данным литературы, АТ присутствует в большинстве злокачественных опухолей [16, 17], в том числе и в клетках РМП [18].

Например, АТ в случае карциномы МП была обнаружена в эксфолиативных раковых клетках мочи и промывной жидкости [11, 12]. Чувствительность определения АТ в клеточном материале мочи у больных РМП составляет 70–94%, специфичность — 88–99% [13]. Предполагают, что кроме диагностики АТ может найти применение и в прогнозировании исхода болезни. Как показывают результаты экспериментов, для некоторых видов опухолей существует корреляция между АТ и определенными клинико-патологическими показателями. Диагностический и прогностический потенциал теломеразы требует дальнейшего изучения с привлечением большего числа больных с более длительными сроками наблюдения. Для этих целей также необходимо усовершенствование методов количественного определения АТ.

Цель исследования: оценить возможность применения определения АТ в клеточном материале мочи для неинвазивной диагностики РМП.

Материалы и методы. Обследованы 60 пациентов, среди них 48 (80%) мужчин и 12 (20%) женщин. Возраст мужчин составил 64 (34–84) года, женщин — 59 (39–81) лет. Локальный Этический комитет Первого МГМУ им. И. М. Сеченова одоб-

рил протокол исследования (протокол № 02-14 от 19.02.2014), а все участники дали информированное согласие в письменной форме на участие в исследовании. Работа проведена в урологической клинике Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и в лаборатории МНИИМЭ.

Были исследованы клеточные материалы мочи (до и после операции) и образцы опухолевой ткани (операционный материал) от 48 пациентов с подозрением на РМП (основная группа). Опухолевую ткань получали после трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря ($n=38$), открытой резекции мочевого пузыря ($n=4$), цистэктомии ($n=6$). Полученная после запланированного оперативного пособия опухолевая ткань была подтверждена гистологическому исследованию, диагноз РМП подтвержден во всех случаях. Из них у 30 пациентов установлена стадия T1N0M0, у 4 — T2aN0M0, у 5 — T2bN0M0, у 5 — T3aN0M0, у 3 — T3bN0M0 и у 1 — T4N1M1. У 15 пациентов диагностирована высокая степень дифференцировки (G1) опухоли, у 23 — умеренная (G2) и у 10 — низкая (G3). Контрольную группу составили 12 человек с гистологически подтвержденным диагнозом «цистит». От этих пациентов было получено 12 образцов клеточных материалов мочи и ткани после запланированной цистоскопии и при необходимости — биопсии стенки мочевого пузыря.

Получение клеточных материалов мочи. Все процедуры центрифугирования при получении клеточного материала мочи проводили при комнатной температуре. Для промывки клеточных материалов применяли охлажденный до 4°C стерильный однократный раствор PBS (0,145 М NaCl, 0,76 М NaH₂PO₄, 2,24 М Na₂HPO₄). Для получения клеточных материалов использовали вторую утреннюю порцию мочи. Каждую пробу в течение 30 мин охлаждали при температуре 4°C. Далее 100 мл каждой пробы равномерно распределяли по культуральным пробиркам на 15 мл и центрифугировали со скоростью 2500 об/мин в течение 10 мин (центрифуга ELMi CM-6MT, ротор 6М, Латвия). Супернатант отбрасывали, и осадки в каждой пробирке ресуспендировали в 1 мл однократного раствора PBS. Далее содержимое всех пробирок равномерно распределяли по двум культуральным пробиркам на 15 мл и центрифугировали в течение 10 мин при 2500 об/мин, после чего повторяли процедуру промывки осадков в 1 мл однократного раствора PBS. После этого осадок в каждой пробирке ресуспендировали в 1 мл раствора PBS и переносили в две микропробирки на 1,5 мл, затем центрифугировали на микроцентрифуге (Eppendorf 5415, ротор 14000 RPM, Германия) 10 мин при 2500 об/мин. Супернатант отбрасывали, а остаток капель жидкости в пробирке с осадком аккуратно удаляли полоской фильтровальной бумаги («Whatman», Великобритания). Часть осадка отбирали для подсчета в нем числа клеток, который осуществляли в камере Горяева с использованием 0,4%-ного раствора красителя Trypan blue Stain («Sigma», США). Далее осадок клеток замораживали в жидком азоте и хранили при -70°C.

Определение активности теломеразы. Перед приготовлением белковых экстрактов образцы клеточных материалов мочи размораживали на льду. Далее к ним добавляли холодный лизирующий

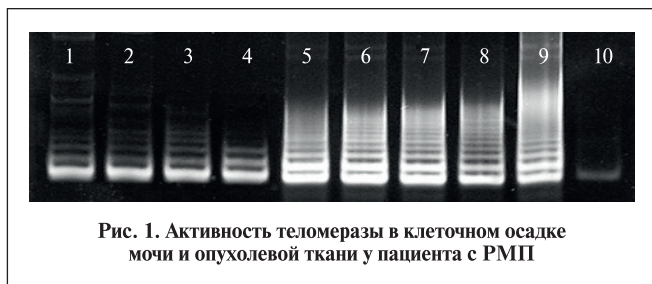


Рис. 1. Активность теломеразы в клеточном осадке мочи и опухолевой ткани у пациента с РМП

CHAPS-буфер, содержащий 10 мМ Трис-НСl (рН 7,5), 1 мМ $MgCl_2$, 1 мМ EGTA, 0,1 мМ PMSF, 5 мМ β -меркаптоэтанола, 0,5% (в/о) CHAPS и 10% (в/о) глицерина. CHAPS-буфер добавляли из расчета 1 мкл на 1000 клеток осадка. Затем клеточный материал мочи интенсивно ресуспендировали в буфере и инкубировали на льду в течение 30 мин. В процессе инкубации осадок интенсивно перемешивали через каждые 5 мин на аппарате Vortex в течение нескольких секунд. Полученный клеточный экстракт центрифугировали со скоростью 12000 g в течение 30 мин при 4°C (Eppendorf 5415, ротор 14000 RPM, Германия). Супернатант, не касаясь осадка, аккуратно переносили по 25 мкл в чистые микропробирки и быстро замораживали в жидком азоте. Готовые экстракты хранили при -70 °C.

При использовании операционного материала непосредственно перед стадией лизирования осуществляли гомогенизацию образца. Для этого около 30 мг размороженного образца помещали в стеклянный мини-гомогенизатор и проводили первую гомогенизацию на льду в течение 1 мин в 300 мкл лизирующего CHAPS-буфера. CHAPS-буфер добавляли из расчета 10 мкл на 1 мг ткани. Затем каждые 5 мин проводили еще 6 стадий гомогенизации продолжительностью не более 1 мин каждая. Далее, как и при обработке клеток, гомогенат центрифугировали, аккуратно отбирали супернатант, разделяли его на аликвоты по 25 мкл, которые быстро замораживали в жидком азоте и хранили при -70 °C.

Концентрацию белка в экстрактах клеток и тканей определяли с помощью красителя Coomassie Brilliant Blue G-250 («Sigma», США) по методу Брэдфорд [16].

Активность теломеразы определяли с помощью метода TRAP [13] с неизотопной модификацией [15].

Элонгацию олигонуклеотидного субстрата и последующую амплификацию проводили в 50 мкл реакционной смеси, содержащей 67 мМ Трис-НСl (рН 8,8); 16,6 мМ $(NH_4)_2SO_4$; 0,01% Tween-20; 1,5 мМ $MgCl_2$; 1 мМ EGTA; 50 мМ каждого dNTP; 0,1 мкг TS-праймера (5ATTCCGTCGAGCAGAGTT-3) и 1–16 мкл исследуемого экстракта, содержащего 8; 4; 2 и 0,7 мкг белка. В качестве положительного контроля использовали 1 мкл клеточного экстракта опухолевой клеточной линии K562 (хронический миелоидный лейкоз), разбавленного лизирующим буфером CHAPS и эквивалентного 1000 клеток опухолевой линии, с концентрацией белка 0,04 мкг/мкл. В качестве отрицательного контроля вместо экстракта использовали 1 мкл буфера CHAPS. Опосредованное теломеразой удлинение TS-праймера происходило при инкубации реакционной смеси при 37°C в течение 25 мин. По окончании инкубации смесь выдерживали 5 мин при 94°C для инактивации теломеразы.

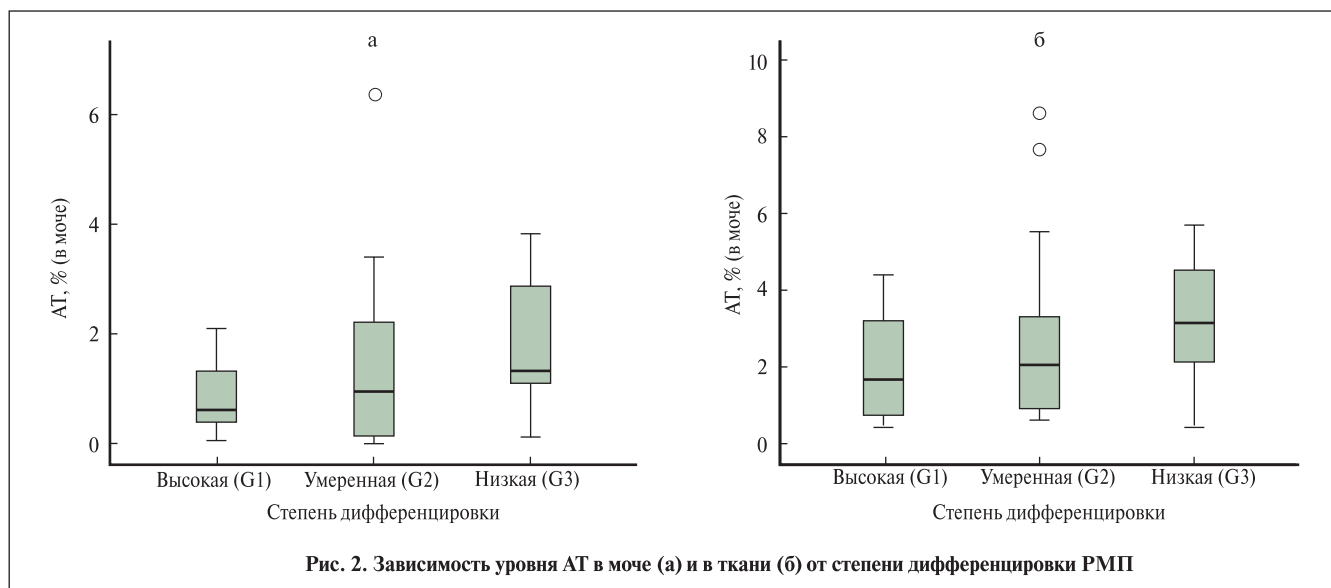
Затем в каждую пробу добавляли 0,1 мкг CX-праймера (5CCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA-3) и 2,5 ЕД SmarTaq ДНК-полимеразы («Диалат», Россия). Реакционную смесь амплифицировали в течение 35 циклов ПЦР в следующем режиме: 94°C – 60 с, 50°C – 60 с, 72°C – 90 с. Разделение амплификационных продуктов осуществляли методом электрофореза в 10%-ном неденатурирующем ПААГ, используя 1 Трис-боратный-ЭДТА (1хТБЕ) буфер (0,1 М борная кислота, 0,1 М Трис, 2 мМ ЭДТА). Образцы после ПЦР вносили в лунки геля в объеме 10 мкл, предварительно смешав их с 2 мкл лидирующего красителя Orange G (шестикратный раствор). Электрофорез проводили в течение 20 мин при напряженности электрического поля 25 В/см в случае одного геля и 40 В/см в случае парных гелей.

Визуализацию разделенных TRAP-продуктов проводили на УФ-трансллюминаторе (λ 300 нм) после окрашивания геля в течение 30 мин в растворе красителя SYBR Gold («Molecular Probes», США), разведенного 1 ТБЕ-буфером в соотношении 1:10000 при комнатной температуре в темноте. Окрашенные гели фотографировали цифровой камерой. Интенсивность TRAP-продуктов оценивали визуально и с помощью программы для анализа изображений ImageJ 1.35I («Kodak», США). При этом интенсивность TRAP-продуктов исследуемых проб сравнивали с TRAP-продуктами в контрольном образце, содержащем экстракт (0,04 мкг клеточного белка), полученный из теломеразопозитивных клеток линии K562 (хронический миелоидный лейкоз человека). Теломеразную активность в контрольном образце принимали за единицу (100%). Исследуемый образец считался теломеразопозитивным и подлежал обсчету при выявлении в TRAP-продуктах трех и более горизонтальных полос, располагавшихся на расстоянии длины одного теломерного повтора (6 п.н.) друг от друга (рис. 1).

Данные описаны с применением методов описательной статистики. Указана медиана, 5-й и 95-й перцентили. Сравнение данных выполняли с применением критерия хи-квадрат, Манна–Уитни, Крускал–Уоллиса. Статистически значимыми различия признавались при уровне P менее 0,05. С целью уточнения чувствительности и специфичности построены ROC-кривые и уточнена площадь под кривой.

Результаты. Из 48 образцов клеточного материала мочи, полученных от больных с подозрением на РМП в предоперационном периоде, теломеразопозитивных образцов было 45 (93,75%), теломеразонегативных – 3 (6,25%). У всех больных данной группы был гистологически верифицирован РМП. Ни в одном из 48 образцов клеточного материала мочи, полученных от тех же пациентов в послеоперационном периоде, АТ зарегистрировано не было. Из 12 образцов клеточного материала мочи пациентов с гистологически верифицированным циститом в 11 (97,9%) АТ не отмечено, в 1 (2,1%) детектировалась слабая АТ. Таким образом, у больных РМП статистически значимо чаще выявлялась АТ в моче ($p=0,001$).

Все 48 образцов опухолевой ткани пациентов с гистологически верифицированным РМП были теломеразопозитивными, тогда как ни в одном из 12 образцов контрольной группы пациентов с АТ заре-



гистрировано не было. Отмечено также статистически значимое преобладание АТ в ткани больных РМП ($p=0,001$).

Нами была предпринята попытка установить корреляцию между АТ в моче и ткани и стадией РМП (классификация по TNM). Значимых различий содержания АТ в моче ($p=0,067$) и ткани ($p=0,308$) при разных стадиях опухолевого процесса отмечено не было. Однако необходимо отметить, что средняя АТ в клеточном материале мочи практически была в 2,13 раза меньше, чем АТ в ткани (табл. 1).

Также мы проанализировали зависимость уровня АТ в моче и ткани от степени дифференцировки РМП. В клеточных материалах мочи у больных высокодифференцированным РМП ($n=15$) средняя АТ составила 0,61%, умереннодифференцированным РМП ($n=23$) – 0,95%, низкодифференцированным РМП ($n=10$) – 1,33%, т.е. имеет место повышение уровня АТ в моче по мере снижения степени дифференцировки (рис. 2 а).

Также отмечено повышение уровня АТ в ткани по мере снижения степени дифференцировки (рис. 2 б). Таким образом, нами выявлена тенденция между уровнем АТ и степенью дифференцировки РМП, что может стать важным диагностическим критерием в прогнозировании дальнейшего течения РМП.

Для того чтобы доказать, что АТ в образцах клеточного материала мочи пациентов с РМП определялась наличием именно опухолевых клеток, а не лейкоцитов, была проанализирована зависимость АТ в моче и ткани от степени лейкоцитурии (табл. 2). В подгруппах пациентов с лейкоцитурией и без нее

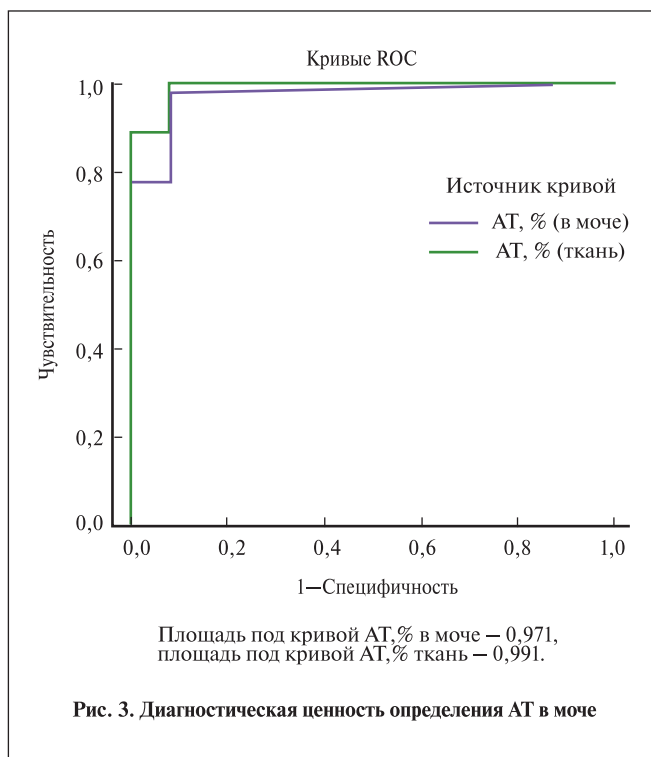
значимых различий в АТ в моче ($p=0,592$) и в ткани ($p=0,895$) не выявлено. Таким образом, присутствие в клеточном осадке мочи лейкоцитов не влияет на АТ в исследуемом белковом экстракте.

Далее была проанализирована зависимость АТ от присутствия эритроцитов в составе клеточного осадка мочи пациентов (табл. 3). Эритроциты содержат белок гемоглобин, гем которого может снижать эффективность TRAP-анализа. В подгруппах пациентов с эритроцитурией и без нее значимых различий в АТ в моче ($p=0,3$) и в ткани ($p=0,464$) не выявлено. Проведенный анализ показал отсутствие связи между этими параметрами и как следствие – отсутствие значимого влияния элементов крови в осадке мочи на результаты TRAP-анализа. Таким образом, образцы мочи с высоким содержанием крови не обязательно исключать из исследования.

Для оценки диагностической ценности оценки АТ в моче при разработке неинвазивной диагностики РМП был проведен ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности. В качестве контрольной группы были выбраны 12 пациентов с неонкологической патологией мочевого пузыря – циститом. Была построена характеристическая кривая и рассчитана площадь под кривой (AUC), позволяющая определить предсказательную способность теста (рис. 3).

Обсуждение. Активность теломеразы была обнаружена во всех образцах опухолевой ткани (100%) и большинстве (93,75%) клеточных материалов мочи пациентов с различной стадией РМП.

Зависимость уровня АТ в моче и в ткани от стадии РМП				Т а б л и ц а 1
Стадия РМП	Число образцов	АТ в моче, %	АТ в ткани, %	
T1	30	0,6 (0,0–3,2)	2 (0,47–6,9)	
T2a	4	2,21 (0,98–6,35)	3,7 (1,9–7,3)	
T2b	5	2,2 (0,38–2,44)	2,9 (1,6–3,06)	
T3a	5	1,7 (0,12–2,14)	2,27 (0,43–5,72)	
T3b	3	1,1 (1,09–1,54)	3,4 (2,09–4,6)	
T4	1	0,07	0,71	



Показатели чувствительности и специфичности разрабатываемого в данном исследовании метода превосходят аналогичные параметры цитологического исследования мочи, которое применяется в настоящее время как неинвазивный тест при диагностике РМП. Таким образом, исследование АТ может быть внедрено в практику и способно заменить низкочувствительное цитологическое исследование.

Также установлено повышение уровня АТ в моче и ткани по мере снижения степени дифференцировки опухоли, что говорит о возможности прогнозирования течения заболевания на основании уровня АТ у данной группы пациентов.

Для разработки методики неинвазивной диагностики рака мочевого пузыря был проведен анализ АТ в образцах опухолевой ткани и клеточном материале мочи пациентов неинвазивным методом TRAP (telomerase repeat amplification protocol). Данные, полученные нами, показывают возможность проведения неинвазивной диагностики РМП с использо-

ванием неинвазивного метода TRAP (telomerase repeat amplification protocol).

Заключение. В ходе настоящего исследования подтверждено положение о том, что теломераза напрямую связана с процессами злокачественной трансформации клеток мочевого пузыря. АТ была обнаружена в большинстве образцов клеточного материала мочи, полученных от пациентов с РМП в предоперационном периоде. Отсутствие АТ в трех образцах клеточного материала мочи с исследуемой онкопатологией, вероятнее всего, связано с инактивацией теломеразы ингибиторами, содержащимися в клеточном материале мочи. АТ в образцах опухолевой ткани, полученной от пациентов в РМП, была обнаружена во всех образцах.

На основании полученных данных следует отметить, что диагностический и прогностический потенциал теломеразы достаточно велик, но требует дальнейшего исследования с привлечением большего числа больных, а также увеличения периода наблюдения за ними.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2005 under the editorship of Academician of RAS and RAMS M.I. Davydov and Doctor of Biological Sciences E.M. Aksel. Vestnik Rossijskogo onkologicheskogo nauchnogo centra im. N.N. Blohina. 2007;18(suppl.1):58–59. Russian (Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 года под редакцией академика РАН и РАМН М.И. Давыдова и доктора биологических наук Е.М. Аксель. Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. 2007;18(прил. 1):58–59).
2. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. et al. Cancer incidence in five continents, Vol. VII. IARC Scientific Publications, № 143, International Agency for Research on Cancer. Lyon, 1997.
3. Matveenko A.A. Cyto diagnostic criteria for progression of bladder cancer. Materialy V Vserossijskogo s'ezda onkologov. Kazan. 2000. P. 340–342. Russian (Матвеев А.А. Цитодиагностические критерии прогрессии рака мочевого пузыря. Материалы V Всероссийского съезда онкологов. Казань, 2000. С. 340–342).
4. Planz B., Jochims E., Deix T. et al. The role of urinary cytology for detection of bladder cancer. Eur. J. Surg. Oncol. 2005;31:304–308.
5. Lamarca A., Barriuso J. Urine Telomerase for Diagnosis and Surveillance of Bladder Cancer. Adv Urol. 2012;2012:693631. doi: 10.1155/2012/693631.
6. Weikert S., Krause H., Wolff I., Christoph F., Schrader M., Emrich T., Miller K., Müller M. Quantitative evaluation of telomerase subunits in urine as biomarkers for noninvasive detection of bladder cancer. Int. J. Cancer. 2005;117:274–280.

Т а б л и ц а 2

Зависимость уровня АТ в моче и в ткани от лейкоцитурии

Лейкоцитурия	Количество образцов	АТ в моче, %	АТ в ткани, %
Есть	24	1,04 (0,05–3,6)	2,08 (0,5–7,5)
Нет	24	0,7 (0,0–5,61)	2,1 (0,46–7,03)
<i>p</i>		0,592	0,895

Т а б л и ц а 3

Зависимость уровня АТ в моче и в ткани от эритроцитурии

Эритроцитурия	Число образцов	АТ в моче, %	АТ в ткани, %
Есть	28	1,04 (0,05–3,51)	2,2 (0,47–7,08)
Нет	20	0,46 (0,0–6,02)	2,0 (0,43–7,3)
<i>p</i>		0,3	0,464

7. *Stamps A.C., Gusterson B.A., O'Hare M.J.* Are tumors immortal? *Eur. J. Cancer.* 1992;28A:1495–1499.
8. *Drummond M.W., Hoare S.F., Monaghan A., Graham S.M., Alcorn M.J., Keith W.N., Holyoake T.L.* Dysregulated expression of the major telomerase components in leukaemic stem cells. *Leukemia.* 2005; 19(3):381–389.
9. *Fletcher T.M.* Telomerase: a potential therapeutic target for cancer. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2005;9(3):457–469.
10. *Kleideiter E., Bangerter U., Schwab M., Boukamp P., Koscielniak E., Klotz U., Greil J.* Telomeres and telomerase in paediatric patients with T–cell acute lymphoblastic leukaemia (T–ALL). *Leukemia.* 2005;19(2):296–298.
11. *Kinoshita H., Ogawa O., Kakehi Y., Mishina M., Mitsumori K., Itoh N., Yamada H., Terachi T., Yoshida O.* Detection of telomerase activity in exfoliated cells in urine from patients with bladder cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:724–730.
12. *Gelmini S., Crisi A., Salvadori B. et al.* Comparison of telomerase activity in bladder carcinoma and exfoliated cells collected in urine and bladder washings, using a quantitative assay. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2000;6(7):2771–2776.
13. *Sanchini M.A., Gunelli R., Nanni O., Bravaccini S., Fabbri C., Sermasi A., Bercovich E., Ravaoli A., Amadori D., Calistri D.* Relevance of urine telomerase in the diagnosis of bladder cancer. *J.A.M.A.* 2005;294(16):2052–2056.
14. *Bradford M.M.* A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 1976;72:248–254.
15. *Glukhov A.I., Zimnik O.V., Gordeev S.A. et al.* (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 248 (2), 368–371.
16. *Svinareva L.V., Glukhov A.I., Zimnik O.V.* Evaluation of telomerase activity in stomach oncopathology. *Biomedicinskaja himija.* 2010; 56 (5): 602–608. Russian (Свинарева Л.В., Глухов А.И., Зимник О.В. Исследование активности теломеразы при онкопатологиях желудка. *Биомедицинская химия.* 2010;56(5):602–608).
17. *Glukhov A.I., Harnas S.S., Ippolitov L.I., Zhulikov D.V., Bykov I.I., Marchenko I.A.* Telomerase as a potential tumor marker in the differential diagnosis of tumors of the thyroid and adrenal glands. *Annaly hirurgii.* 2007; 6: 22–25. Russian (Глухов А.И., Харнас С.С., Ипполитов Л.И., Жуликов Д.В., Быков И.И., Марченко И.А. Теломераза как потенциальный опухолевый маркер в дифференциальной диагностике новообразований щитовидной железы и надпочечников. *Анналы хирургии.* 2007;6:22–25).
18. *Meeker A.K., Coffey D.S.* Telomerase: a promising marker of biological immortality of germ, stem and cancer cells. *Biohimija.* 1997; 62 (11): 1574–1557. Russian (Микер А.К., Коффи Д.С. Теломераза: многообещающий маркер биологического бессмертия половых, стволовых и раковых клеток. *Биохимия.* 1997;62(11):1574–1557).

Поступила 01.05.16

Принята в печать 21.06.16

Received 01.05.16

Accepted 21.06.16

Сведения об авторах:

Глыбочко П.В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, директор НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека

Аляев Ю.Г. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой урологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Винаров А.З. — д.м.н., профессор кафедры урологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: avinarov@mail.ru

Поляковский К.А. — к.м.н., врач-уролог ЛДО № 4 УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: polyakovski@yandex.ru

Потолдыкова Н.В. — младший научный сотрудник НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, врач-уролог ЛДО №4 УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: natalis8282@mail.ru

Глухов А.И. — профессор кафедры биохимии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ведущий научный сотрудник лаборатории прототипирования и испытаний биотехнологических разработок, биологический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова; e-mail: aiglukhov1958@gmail.com

Гордеев С.А. — старший научный сотрудник НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, старший научный сотрудник лаборатории прототипирования и испытаний биотехнологических разработок, биологический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова; e-mail: sagordeev@gmail.com

Пришло время подумать
о чем-то еще

Первый агонист
 β_3 -адренорецепторов
для лечения ГМП¹⁻⁴



Бетмига

мирабегрон



Новый подход к лечению ГМП¹⁻⁴

- Принципиально новый механизм действия – стимуляция β_3 -адренорецепторов¹
- Высокоэффективен для облегчения симптомов ГМП¹⁻³
- Отличная переносимость¹⁻⁴

Хорошо подходит для:

- Первичных пациентов¹
- Пациентов, прекративших лечение М-холиноблокаторами^{1, 2, 4}

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Бетмига для медицинского применения (ЛП-002851-060215).
2. Khullar V., Amarengo G., Angulo J. C. et al. Eur Urol 2013; 63 (2): 283–95.
3. Chapple C. R. et al. European Urology 63 (2): 296–305 (2013).
4. Khullar et al. BMC Urology 2013, 13:45.

Информация для специалистов здравоохранения

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

А. И. Ролевич¹, А. А. Евмененко²

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ ПО ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПОД КОНТРОЛЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ С 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТОЙ В КАЧЕСТВЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА НА БЕЗРЕЦИДИВНУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПО СРАВНЕНИЮ С ТУР В БЕЛОМ СВЕТЕ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ МЫШЕЧНОЙ ИНВАЗИИ

¹ Лаборатория онкоурологической патологии хирургического отдела; ² отдел противораковой борьбы, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

Автор для связи: А. И. Ролевич; e-mail: alexander.rolevich@gmail.com

Целью данного исследования стала систематическая оценка доступной доказательной базы по влиянию фотодинамического контроля трансуретральной резекции (ТУР) с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) на безрецидивную выживаемость пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии.

Материалы и методы исследования. Проведен литературный поиск до февраля 2016 г. Выполнен систематический обзор и мета-анализ опубликованных проспективных рандомизированных исследований, оценивавших безрецидивную выживаемость после ТУР под контролем фотодинамической диагностики (ФДД) с 5-АЛК по сравнению со стандартной ТУР или ТУР с плацебо. Рассчитаны отношения рисков (ОР) рецидива в каждом исследовании, которые суммированы в мета-анализе с использованием модели случайных эффектов. В мета-анализ включены данные из пяти рандомизированных исследований, оценивавших результаты лечения 1089 пациентов.

Результаты. Суммарное ОР рецидива при выполнении ФДД составило 0,71 (95% ДИ — 0,48–1,04; $p=0,08$). Наблюдалась выраженная гетерогенность в величине эффекта между различными исследованиями ($p=0,001$; $I^2=78\%$). Распределение исследований на подгруппы в зависимости от риска систематической ошибки, количества исследовательских центров и длительности наблюдения позволило существенно снизить гетерогенность. В подгруппе, объединившей исследования с высоким риском систематической ошибки, одно-, двухцентровые и с длительным периодом наблюдения, эффект ФДД статистически значимо превышал таковой стандартного лечения (ОР — 0,51; 95% ДИ — 0,38–0,69; $p<0,0001$), в то время как в подгруппе с остальными исследованиями величина эффекта находилась в пределах статистической погрешности (ОР — 1,04; 95% ДИ — 0,77–1,42; $p=0,78$).

Выводы. Статистически значимая эффективность ФДД ограничилась подгруппой исследований с высоким риском систематической ошибки, одно- или двухцентровых и с длительным периодом наблюдения. Значение данной находки не вполне понятно из-за возможности альтернативных вариантов объяснения выявленных различий. В целом можно констатировать недостаточное качество доказательной базы в значительной доле включенных исследований, а также риск «публикационной» систематической ошибки.

К л ю ч е в ы е с л о в а: рак мочевого пузыря без мышечной инвазии, фотодинамическая диагностика, 5-аминолевулиновая кислота, трансуретральная резекция, безрецидивная выживаемость

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. Для цитирования: Ролевич А.И., Евмененко А.А. Систематический обзор и мета-анализ по оценке влияния трансуретральной резекции под контролем фотодинамической диагностики с 5-аминолевулиновой кислотой в качестве фотосенсибилизатора на безрецидивную выживаемость по сравнению с ТУР в белом свете при раке мочевого пузыря без мышечной инвазии. Урология. 2016;4:137–146

Введение. Рак мочевого пузыря (РМП) является пятым по частоте встречаемости злокачественным новообразованием в Европе, насчитывая более 150 тыс. новых случаев в год [1]. От 50 до 80% от всех впервые выявленных опухолей мочевого пузыря относятся к так называемому РМП без мышечной инвазии (РМПБМИ), при котором, несмотря на в целом благоприятный прогноз, отмечается частое местное рецидивирование, обуславливающее необходи-

мость тщательного наблюдения и выполнения повторных эндоскопических процедур, что делает лечение этого новообразования одним из самых дорогостоящих [2].

В ряде исследований были документированы причины рецидивов РМПБМИ, среди которых наиболее важной и потенциально предотвратимой является нерадикальность трансуретральной резекции (ТУР), связанная в том числе с трудностью визуализации всех очагов опухоли во

Т а б л и ц а 1
Поисковый запрос в базе данных PubMed

Номер строки	Строка поиска
#1	Bladder cancer
#2	Bladder carcinoma
#3	Bladder neoplasm
#4	Bladder neoplasms
#5	Bladder tumor
#6	Bladder tumors
#7	Urothelial cancer
#8	Urothelial carcinoma
#9	Nonmuscle invasive
#10	Superficial bladder
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	Photodynamicdiagnosis
#13	PDD
#14	Fluorescence cystoscopy
#15	Blue light cystoscopy
#16	assisted TUR
#17	Assisted transurethral resection
#18	Aminolevulinic acid
#19	5-aminolevulinic acid
#20	ALA
#21	5-ALA
#22	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
#23	randomized controlled trial [publication type]
#24	controlled clinical trial [publication type]
#25	Clinical trial [publication type]
#26	Comparative study [publication type]
#27	#23 OR #24 OR #25 OR #26
#28	#11 AND #22 AND #27

время операции [3, 4]. Для решения данной проблемы был предложен ряд способов, наиболее широко используемым из которых стала ТУР под контролем фотодинамической диагностики (ФДД) [5]. В настоящее время наиболее распространены два фотосенсибилизатора: 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) и гексиламинолевулилат (ГАЛ). Несмотря на то что последний препарат является единственным зарегистрированным фотосенсибилизатором при данной патологии, 5-АЛК имеет существенное преимущество по соотношению эффективность/стоимость при сопоставимой клинической эффективности [6].

К настоящему времени накоплена значительная доказательная база, свидетельствующая о превосходстве диагностической чувствительности ФДД в выявлении

РМПБМИ по сравнению с обычной цистоскопией в белом свете за счет некоторого снижения специфичности [7]. Однако основные ожидания от использования данной технологии связаны с улучшением отдаленных результатов лечения из-за снижения количества рецидивов. Для оценки этой возможности был проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов, продемонстрировавших различные результаты, что стало причиной дискуссий о роли ФДД в лечении РМПБМИ [8–10].

Целью данного исследования стала систематическая оценка в опубликованной к настоящему времени рецензируемой литературе влияния ТУР под контролем ФДД с использованием 5-АЛК в качестве фотосенсибилизатора на безрецидивную выживаемость пациентов, страдающих РМПБМИ.

Материалы и методы

Критерии включения в мета-анализ

Целью поиска в электронных базах данных были публикации, отвечающие следующим критериям: проспективные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых сравнивалась эффективность ТУР под контролем ФДД (экспериментальная группа) с ТУР в белом свете либо под контролем синего с предварительным введением плацебо (группа контроля); в качестве фотосенсибилизатора при ФДД должна использоваться 5-АЛК; оценка эффекта вмешательств должна проводиться в отношении пациентов с РМПБМИ после визуально полного эндоскопического удаления опухоли; в качестве критерия эффективности должна использоваться безрецидивная выживаемость или время до развития клинического рецидива. Такие публикации, как письма редактору, тезисы и материалы научных конференций, а также исследования, оценивающие частоту резидуальной опухоли, выявленной в результате ранней повторной ТУР, не принимались к дальнейшему рассмотрению.

Стратегия поиска исследований

На первом этапе проведен систематический поиск в электронных базах данных PubMed и Кокрановской базе систематических обзоров, клинических испытаний и оценок медицинских технологий (до февраля 2016 г.). Дополнительно проанализированы систематические обзоры и мета-анализы по вышеуказанной теме и их библиографические списки. Поисковый запрос в базу данных PubMed приведен в *табл. 1*. После исключения дублирующих источников выполнен их скрининговый просмотр, отобраны полные тексты работ для более глубокого изучения. Проведена аналогичная работа по поиску источников в русскоязычных базах данных «Российская медицина» Центральной научной медицинской библиотеки Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (1988 г. – февраль 2016 г.) и научной электронной библиотеки eLIBRARY.

Т а б л и ц а 2
Поисковые запросы в русскоязычных электронных базах данных

База данных	Поисковый запрос
Российская медицина (http://www.scsm1.rssi.ru/) eLibrary (http://elibrary.ru/)	«([АН флуоресцентн*] OR [АН 5-аминолевулинов*] OR [АН фотодинамическ*]) AND ([АН мочевого пузыря] OR [АН мочевого пузыря] OR [АН рак мочевого пузыря])» I этап: «флуоресцент* OR фотодинамическ* OR аминолевулинов*» II этап: поиск в найденном ранее: «рак мочевого пузыря»

RU (до февраля 2016 г.); стратегия поиска в русскоязычных ресурсах приведена в табл. 2.

Оценка риска систематической ошибки во включенных исследованиях

Качество отобранных исследований независимо друг от друга оценивали два автора данной работы с использованием Кокрановского инструмента по оценке риска систематической ошибки [11]. В случае различий в оценках между исследователями вопрос подвергался совместному обсуждению, окончательное решение принималось при достижении согласия. В зависимости от результирующего риска систематической ошибки исследования определяли в группу высокого (наличие ≥ 1 оценки высокого риска), промежуточного (нет высокого и ≥ 3 оценок с неизвестным риском) и низкого (все остальные исследования) рисков.

Извлечение, преобразование и синтез данных

Для определения различий в исходах в экспериментальной и контрольной группах, представленных безрецидивной выживаемостью, мы использовали суммацию отношения рисков (ОР) рецидива, что считается наиболее адекватным показателем, характеризующим цензурированные данные [12]. Для этого требовались вычисление натурального логарифма ОР для каждого исследования, его стандартного отклонения (СО) и оценка количества участников в каждой группе для определения удельного веса исследования. Полностью необходимые данные не были приведены ни в одной публикации, поэтому для вычисления натуральных логарифмов ОР

и их СО использовали непрямые методы, описанные ранее [13, 14].

При вычислении искомых показателей несколькими методами и наличии разбежек в их значениях выбирали таковые, полученные наиболее достоверными методами, вычисляли среднее арифметическое при одинаковой достоверности методов или выбирали наиболее достоверные результаты после обсуждения всеми авторами. Для вычисления величин ОР использовали электронные таблицы, разработанные J. Tierney и соавт. [15].

Полученные для каждого исследования показатели ОР, их 95% доверительные интервалы (ДИ) и весовые коэффициенты были обобщены с использованием модели случайных эффектов. Для синтеза полученных данных использовали программу Review Manager (RevMan) v.5.3.5.

Оценка гетерогенности, анализ чувствительности и подгрупповой анализ

Для анализа степени однородности суммарных оценок применяли критерии τ^2 , χ^2 и I^2 . При выявлении статистически значимой гетерогенности оценок эффекта в анализируемых исследованиях проводили анализ чувствительности, включивший оценку возможного избыточного влияния одиночного исследования на результаты анализа. Также был проведен подгрупповой анализ со стратификацией исследований в зависимости от риска систематической ошибки, длительности наблюдения и количества участвующих центров.

Характеристика включенных исследований

Т а б л и ц а 3

Исследование	Характеристика исследования	Число центров	Основные критерии включения/исключения	Квалификация и количество хирургов	Однократная инстилляция	реТУР: показания, % использования (% в группах)	Адьювантная внутритупырная терапия: показания, % использования (% в группах БС и ФДД)
Babjuk, 2005 [17]	Открытое РКИ	1	Подозрение на первичный или рецидивный РМПБМИ/хирургическое или внутритупырное лечение в предыдущие 3 мес	НУ	Нет	Нет	БЦЖ (+поддерживающая) при G3, 11% (10% БС, 11% ФДД)
Danil-tchenko, 2005 [18]	Открытое РКИ	2	Подозрение на РМПБМИ (цистоскопия, УЗИ, цитология)/хирургическое или лекарственное лечение в предыдущие 6 мес	НУ	Нет	Всем 100%	Нет
Denzinger, 2007 [21]	Открытое РКИ	1	Подозрение на РМП (цистоскопия)/рецидив в течение <12 мес	5 старших опытных хирургов	Нет	Всем 100%	По рекомендациям AUA (1999), БЦЖ 32% (29% БС и 36% ФДД) и ММС 33% (30% БС, 36% ФДД)
Schumacher, 2010 [24]	Открыто/частично ослепленное РКИ	5	Подозрение на первичный или рецидивный РМПБМИ (цистоскопия)/ECOG PS >2, порфирия, гиперчувствительность к порфиринам	Специалисты с особым интересом в лечении РМП	Нет	pT1G2–3, 9% (НУ)	БЦЖ ($\pm$ поддерживающая): CIS, pTaG3, pT1G2–3; ММС: противопоказания/непереносимость БЦЖ, 16% (17% БС, 14% ФДД)
Stenzl, 2011 [25]	Двойное слепое (плацебо) РКИ	8	Подозрение на РМПБМИ (цистоскопия, УЗИ, рентген или цитология)/ECOG PS >2, порфирия, гиперчувствительность к порфиринам	НУ	Нет	pT1 G2–3, 20% (20% БС и 20% ФДД)	БЦЖ (без поддерживающей) при CIS или pTa G3, или pT1 G2–3, %НУ (НУ)

Примечание. Здесь и в табл. 4: БС — группа контроля/плацебо (в большинстве работ группа контроля называется «белый свет» (отсюда БС), но в одной работе (Stenzl) в группе контроля использовалась инстилляция плацебо и ТУР в белом и синем свете); БЦЖ — бацилла Кальметта–Герена; ММС — митомицин С; НУ — не указано; реТУР — повторная ТУР; CIS — карцинома *in situ*; ECOG PS — общее состояние по шкале Восточной кооперативной онкологической группы.

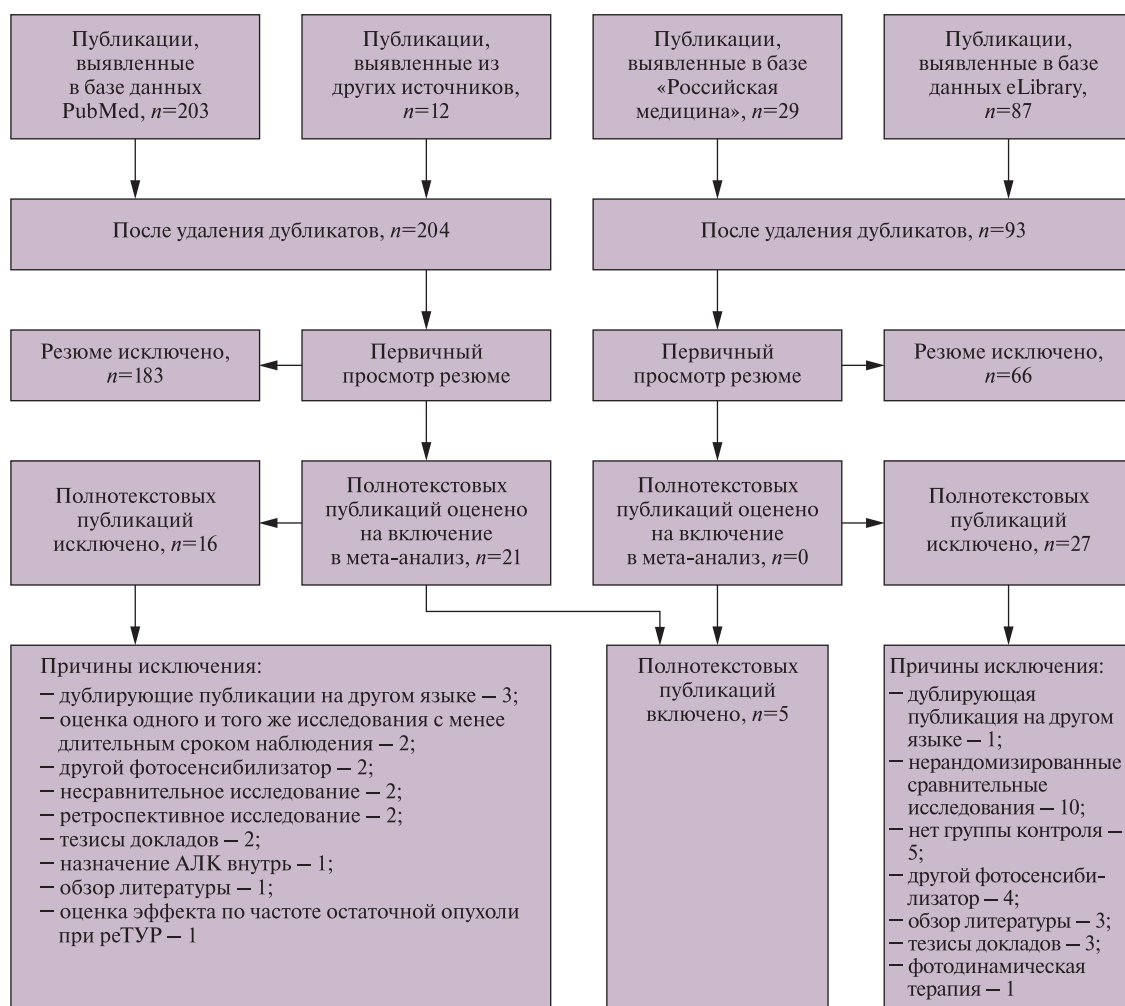


Рис. 1. Блок-схема, отображающая стратегию и результаты поиска публикаций

Оценка систематической ошибки, связанной с публикацией результатов исследований

Строили воронкообразный график с отображением логарифма ОР против его СО для каждого исследования. Асимметрия графика была оценена с использованием регрессионного теста М. Egger и соавт. [16]. Также принимали во внимание наличие выявленных неопубликованных исследований.

Результаты

Результаты поиска

Поиск в базах данных выявил 297 публикаций, из которых 249 были исключены на основании скринингового анализа заглавий и/или содержания рефератов. Для детального прочтения было отобрано 48 полнотекстовых источников, из которых в мета-анализ включено 5 публикаций. Блок-схема, отображающая ход поиска публикаций и причины исключения из окончательного анализа, показана на рис. 1.

Для трех работ [17–19] выявлено четыре дублирующие публикации на русском, чешском и немецком языках, из которых для мета-анализа были отобраны англоязычные тексты. Кроме того, обнаружено, что работы [18, 20] и [19, 21, 22] являются анализом одной и той же когорты пациентов с разным сроком наблюдения или определенной

подгруппы пациентов [22]. В этих случаях для мета-анализа отбирали публикации с наибольшей длительностью наблюдения и общей когортой пациентов [18, 21]. В ходе поиска была выявлена одна работа по теме обзора, опубликованная только в виде тезиса доклада [23] и, соответственно, не включенная в мета-анализ.

Характеристика включенных исследований

Большинство включенных исследований являлись открытыми РКИ (табл. 3), количество участвовавших в исследовании центров колебалось от 1 до 8. Основные критерии включения/исключения из отобранных исследований были примерно сходными во всех анализируемых публикациях. Опыт и квалификация хирургов были описаны только в двух работах. Исследования существенно различались по частоте использования дополнительных лечебных воздействий: если однократная ранняя внутрипузырная инстилляция химиопрепарата не использовалась ни в одном исследовании, частота выполнения реТУР колебалась от 0 до 100%, а внутрипузырная химио- или иммунотерапия применялась в 0–65% случаев.

Число включенных (рандомизированных) пациентов в различных работах колебалось от 115 до 381 (табл. 4). От 5 до 37% от всех рандомизированных пациентов оказались неопределяемыми. Критерии отнесения пациента к неопределяемым несколько различались: общими для

всех исследований были выявление мышечной инвазии и показания к цистэктомии, в то же время в двух работах [17, 21] в качестве дополнительного критерия было отсутствие опухоли при ТУР, причем в одной из них [21] наблюдались существенные различия в количестве неопениваемых пациентов в группах преимущественно из-за различий по частоте отсутствия опухоли. Длительность наблюдения колебалась от 12 [24, 25] до 83–86 мес [21]. Во всех работах эффект лечения был выражен безрецидивной выживаемостью, в двух исследованиях [17, 18] дополнительно рассчитывалась медиана безрецидивной выживаемости и только в одном [21] – ОР рецидива. В трех исследованиях наблюдалось статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости в экспериментальной группе по сравнению с контролем, в двух остальных статистически значимых различий не было. В четырех работах проводился подгрупповой анализ эффективности лечения (см. табл. 4).

Риск систематических ошибок во включенных исследованиях

Во всех публикациях, кроме одной [24], процесс рандомизации (генерация случайной последовательности и маскировка распределения на группы) не был описан достаточно полно для исключения возможности систематической ошибки. Учитывая мультицентровый характер исследования A. Stenzl и соавт. [25] и используемые критерии GCP, было принято решение о присвоении данной работе низкого риска систематической ошибки по данному разделу.

Что касается методов маскировки, то в одном исследовании использовалось ослепление участников и персонала [25], еще в одном [24] указывалось на ослепление патоморфологов, исследовавших полученные препараты после ТУР. В обеих этих работах оценка результатов лечения проводилась урологами, не осведомленными о выполнении пациентами ФДД. В остальных исследованиях нет упоминания о каких-либо методах маскировки при оценке эффекта лечения, однако, учитывая невысокий риск систематической ошибки в данном случае, в этих работах данный риск считали неизвестным.

Длительность наблюдения в группах была сопоставимой во всех анализируемых исследованиях. В работе S. Denzinger и соавт. [22] имела место очень высокая (37%) доля неопениваемых пациентов, причем наблюдалась существенная разница в их количестве в зависимости от группы (31% в контрольной и 42% в экспериментальной), что обуславливало высокий риск систематической ошибки.

При оценке источников систематической ошибки предоставления информации мы выявили возможность смещения двух событий в качестве конечной точки исследования: 1) выявления гистологически остаточной опухоли при реТУР и 2) диагностики клинического рецидива при контрольном обследовании. В этом отношении заслуживает внимания работа D. Danilchenko и соавт. [18], где за рецидив принималось выявление остаточной опухоли в результате реТУР. В остальных работах, несмотря на отсутствие четкого разделения остаточной опухоли и клинического рецидива, анализ кривых безрецидивной выживаемости показал отсутствие смещения вышеуказанных событий.

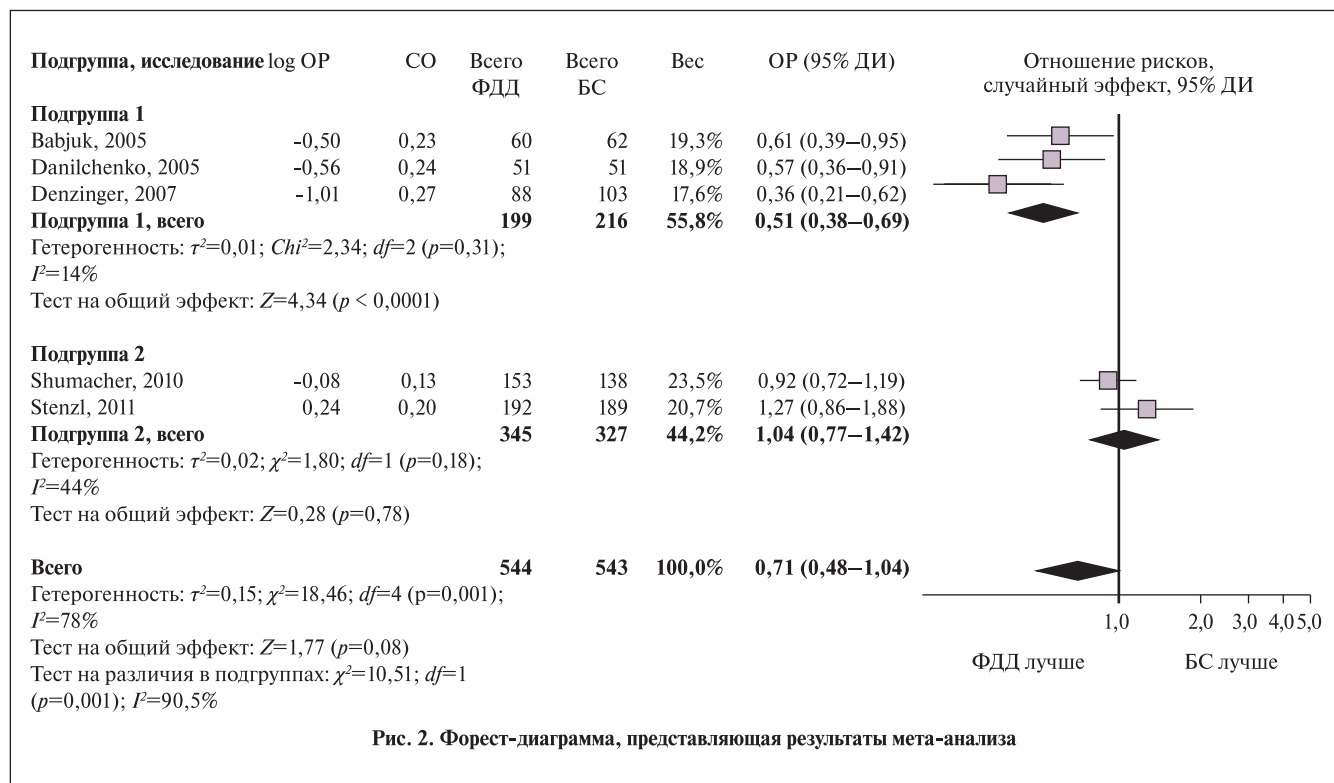
В качестве дополнительного источника систематической ошибки считали проведение пациентам нестандартной терапии (например, неиспользование внутривезикулярной терапии), что могло исказить конечные результаты

Т а б л и ц а 4

Характеристика включенных исследований (продолжение)

Исследование	Число рандомизи- рованных/оцени- ваемых пациентов (%)	Доля неопе- ниваемых в группах	Причины отсут- ствия оценки	Длительность наблюде- ния, мес		Измеряемый эффект	Значение эффекта		Тест на разли- чия (p)	Анализ в подгруппах	Риск систе- матических ошибок
				ФДД	БС		ФДД	БС			
Babjuk, 2005 [17]	128 / 122 (95)	БС 3%, ФДД 6%	Нет верифи- цированного рака, ≥ pT2, показана ЦЭ	22,4/9,6 (Ср/СО)	20,7/10 (Ср/СО)	1-, 2-летняя БВ [Ме БВ]	66%, 40% [17 мес]	39%, 28% [8 мес]	log-rank (0,008)	Наибольший эффект при мультифокальных, реци- дивных	Средний
Danilchenko, 2005 [18]	115 / 102 (89)	НУ	≥ pT2	42/25-61 (Ме/РЗ)	39/23-61 (Ме/РЗ)	1-, 3-, 5-летняя БВ [Ме БВ]	57%, 41%, 41% [12 мес]	39%, 27%, 25% [5 мес]	Log rank (0,02) Breslow (0,0013)	Не проводился	Высокий
Denzinger, 2007 [21]	301 / 191 (63)	БС 31%, ФДД 42%	Нет опухоли, ≥ pT2, показана ЦЭ, отказ от наблюдения	86/66–106 (Ме/РЗ)	83/67–104 (Ме/РЗ)	2-, 4-, 6-, 8-лет- няя БВ [ОР; 95% ДИ]	88%, 84%, 79%, 71% [0,36; 0,21–0,63]	73%, 64%, 54%, 45% [1,0]	log-rank (0,0003)	Сравнимый эффект во всех группах риска	Высокий
Schumacher, 2010 [24]	300 / 279 (93)	БС 6%, ФДД 8%	Нет цистоско- пии, показана ЦЭ	12 (мин)	12 (мин)	1-летняя БВ (95% ДИ)	55,1% (46,1– 63,2)	55,9% (46,8– 64,0)	log-rank (0,689)	Отсутствие эффекта вне зависимости от группы риска	Низкий
Stenzl, 2011 [25]	381 / 359 (94)	БС 7%, ФДД 4%	Нет цистоско- пии, ≥pT2, пока- зана ЦЭ	12 (мин)	12 (мин)	1-летняя БВ (95% ДИ)	64,0% (55,9– 71,0)	72,8% (65,0– 79,2)	log-rank (0,222)	Нет различий в зависи- мости от группы риска, исследователя центра, опыта хирурга	Низкий

Примечание. БВ – безрецидивная выживаемость; Ме – медиана; РЗ – разброс значений; Ср – среднее; ФДД – экспериментальная группа (фотодинамической диагностики); ЦЭ – цистэктомия; НР – отношение рисков.



лечения и модифицировать эффективность ФДД. В этом отношении наиболее подверженным риску систематической ошибки было исследование D. Danilchenko и соавт. [18], где внутрипузырная терапия не проводилась, а всем пациентам выполнялась реТУР, что также не соответствует рекомендациям по лечению РМПБМИ. В работах [17, 21, 25] мы не смогли оценить риск систематической ошибки, связанной с проведением нестандартного лечения, из-за отсутствия внутрипузырной терапии пациентов с высоким риском рецидива [17, 25] и избыточного использования реТУР [21]. Результирующая оценка риска систематических ошибок во включенных исследованиях показана в табл. 5. Таким образом, в двух исследованиях выявлен низкий риск систематических ошибок: в одном – промежуточный, в двух – высокий (см. табл. 4).

Извлечение, преобразование и синтез данных

Для одного исследования [21] натуральный логарифм ОР и его СО были вычислены на основании представленного значения ОР рецидива, его 95% ДИ и количества событий (рецидивов) в каждой группе. Из двух публикаций [18, 25] необходимые показатели получены на основе анализа величины критерия p и количества событий в группах и из двух [17, 24] – только на основании анализа числовых значений и графиков безрецидивной выживаемости, а также таблиц количества пациентов, подверженных риску.

После суммации эффекта в пяти исследованиях, включивших 1089 пациентов (544 в экспериментальной группе и 543 в группе контроля) ОР рецидива составило 0,71 (95% ДИ – 0,48–1,04; $p=0,08$; рис. 2). Наблюдалась значительная гетерогенность в величине эффекта между различными исследованиями ($p=0,001$; $I^2=78\%$). При проведении анализа чувствительности источник гетерогенности выявить не удалось. Для дальнейшего изучения выявленной гетерогенности выполнен подгрупповой анализ в соответствии с ранее определенными критериями. К сожалению, сформированные подгруппы по трем критериям в

значительной мере совпадали. В результате была выделена подгруппа 1 (исследования с высоким риском систематической ошибки, моно- или двухцентровые, с длительным периодом наблюдения) и подгруппа 2 (исследования с низким риском систематической ошибки, мультицентровые, с коротким периодом наблюдения). Анализ в сформированных подгруппах выявил наличие слабой гетерогенности ($p=0,31$; $I^2=14\%$ и $p=0,18$; $I^2=44\%$ в подгруппах 1 и 2 соответственно) и выраженные различия между подгруппами ($p=0,001$; $I^2=90,5\%$). В подгруппе 1 эффект ФДД статистически значимо превышал таковой стандартного лечения (ОР – 0,51; 95% ДИ – 0,38–0,69; $p<0,0001$), в то время как в подгруппе 2 величина эффекта находилась в пределах статистической погрешности (ОР – 1,04; 95% ДИ – 0,77–1,42; $p=0,78$; рис. 2).

Риск систематической ошибки, связанной с публикацией результатов исследований

Хотя вид воронкообразного графика (рис. 3) и тест регрессионной асимметрии М. Egger (односторонний, $p=0,10$) не выявили признаков «публикационной» систематической ошибки, учитывая информацию о наличии неопубликованного отрицательного исследования Р. Alken и соавт. [23], авторы приняли решение о наличии риска такой ошибки при рассмотрении результатов данного мета-анализа.

Обсуждение. В современной онкоурологии вопрос о долговременной эффективности ТУР под контролем ФДД с 5-АЛК дискуссионен. Примечательно, что различные результаты показывали не только вышеупомянутые рандомизированные сравнительные исследования, но и мета-анализы, посвященные данному вопросу.

Всего в ходе поиска до февраля 2016 г. обнаружено 6 мета-анализов (табл. 6). Два из них [26–28] включали три ранних, резко позитивных исследования, и их положительные результаты, по всей видимости, чересчур оптимистичны. Поскольку мета-анализ [29] был посвящен исключительно оценке результатов применения ГАЛ,

основной интерес представляют три оставшиеся работы [9, 10, 30].

В мета-анализе [9] авторы оценили ОР рецидива в течение 3 и 12 мес после ТУР с ФДД (в анализ были включены исследования, использовавшие ГАЛ и 5-АЛК) по сравнению с ТУР без ФДД и не установили значимого влияния на эти показатели. Детальный анализ приведенных данных из анализируемых публикаций выявил массу грубых ошибок [31]. Наиболее ярким несоответствием является оценка 3- и 12-месячного риска рецидива в работе D. Danilchenko и соавт. [18] в пользу контрольной группы, в то время как оригинальное исследование показало обратное.

В последующем мета-анализе [10] сравнивали отдаленные результаты ТУР и ФДД по сравнению с ТУР без ФДД по четырем показателям: отношению шансов рецидива (без указания временных рамок), средней разнице времени до рецидива и отношению шансов рецидива через 1 и 2 года. Из четырех исследований, включенных в оценку первого показателя, два [20, 32] оценивали частоту остаточной опухоли, кроме того, из публикации М. Babjuk и соавт. [17] также взяты данные о частоте остаточной опухоли. И только из одной работы [19] для анализа отобрано число первых рецидивов на протяжении всего периода наблюдения. Оценка второго и четвертого показателей включила исследования, использовавшие ГАЛ, а оценка третьего не включала работу [18]. Кроме того, вызывает сомнения правильность оценки рисков в исходных исследованиях. Так, в работе А. Stenzl и соавт. [25] риск рецидива был выше в группе ФДД, тогда как в мета-анализе Н. Yuan и соавт. [10] он оказался выше в контрольной группе.

В 2015 г. был опубликован сетевой мета-анализ J. Lee и соавт. [30], в котором вычисление отношения шансов рецидива полностью копировало результаты, полученные Н. Yuan и соавт. [10], а значит, в действительности оценивало риск выявления остаточной опухоли при повторной ТУР с включением данных о рецидивах из одного исследования.

В нашей работе мы постарались избежать ошибок предыдущих мета-анализов и крайне ответственно подошли

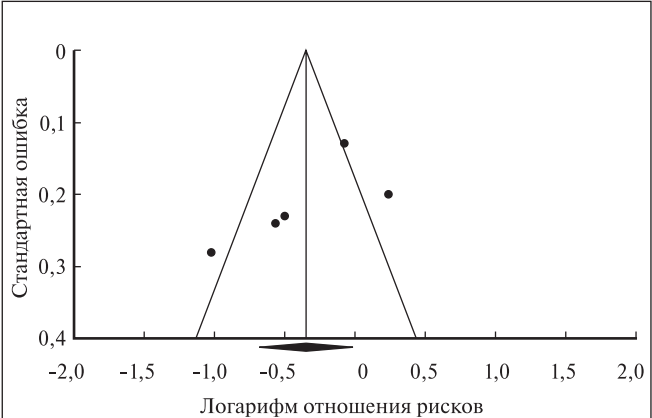


Рис. 3. Воронкообразный график, демонстрирующий вероятность систематической ошибки, связанной с публикуемостью результатов исследований

к включению исследований и сбору первичных данных. Сложность суммиции результатов включенных исследований была обусловлена различной длительностью наблюдения за пациентами, причем в наиболее качественных работах оценивались только 12-месячные результаты, что ограничивало максимальный срок оценок частот рецидивов для подсчета показателей относительного риска (relative risk) или отношения шансов (odds ratio). Чтобы обойти это ограничение, а также для более полного отражения цензурированных данных, представленных в изучаемых работах, использовали показатель ОР (hazard ratio), который представляет собой результат деления рискового коэффициента наступления неблагоприятного исхода в экспериментальной группе, полученного из функции выживаемости, на аналогичный показатель в группе контроля. Для суммиции ОР из исследований с различным сроком наблюдения (от 1 до 8 лет) необходимо допущение о его постоянстве в течение всего времени наблюдения, что, по-видимому, в целом верно для анализируемых работ. Недостатком избранного подхода было

Т а б л и ц а 5							
Оценка риска систематических ошибок во включенных исследованиях							
	Генерация случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Маскировка распределения (систематическая ошибка отбора)	Ослепление участников и персонала (систематическая ошибка исполнения)	Ослепление при оценке эффекта (систематическая ошибка оценки)	Неполные данные эффективности (систематическая ошибка отсева)	Выборочное представление информации (систематическая ошибка предоставления информации)	Другое (проведение нестандартной терапии)
Babjuk, 2005	?	?	?	?	+	+	?
Danilchenko, 2005	?	?	?	?	+	-	-
Denzinger, 2007	?	?	?	?	-	+	?
Shumacher, 2010	+	+	?	+	+	+	+
Stenzl, 2011	+	+	+	+	+	+	?

Пр и м е ч а н и е. Зеленый символ – низкий риск систематической ошибки; желтый – риск систематической ошибки не ясен; красный – высокий риск систематической ошибки.

Т а б л и ц а 6

Результаты и критика опубликованных по теме исследования мета-анализов

Исследование	Число исследований/пациентов (фотосенсибилизатор)	Измеряемый эффект (статистическая модель)	Величина эффекта (95% ДИ); статистическая значимость	Выводы из мета-анализа	Критика
Kausch, 2010 [26]	3 / 415 (5-АЛК)	Суммирование p (log-rank)	$p=0,00002$ (в пользу ФДД)	ФДД значительно повышает безопухольную выживаемость (1-й уровень доказательности)	Небольшое количество ранних исследований с невысоким качеством. Не включают отрицательные исследования
Mowatt, 2010 [27], 2011 [28]	2 / 313 (5-АЛК) 2 / 313 (5-АЛК)	RR без рецидива через 1 год (C) RR без рецидива через 2 года (C)	1,40 (0,96–2,03); $p=0,08$ 1,37 (1,18–1,59); $p<0,0001$	ФДД повышает безрецидивную выживаемость, время до рецидива и (возможно) снижает частоту рецидивов в течение наблюдения. Осторожность в интерпретации (мало исследований и возможное взаимодействие с внутритуперной терапией)	
Shen, 2012 [9]	3 / 191 (5-АЛК и ГАЛ) 8 / 1658 (5-АЛК и ГАЛ)	RR рецидива через 3 мес (C) RR рецидива через 1 год (C)	1,15 (0,79–1,66); $p=0,46$ 0,86 (0,70–1,06); $p=0,16$	ФДД не оказывает значимого эффекта на краткосрочную безрецидивную выживаемость	Ошибки в вычислениях эффекта, разные фотосенсибилизаторы
Burger, 2013 [29]	3 / 634 (ГАЛ)	RR рецидива через 1 год (Ф)	0,76 (0,63–0,92); $p=0,006$	Преимущество ФДД в выявлении рака транслируется в уменьшение частоты рецидивов в первые 12 мес.	Не относится к 5-АЛК
Yuan, 2013 [10]	4 / 509 (5-АЛК) 5 / 1065 (ГАЛ) 3 / 759 (5-АЛК и ГАЛ)	ОР рецидива (Ф) ОР рецидива (Ф) Ср. разница времени до рецидива (Ф)	0,34 (0,22–0,51); $p<0,00001$ 0,58 (0,45–0,74); $p<0,0001$ +7,4 мес (3,9–10,9); $p<0,0001$	По сравнению с БС ФДД может значительно снизить частоту рецидивов, увеличить время до первого рецидива и увеличивать безрецидивную выживаемость в течение 1 и 2 лет	Включение работ, оценивающих частоту остаточной опухоли, занижение оценок ОР, избирательное исключение исследований
Lee, 2015 [30]	4 / 985 (5-АЛК) 5 / 1065 (ГАЛ) 3 / 552 (5-АЛК и ГАЛ) 4 / 509 (5-АЛК) 5 / 1053 (ГАЛ) Сетевой мета-анализ: 5-АЛК против ГАЛ	ОР рецидива через 1 год (C) ОР рецидива через 1 год (C) ОР рецидива через 2 года (C) ОР рецидива (Ф) ОР рецидива (Ф) ОР рецидива (Ф)	0,76 (0,59–0,97); $p=0,03$ 0,64 (0,53–0,77); $p<0,00001$ 0,65 (0,52–0,83); $p=0,0004$ Как у Yuan и соавт. Как у Yuan и соавт. 0,48 (0,26–0,95)	5-АЛК и ГАЛ значительно снижают риск рецидива по сравнению с БС. После ТУР под контролем ФДД с 5-АЛК меньше рецидивов по сравнению с ГАЛ. Мало оснований для систематической ошибки, связанной с публикуемостью исследований	Как у Yuan и соавт.

Примечание. БС — белый свет, С — случайный эффект; Ф — фиксированный эффект; ОР — отношение шансов; RR — относительный риск.

использование непрямых методов вычисления эффекта в анализируемых исследованиях, причем в двух из них пришлось использовать анализ кривых выживаемости и таблиц динамики количества пациентов, подверженных риску.

В отличие от предыдущих мета-анализов наша работа позволила сделать четыре важных заключения: 1) в целом мы не выявили статистически значимого эффекта ТУР под контролем ФДД; 2) наблюдалась выраженная гетерогенность в оценках эффекта в различных исследованиях; 3) эта гетерогенность могла быть обусловлена как качеством проведения исследования, так и фактом его проведения в специализирующемся на ФДД центре, причем выраженный эффект наблюдался среди публикаций с высоким риском систематических ошибок и одновременно моно- и двухцентровых исследованиях; 4) значительная доля исследований (2 из 5) характеризовалась высоким риском систематических ошибок, кроме того, мы не смогли исключить вероятность «публикационной» систематической ошибки в нашей работе.

Каковы возможные объяснения полученных результатов? Самое простое объяснение заключается в том, что ранние олигоцентровые положительные исследования необъективны и мы должны ориентироваться на результаты отрицательных методологически выверенных мультицентровых работ. Тем не менее считаем, что есть и другое объяснение различий эффектов в подгруппах.

Так, несмотря на то что ФДД является существенным технологическим шагом вперед на пути к улучшению визуализации РМПБМИ, этот метод основан на субъективной визуальной оценке, которая в большой степени зависит от исследователя, его опыта и квалификации. Кроме того, для трансформации преимуществ данной технологии в отношении улучшения полноты удаления опухоли этот метод требует достаточных хирургических навыков эндоскопического удаления или абляции выявленных очагов. Хотя ТУР мочевого пузыря считается технически простой операцией, подходящей для начального обучения урологов, существует много доказательств того, что это не так, если говорить о качественном выполнении данного вмешательства [33]. Вариации в технике выполнения этой операции, различный опыт и квалификация хирургов обуславливают значительную вариабельность в частоте рецидивов после ТУР [4]. Недавние споры об эффективности различных хирургических технологий, используемых в лечении рака предстательной железы, наглядно продемонстрировали существенную роль конкретного хирурга [34], его опыта [35], зачастую существенно превышающую роль применяемого хирургического оборудования [36].

Принимая во внимание все вышеуказанное, по нашему мнению, необходимым условием адекватной оценки эффективности ТУР под контролем ФДД является достаточный опыт выполнения данных процедур [37], что не всегда соблюдалось в мультицентровых исследованиях, но предположительно присутствовало в моно- и двухцентровых работах. Таким образом, другим объяснением различий в эффективности ФДД между выделенными подгруппами может быть более квалифицированное выполнение процедуры в олигоцентровых исследованиях, обусловленное опытом проведения ФДД.

К сожалению, учитывая ограниченность доказательной базы, в данной работе невозможно прийти к определенным выводам. Для разрешения противоречий требуются дальнейшие исследования с участием хирургов с большим опытом проведения ФДД, а также со стратификацией в

зависимости от индивидуального хирурга, поскольку данный фактор, не учтенный в подавляющем большинстве исследований, может быть источником значимой вариативности эффективности лечения.

Заключение. Несмотря на то что в целом мы не выявили статистически значимого снижения риска рецидива при проведении ФДД совместно с ТУР по сравнению с только ТУР для пациентов, страдающих РМПБМИ, такой эффект наблюдался в подгруппе, объединившей исследования с высоким риском систематической ошибки, одно- или двухцентровые и с длительным периодом наблюдения. Значение данной находки не вполне понятно из-за возможности альтернативных вариантов объяснения выявленных различий. В целом наблюдалось недостаточное качество доказательной базы в значительной доле включенных исследований, кроме того, нельзя было исключить возможность наличия «публикационной» систематической ошибки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 6/01/2016.
2. Botteman M.F., Pashos C.L., Redaelli A. et al. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(18):1315–1330.
3. Herr H.W. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol*. 1999;162(1):74–76.
4. Brausi M., Collette L., Kurth K. et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*. 2002;41(5):523–531.
5. Kriegmair M., Baumgartner R., Knuechel R. et al. Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *Urology*. 1994;44(6):836–841.
6. Burger M., Stief C.G., Zaak D. et al. Hexaminolevulinate is equal to 5-aminolevulinic acid concerning residual tumor and recurrence rate following photodynamic diagnostic assisted transurethral resection of bladder tumors. *Urology*. 2009;74(6):1282–1286.
7. Rink M., Babjuk M., Catto J.W. et al. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol*. 2013;64(4):624–638.
8. Lotan Y. Cost-effectiveness of fluorescent cystoscopy for noninvasive papillary tumors: con. *J Urol*. 2012;187(5):1538–539.
9. Shen P., Yang J., Wei W. et al. Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2012;110(6 Pt B):E209–215.
10. Yuan H., Qiu J., Liu L. et al. Therapeutic outcome of fluorescence cystoscopy guided transurethral resection in patients with non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(9):e74142.
11. Higgins J.P., Altman D.G., Gøtzsche P.C. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
12. Deeks J.J., Higgins J.P.T., Altman D.G. (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. [Electronic resource] Available from www.cochrane-handbook.org.
13. Parmar M.K., Torri V., Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med*. 1998;17(24):2815–2834.
14. Williamson P.R., Smith C.T., Hutton J.L., Marson A.G. Aggregate data meta-analysis with time-to-event outcomes. *Stat Med*. 2002;21(22):3337–3351.
15. Tierney J.F., Stewart L.A., Ghersi D. et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007;7:8:16.
16. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629–634.

17. Babjuk M., Soukup V., Petrik R. et al. 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2005;96(6):798–802.
18. Danilchenko D.I., Riedl C.R., Sachs M.D. et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol.* 2005;174(6):2129–2133.
19. Filbeck T., Pichlmeier U., Knuechel R. et al. Clinically relevant improvement of recurrence-free survival with 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis in patients with superficial bladder tumors. *J Urol.* 2002;168(1):67–71.
20. Riedl C.R., Danilchenko D., Koenig F. et al. Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. *J Urol.* 2001;165(4):1121–1123.
21. Denzinger S., Burger M., Walter B. et al. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology.* 2007;69(4):675–679.
22. Denzinger S., Wieland W.F., Otto W. et al. Does photodynamic transurethral resection of bladder tumour improve the outcome of initial T1 high-grade bladder cancer? A long-term follow-up of a randomized study. *BJU Int.* 2008;101(5):566–569.
23. Alken P., Siegmund M., Gromoll-Bergmann K. et al. A randomized controlled multicentre trial to compare the effects of transurethral resection of bladder carcinomas under 5-ALA induced fluorescence light to conventional white light. In: *Proceedings from the Annual Congress of the European Association of Urology*; March 21–24, 2007; Berlin, Germany. Abstract 593.
24. Schumacher M.C., Holmäng S., Davidsson T. et al. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol.* 2010;57(2):293–299.
25. Stenzl A., Penkoff H., Dajc-Sommerer E. et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer.* 2011;117(5):938–947.
26. Kausch I., Sommerauer M., Montorsi F. et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol.* 2010;57(4):595–606.
27. Mowatt G., Zhu S., Kilonzo M. et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess.* 2010;14(4):1–331, iii–iv.
28. Mowatt G., N'Dow J., Vale L. et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011;27(1):3–10.
29. Burger M., Grossman H.B., Droller M. et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinic acid cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol.* 2013;64(5):846–854.
30. Lee J.Y., Cho K.S., Kang D.H. et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinic acid fluorescence vs narrow band imaging. *BMC Cancer.* 2015;15:566.
31. Babjuk M., Gontero P., Jacqmin D. et al. (2014, may, 09) Re: Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Letter to the Editor. [Electronic resource] <http://www.bjuinternational.com/letters/re-effects-of-fluorescent-light-guided-transurethral-resection-on-nmibc/>
32. Kriegmair M., Zaak D., Rothenberger K.H. et al. Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy. *J Urol.* 2002;168(2):475–478.
33. Herr H.W., Donat S.M. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int.* 2008;102(9 Pt B):1242–1246.
34. Vickers A., Savage C., Bianco F. et al. Cancer control and functional outcomes after radical prostatectomy as markers of surgical quality: analysis of heterogeneity between surgeons at a single cancer center. *Eur Urol.* 2011;59(3):317–322.
35. Trinh Q.D., Bjartell A., Freedland S.J. et al. A systematic review of the volume-outcome relationship for radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2013;64(5):786–798.
36. Hu J.C., Yu H.Y., Kowalczyk K.J. Challenges of interpreting and improving radical prostatectomy outcomes: technique, technology, training, and tactical reporting. *Eur Urol.* 2011;59(6):1073–1074.
37. Draga R.O., Grimbergen M.C., Kok E.T. et al. The quality of 5-aminolevulinic acid-induced photodynamic diagnosis and transurethral resection of bladder tumors: does the urologist play a role? *UrolInt.* 2012;89(3):326–331.

Поступила 18.03.16

Принята в печать 21.06.16

Received 18.03.16

Accepted 21.06.16

Сведения об авторах:

Ролевич А.И. — к.м.н., отдел онкоурологической патологии РНПЦ онкологии и медрadiологии им. Н.Н. Александрова; e-mail: alexander.rolovich@gmail.com

Евмененко А.А. — научный сотрудник отдела противораковой борьбы РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова; e-mail: evmenenkoalesya88@gmail.com

Омник Окас для лечения СНМП/ДГПЖ*

Когда поход
в туалет может стать
ночным кошмаром



 **Омник Окас**
тамсулозин

Заряд силы на следующий день

* в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Омник Окас (Рег. уд.: ЛС-000849 от 24.02.11).

Информация для специалистов здравоохранения с распространением на специализированных мероприятиях.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56. Факс +7 (495) 737-07-50.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

И. А. Рева, А. В. Живов, А. В. Окишев, В. В. Дьяков, А. Н. Берников, А. В. Бормотин, Д. Ю. Пушкарь

СТЕНОЗ ВЕЗИКОУРЕТРАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА И НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ: ВЗАИМОСВЯЗЬ И ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ДО И ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Кафедра урологии ГБУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ (зав. каф. — главный уролог МЗ РФ, д.м.н., проф. Д. Ю. Пушкарь), Москва

Автор для связи: И. А. Рева — врач-уролог Клинического медицинского центра МГМСУ; e-mail: rewa-igor@rambler.ru

Цель исследования: оценить частоту и степень сопутствующего стрессового недержания мочи (СНМ) и качество жизни пациентов до и после эндоскопической коррекции везикоуретрального анастомоза (ВУА), проследить влияние количества перенесенных эндоскопических коррекций на указанные показатели.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ историй болезней и телефонный опрос пациентов, перенесших в нашей клинике радикальную простатэктомию (РПЭ) с 2010 по 2015 г. и в последующем обратившихся в клинику в связи со стенозом ВУА. В ходе опроса собирались данные о степени выраженности СНМ и субъективной оценке качества жизни (опросник QoL) до и после эндоскопической коррекции ВУА, уточнялся превалирующий фактор при оценке качества жизни: СНМ или обструктивная симптоматика.

Результаты: за указанный период было выполнено 1453 РПЭ, зарегистрировано 60 случаев стеноза ВУА. В исследование включены 56 (93%) пациентов. Стрессовое недержание мочи после РПЭ имело место у 64,3% пациентов, средний балл по шкале QoL составил 3,95 ($\sigma=0,64$; $C_v=16,2\%$). До эндоскопической коррекции ВУА 87,5% пациентов основным дезадаптирующим фактором назвали обструктивную симптоматику. После эндоскопической коррекции ВУА СНМ отмечено у 82,1% пациентов, при этом инконтиненция де novo развилась у 15 пациентов, усиление степени СНМ отмечено у 29 (51,8%). Выявленное изменение степени СНМ не является статистически достоверным (t -Вилкоксона = 242,5, $p>0,05$). Средний балл по шкале QoL после эндоскопической коррекции составил 2,54 ($\sigma=0,73$; $C_v=28,6\%$, парный t -критерий Стьюдента — 5,08, $p<0,05$), основным фактором, снизившим качество жизни после эндоскопической коррекции ВУА, 78,6% пациентов назвали СНМ.

Выводы: в ходе исследования выявлена высокая частота сочетания стеноза ВУА и СНМ, отмечено достоверное улучшение субъективной оценки пациентами качества жизни после эндоскопической коррекции ВУА, что обусловлено изменением паттерна расстройств мочеиспускания, оказывавших основное негативное влияние на качество жизни. Не выявлено статистически достоверных корреляций между количеством перенесенных эндоскопических коррекций ВУА и степенью выраженности СНМ, а также уровнем качества жизни пациентов.

К л ю ч е в ы е с л о в а: стеноз везикоуретрального анастомоза, стрессовое недержание мочи, качество жизни, эндоскопическая коррекция, открытая реконструкция

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Рева И.А., Живов А.В., Окишев А.В., Дьяков В.В., Берников А.Н., Бормотин А.В., Пушкарь Д.Ю. Стеноз везикоуретрального анастомоза и недержание мочи после радикальной простатэктомии: взаимосвязь и влияние на качество жизни пациентов до и после эндоскопической коррекции. Урология. 2016;5:70–78

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у мужчин, которое в странах Европы и США опережает по заболеваемости рак легких и колоректальный рак [1, 2]. Так, по данным как Европейской, так и Американской ассоциаций урологов, в течение жизни диагноз РПЖ будет поставлен каждому 7-му мужчине. При этом у 80% заболевших будет диагностирован локализованный РПЖ (стадии T1–T2N0M0). Ситуация в России, к сожалению, значительно хуже, и на начальные стадии РПЖ приходится лишь 50% случаев [3]. Общепринятый метод лечения локализованного РПЖ в настоящее время — это радикальная простатэктомия (РПЭ), которая в идеале является излечивающей процедурой, практически не снижающей качество жизни пациента.

Помимо онкологического результата зачастую не менее важным для пациентов является и функциональный результат операции. Под функциональным результатом подразумевается сохранение эректильной функции, удержания мочи и нормального акта мочеиспускания. При выполнении РПЭ возможно повреждение структур, ответственных за удержание мочи (шейка мочевого пузыря, мышцы промежности, мембранозный отдел уретры), что может стать причиной стрессового недержания мочи (СНМ) у 6–8% пациентов. Данное осложнение существенно снижает качество жизни пациентов [4]. Другим тяжелым осложнением РПЭ может стать развитие обструктивного мочеиспускания (инфравезикальной обструкции) или острой задержки мочи, вызванной стенозом везикоуретрального анастомоза (СВУА). В свою очередь обструктив-

ное мочеиспускание может стать причиной развития рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей. Послеоперационные СНМ и СВУА не являются изолированными патологиями, а зачастую встречаются в комбинации, оказывая выраженное негативное влияние на здоровье и качество жизни пациентов, и, разумеется, наносят значимый экономический ущерб, обусловленный затратами на лечение [5, 6].

В своей работе мы решили оценить частоту, степень сопутствующего СНМ и качество жизни до и после эндоскопической коррекции везикоуретрального анастомоза (ВУА) у пациентов, перенесших радикальное оперативное лечение по поводу РПЖ, а также оценить эффективность первичной и повторных эндоскопических коррекций ВУА; проследить влияние количества перенесенных эндоскопических коррекций на степень СНМ и качество жизни пациентов.

Материалы и методы. Первым этапом проведен ретроспективный анализ количества и вида (открытая позадилольная или лапароскопическая робот-ассистированная) РПЭ, выполненных в клинике с января 2010 по декабрь 2015 г.

Далее проведен архивный поиск и анализ историй болезней пациентов, обратившихся в нашу клинику с 2010 по 2015 г. в связи с обструктивной симптоматикой и ранее перенесших в клинике РПЭ.

В исследование были включены пациенты с обструктивной симптоматикой, обусловленной СВУА, в последующем перенесшие эндоскопическую коррекцию ВУА. Критерии исключения: нали-

чие у пациента стриктуры уретры в отсутствие признаков стенозирования ВУА; перенесенная открытая реконструкция ВУА.

В ходе архивного поиска собирались данные о симультанных манипуляциях; количестве и типе перенесенных каждым пациентом эндоскопических коррекций ВУА.

Следующим шагом осуществлен телефонный опрос пациентов, обратившихся в клинику в связи со СВУА.

В ходе опроса собрана следующая информация:

- наличие и степень выраженности СНМ непосредственно после РПЭ и после эндоскопической коррекции ВУА; выраженность СНМ оценивали по количеству урологических прокладок, используемых пациентами в течение суток;
- оценка качества жизни (по шкале *QoL*) до и после эндоскопической коррекции СВУА;
- превалирующий фактор при оценке качества жизни до и после эндоскопической коррекции ВУА: стрессовое недержание мочи или обструктивная симптоматика;
- наличие на момент опроса обструктивной симптоматики.

На заключительном этапе работы выполнена статистическая обработка полученных результатов с расчетом параметров вариационных рядов, применением парного и непарного *t*-критериев Стьюдента, *T*-критерия Вилкоксона, коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. Статистически достоверными различия считались при $p < 0,05$.

Т а б л и ц а 1
Демографические данные пациентов

Показатель	Значение показателя
<i>Средний возраст на момент эндоскопической коррекции СВУА</i>	62,7±6,3
<i>Тип операции:</i>	
РППЭ	53 (88%)
РАРПЭ	7 (12%)
<i>Стадия заболевания:</i>	
T2a	2 (3,3%)
T2b	1 (1,7%)
T2c	32 (53,3%)
T3a	17 (28,3%)
T3b	8 (13,3%)
<i>Среднее время до развития СВУА, мес</i>	5 (1–25)
до 1-го рецидива СВУА	3 (2–26)
до 2-го рецидива СВУА	3 (1–17)
до 3-го рецидива СВУА	3 (2–11)
до 4-го и более рецидивов СВУА	3 (2–6)
<i>Тип эндоскопической коррекции СВУА:</i>	
электрорезекция рубцовой ткани	57 (95)
рассечение «холодным» ножом	2 (3,3)
вапоризация рубцовой ткани гольмиевым лазером	1 (1,7)
<i>Число эндоскопических коррекций ВУА, перенесенных одним пациентом:</i>	
1	33 (55%)
2	13 (22%)
3	5 (8%)
4	6 (10%)
более 4	3 (5%)

П р и м е ч а н и е. РППЭ – радикальная позадилольная простатэктомия, РАРПЭ – роботассистированная радикальная простатэктомия.

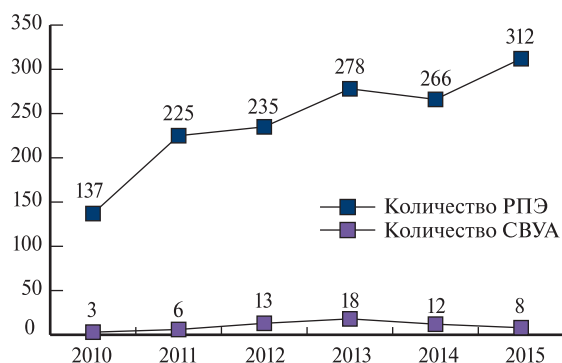


Рис. 1. Число выполненных с 2010 по 2015 г. РПЭ и зарегистрированных случаев СВУА

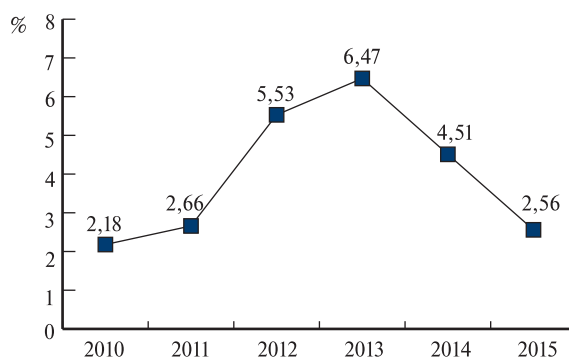


Рис. 2. Частота развития СВУА с 2010 по 2015 г.

Результаты. В период с 2010 по 2015 г. в нашей клинике было выполнено 1453 РПЭ, при этом зарегистрировано 60 случаев СВУА. Эндоскопическая коррекция ВУА выполнялась пятью хирургами (табл. 1).

Стоит отметить, что тенденция к ежегодному увеличению абсолютного числа случаев СВУА (исключение составляет 2015 г., по-видимому, из-за сравнительно малого времени, прошедшего с момента радикальной операции) пропорционально увеличению выполняемых нами простатэктомий (рис. 1). Заболеваемость СВУА после РПЭ в разные годы варьировала от 2,19 до 6,47% (рис. 2).

В подавляющем большинстве случаев СВУА развивались после РПЭ – 88% наблюдений (рис. 3).

Основным методом коррекции ВУА, применяемым в нашей клинике, является эндоскопическое рассечение ВУА «горячим» ножом на 3 и 9 часах условного циферблата и последующая электрорезекция рубцовой ткани в зоне ВУА с оставлением эпителиальных мостиков на 6 и 12 часах условного циферблата. Данную манипуляцию перенесли 57 пациентов. При этом в 7 случаях эндоскопическая коррекция сочеталась с удалением сосудистых клипов «Нem-O-Lock», мигрировавших в зону ВУА, в 4 случаях электрорезекции предшествовала внутренняя оптическая уретротомия (ВОУ) по поводу

стриктур бульбозного или мембранозного отдела уретры. В случае развития рецидива СВУА выполняли повторную эндоскопическую электрорезекцию рубцовой ткани. Рассечение рубцовой ткани «холодным» ножом в форме звезды «Мерседес» (на 4, 8 и 12 часах условного циферблата) инициально выполнено 2 пациентам, лазерная вапоризация рубцовой ткани в зоне анастомоза – 1 пациенту.

Из исследования были исключены 4 пациента, которым была выполнена открытая реконструкция ВУА (в дальнейшем 2 пациентам наложена эпицистостома в связи с облитерацией ВУА). Из этой группы 3 пациента ранее перенесли 4 эндоскопические коррекции ВУА, 1 – 5 коррекций ВУА. Показанием к открытой реконструкции ВУА стало повторное значительное затруднение мочеиспускания (максимальная объемная скорость мочеиспускания – 5 мл/с и ниже) вплоть до острой задержки мочи в сочетании с технической невозможностью или бесперспективностью, по мнению врачебного консилиума, дальнейших попыток эндоскопической коррекции.

По данным телефонного опроса, СНМ непосредственно после удаления уретрального катетера после РПЭ имело место у 36 (64,3%) пациентов, 32 (88,9%) из которых перенесли РПЭ. Степень СНМ варьировалась от 1 до 9 прокладок в сутки. При этом говорить о какой-либо типичной для данной группы пациентов степени недержания мочи не представляется возможным (взвешенное среднее значение = 1,83, $\sigma=1,67$; $C_v=91,0\%$).

При оценке качества жизни пациентов до эндоскопической коррекции ВУА по шкале QoL средний балл оказался равным 3,95 ($\sigma=0,64$; $C_v=16,2\%$), что говорит о неудовлетворительном качестве жизни (рис. 4). Стоит отметить, что основной вклад в снижение качества жизни до эндоскопической коррекции ВУА внесла именно обструктивная симптоматика. Так, 87,5% ($n=49$) пациентов сообщили, что главными дезадаптирующими факторами стали именно ослабление струи мочи; частое, зачастую болезненное мочеиспускание; эпизоды острой задержки мочи.

Развитие рецидива СВУА после первой эндоскопической коррекции отмечено в 45% случаев. Пациенты данной группы в дальнейшем перенесли

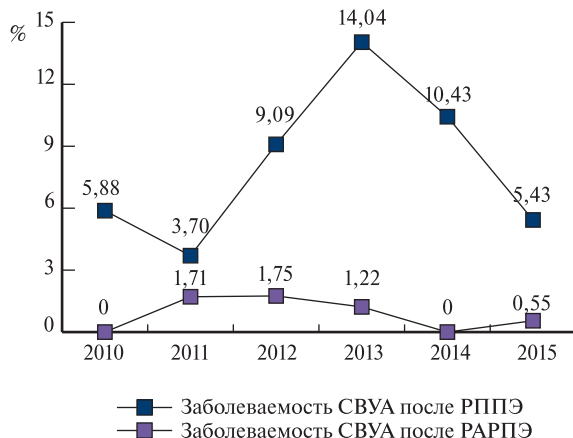


Рис. 3. Заболеваемость СВУА после РПЭ и РАРПЭ

от 2 до 7 эндоскопических коррекций рецидивирующего СВУА.

Эффективность первичной и повторных эндоскопических коррекций ВУА оценена на основании отсутствия у пациентов субъективных признаков обструктивного мочеиспускания. При расчетах также были учтены пациенты, перенесшие открытую реконструкцию ВУА, что свидетельствовало о безуспешности попыток эндоскопической коррекции ВУА (табл. 2).

После эндоскопической коррекции ВУА стрессовое недержание мочи имело место у 46 (82,1%) пациентов, при этом 24 (52,3%) из них перенесли 2 и более эндоскопических коррекций. Из 20 пациентов, полностью удерживавших мочу до эндоскопической коррекции, после операции инконтиненция развилась у 75% ($n=15$) пациентов.

Пять пациентов сообщили о тотальном СНМ. Количество используемых пациентами прокладок варьировало от 1, применяемой в течение 2 суток, до 12 в сутки. После эндоскопической коррекции степень СНМ увеличилась более чем на 1 используемую в сутки прокладку у 33,9% ($n=19$) пациентов, более чем на 2 прокладки в сутки у 17,9% ($n=10$) пациентов.

Судить о какой-либо типичной степени СНМ, как и дооперативной коррекции ВУА, не представляется возможным (взвешенное среднее значение=2,65, $\sigma=2,45$; $C_v=91,9\%$). Выявленное в целом изменение степени СНМ оказалось статистически не значимым (t -Вилкоксона = 242,5, $p>0,05$).

После эндоскопической коррекции ВУА отмечено некоторое улучшение качества жизни пациентов. При этом полученная разница в оценках качества жизни до и после эндоскопической коррекции ВУА является статистически достоверной (парный t -критерий Стьюдента=5,08, $p<0,05$). Основным фактором, снизившим качество жизни после эндоскопической коррекции ВУА 78,6% пациентов ($n=44$), назвали СНМ. При этом на оценку качества жизни этой группы больных в заметной степени влияли уровни трудовой и социальной активности пациентов, что привело к разбросу оценок качества жизни от «хорошее» до «очень плохое» (1 и 6 баллов по шкале *QoL* соответственно). Тотальное СНМ отмечено у 5 пациентов, качество жизни ими было оценено как «плохое» и «очень плохое» (5 и 6 баллов по шкале *QoL* соответственно). Четыре (7,1%) пациента предъявили жалобы на вновь развившееся ослабление струи мочи, что в основном причиняет им дискомфорт (СНМ при этом имеется у 2 пациентов). Восемь (14,3%) пациентов, полностью удерживав-

ших мочу и не отмечавших обструктивной симптоматики, оценили качество своей жизни как «очень хорошее» и «хорошее» (0 и 1 балл по шкале *QoL* соответственно). Такой широкий разброс оценок качества жизни не позволяет судить о типичном уровне качества жизни после эндоскопической коррекции ВУА: средний балл по шкале *QoL* оказался равным 2,54 ($\sigma=0,73$; $C_v=28,6\%$).

При оценке влияния количества перенесенных эндоскопических коррекций на качество жизни пациентов и степень СНМ как в общей группе пациентов, так и в группе пациентов с рецидивом СВУА (перенесших 2 и более эндоскопических коррекций ВУА) не выявлено статистически значимых корреляционных связей (табл. 4).

Обсуждение. Ранняя диагностика и широкое внедрение программ скрининга РПЖ, совершенствование оперативной техники и инструментария привели к тому, что все больше больных РПЖ подвергаются оперативному лечению на ранних стадиях заболевания, что позволяет обеспечить 10-летнюю выживаемость на уровне примерно 92%. [7] Высокая ожидаемая продолжительность жизни пациентов после РПЭ диктует необходимость сохранения высокого качества их жизни. Соответственно, большое внимание уделяется функциональным результатам операции.

Незначительное количество исследований посвящено качеству жизни и частоте сопутствующего СНМ у пациентов со СВУА. С. Y. Zhang и соавт. [8] сообщают об изменении субъективной оценки качества жизни с «плохо» на «в общем удовлетворительно» и снижении среднего балла *IPSS* с 19 (17–24) до 7 (6–8) спустя 12 мес после баллонной дилатации ВУА. R. Wang и соавт. [9] утверждают, что у пациентов со СВУА через 12 мес после эндоскопической коррекции анастомоза не отмечается снижения качества жизни или усугубления степени СНМ по сравнению с группой пациентов без СВУА. Наше исследование, напротив, продемонстрировало значительно большую распространенность и выраженность сопутствующего СНМ, что оказывает серьезное влияние на субъективную оценку качества жизни пациентами, страдающими СВУА.

Развитие в послеоперационном периоде СНМ представляет собой серьезную, пугающую пациентов проблему [4]. Десоциализация, вызванная сопровождающим пациента запахом мочи и необходимостью ношения гигиенических адсорбирующих прокладок или памперсов, мацерация кожных покровов — факторы, обуславливающие выраженное снижение качества жизни пациентов.

Эффективность первичной и повторных коррекций ВУА

Т а б л и ц а 2

Порядковый номер эндоскопической коррекции	Число успешных коррекций/общее число коррекций (%)	Срок наблюдения, мес [Me (25%–75%)]
1	32/60 (53,3)	18,5 (9,75–40,25)
2	12/27 (44,4)	10,5 (6,75–19,5)
3	3/14 (21,4)	29 (23,5–32,5)
4	2/9 (22,2)	16 (14–21)
≥5	2/3 (66,7)	14 (11,5–17)

Т а б л и ц а 3

Качество жизни (по шкале *QoL*) и степень выраженности СНМ до и после эндоскопической коррекции ВУА

Показатель	Среднее значение	Среднее квадратичное отклонение (σ)	Коэффициент вариации, %	Статистическая достоверность*
<i>QoL, баллы:</i>				
до коррекции	3,95	0,64	16,2	$t=5,08$
после коррекции	2,54	0,73	28,6	$p<0,05$
<i>Степень СНМ:</i>				
до коррекции	1,83	1,67	91,0	$t\text{-Вилкоксона} = 242,5$
после коррекции	2,65	2,45	91,9	$p>0,05$

Большинство авторов сходятся в оценке частоты развития послеоперационного СНМ, приводя цифры 6–8%. Так, например, в исследовании [10] из 1291 мужчины в возрасте от 39 до 79 лет спустя 18 мес после оперативного лечения инконтинентными оказались 8,4%.

Помимо широко известных предикторов развития послеоперационного недержания мочи, таких как возраст, индекс массы тела, индекс коморбидности, наличие симптомов нижних мочевыводящих путей в предоперационном периоде, многие авторы делают акцент на методике выполнения РПЭ. С широким внедрением в хирургическую практику системы daVinci появилась возможность более прецизионной и экономной резекции тканей, что позволяет снизить травматичность операции и риск послеоперационных осложнений. В систематическом обзоре [11] отмечено, что через 12 мес после РАРПЭ удержание мочи достигнуто 91% (89–92%) пациентов. При этом авторами выявлено достоверное преимущество РАРПЭ перед РППЭ (ОР – 1,53; 95% ДИ – 1,04–2,25; $p=0,03$).

С целью более раннего восстановления удержания мочи пациентам, перенесшим РПЭ, рекомендовано выполнение комплекса упражнений, предложенных в 1940-х гг. американским гинекологом Арнольдом Кегелем, направленных на развитие и укрепление мышц промежности, в частности поперечнополосатого сфинктера уретры. При сохраняющемся через 12 мес после операции СНМ пациенту могут быть предложены такие варианты лечения, как субуретральная петлевая пластика, имплантация искусственного мочевого сфинктера или

использование различных зажимов, налагаемых на половой член.

Обструктивное мочеиспускание в послеоперационном периоде, одной из ведущих причин которого является развитие послеоперационного СВУА, помимо отрицательного воздействия на здоровье пациентов также оказывает выраженное дезадаптирующее влияние. К основным дезадаптирующим факторам относятся ослабление струи мочи, частое, зачастую болезненное мочеиспускание, эпизоды острой задержки мочи, персистирующая инфекция мочевых путей.

По данным разных авторов, частота развития СВУА среди пациентов, перенесших РПЭ, широко варьирует в пределах 0,7–10,6% [12, 13]. Казалось бы, не столь высокие цифры, однако постоянно растущее число выполняемых в мире РПЭ приводит к росту популяции больных СВУА. Так, если взять среднюю частоту развития СВУА за 5%, то в течение года в одних только США из 80 тыс. пациентов, перенесших РПЭ, СВУА будет диагностирован примерно у 5000 пациентов.

Основными факторами риска развития СВУА считаются выраженная интраоперационная кровопотеря, неадекватное сопоставление слизистых оболочек мочевого пузыря и уретры с последующей трансудацией мочи, избыточное натяжение в области ВУА [14, 15]. Обсуждается роль различных типов швов, которыми формируется анастомоз [16–18]; количества и вида перенесенных биопсий предстательной железы; перипростатического воспаления [19]; адьювантной или сальважной дистанционной лучевой терапии [17]; миграции сосудистых клипов, исполь-

Т а б л и ц а 4

Корреляция между количеством перенесенных эндоскопических коррекций ВУА, качеством жизни пациентов и выраженностью СНМ

Параметр	Коэффициент корреляции	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая достоверность*
<i>Общая группа</i>			
Качество жизни	$r\text{-Пирсона} = 0,17$	Слабая	$p>0,05$
Выраженность СНМ	$r\text{-Спирмена} = 0,214$	Слабая	$p>0,05$
<i>Группа пациентов с рецидивом СВУА</i>			
Качество жизни	$r\text{-Пирсона} = 0,042$	Слабая	$p>0,05$
Выраженность СНМ	$r\text{-Спирмена} = 0,0594$	Слабая	$p>0,05$

*Разница статистически достоверна при $p<0,05$

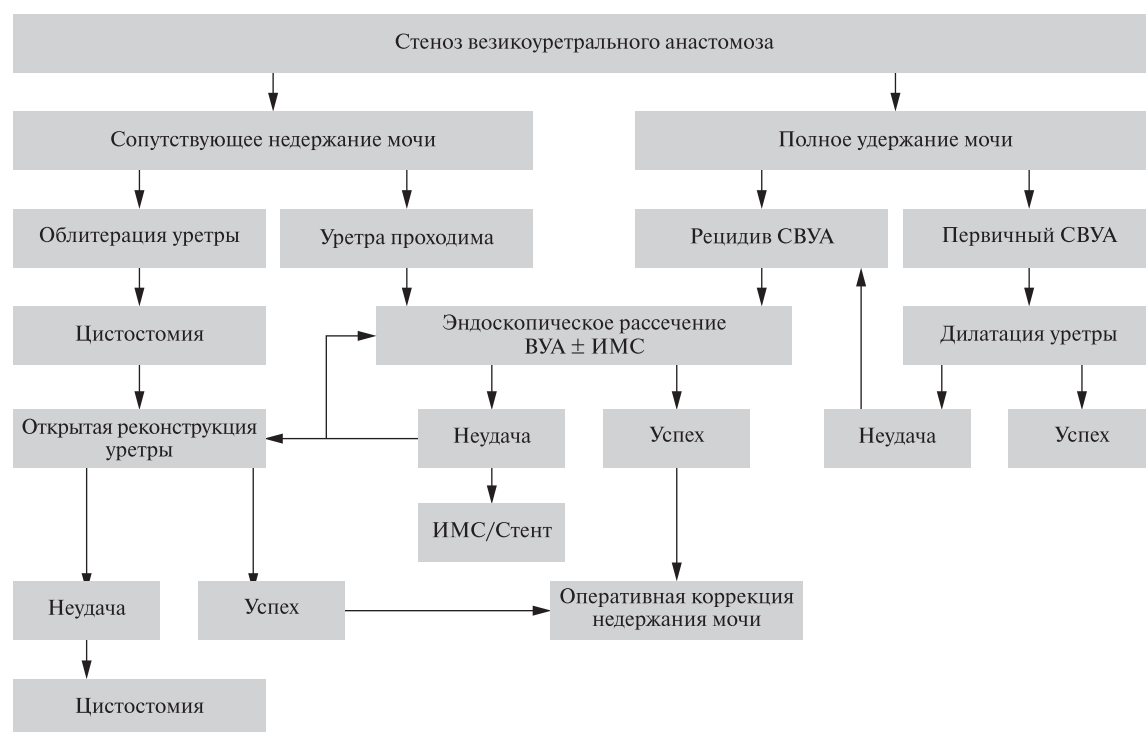


Рис. 4. Алгоритм выбора метода лечения СВУА (по [27])

ИМС — инъекция митомицина С.

зуемых для осуществления гемостаза, в зону анастомоза [20]; предшествующей радикальному лечению трансуретральной резекции простаты [18] а также опыта хирурга в выполнении данного оперативного пособия [21].

На сегодняшний день не существует единого подхода к лечению СВУА. Разными специалистами в качестве основных приводятся такие способы оперативной коррекции ВУА, как трансуретральная электрорезекция рубцовой ткани или рассечение рубцовой ткани «холодным ножом» с дополнительным (при необходимости) введением в зону рубца митомицина С [22–24]. Рекомендуются такие способы, как вапоризация рубцовой ткани гольмиевым лазером [25, 27, 28] и даже брахитерапия с использованием зерен иридия-192 [26]. Некоторые авторы сообщают об эффективности бужирования и баллонной дилатации ВУА [8, 23]. Данные об эффективности этих методов разнятся. Стоит отметить, что у ряда пациентов имеется тенденция к рецидивированию СВУА.

В обзоре, посвященном методам лечения послеоперационного СВУА, представлен алгоритм выбора тактики лечения пациентов (рис. 4) с оговоркой, что имеющиеся данные об эффективности различных методик оперативной коррекции ВУА широко варьируют от 47 до 100% и основаны эти данные на малом числе наблюдений [27]. Отмечено, что выбор метода коррекции ВУА должен основываться на жалобах, предъявляемых каждым конкретным пациентом, степени выраженности симптомов и индивидуальных анатомических особенностях. В своей работе мы придерживаемся данной схемы и аналогичной тактики.

Эндоскопические вмешательства широко применяются для коррекции стриктур переднего отдела уретры. Однако доказано, что после неоднократных внутренних оптических уретротомий частота развития рецидивов стриктуры уретры существенно увеличивается и раннее выполнение уретропластики дает значительно лучший долгосрочный положительный результат. Тем не менее на сегодняшний день не ясно, позволяют ли повторные эндоскопические коррекции достигать удовлетворительного положительного результата в случае рецидивов СВУА. В нашем исследовании общая эффективность эндоскопических коррекций ВУА при медиане наблюдения более 12 мес составила 85%. При этом эффективность первичной и повторных эндоскопических коррекций варьировала от 21,2 до 66,7%. Полученные данные соответствуют результатам недавно опубликованного исследования J. R. LaBossiere и соавт. [29]. Авторы продемонстрировали 91%-ную общую эффективность эндоскопических коррекций ВУА, одному пациенту было выполнено в среднем 2,1 вмешательства. Исследователи делают вывод, согласно которому СВУА успешно поддается эндоскопической коррекции, что позволяет избежать проведения сложных реконструктивных операций в большинстве случаев.

Как продемонстрировало наше исследование, сопутствующее СНМ встречается более чем у половины пациентов с СВУА как до (64,3%), так и после (82,1%) эндоскопической коррекции ВУА. Прослеживается явная тенденция к усугублению степени инконтиненции после оперативной коррекции ВУА, хотя она как во всей группе

пациентов, так и в группе пациентов, перенесших 2 и более эндоскопических коррекций ВУА, статистически не значима. Объяснить данную тенденцию можно тем фактом, что в ходе формирования СВУА рубцово-склеротический процесс затрагивает все слои мембранозного отдела уретры и шейки мочевого пузыря. Таким образом, как внутренний, так и наружный сфинктеры мочевого пузыря оказываются частично или полностью скомпрометированными и вовлеченными в рубцовый процесс. При повторных эндоскопических коррекциях ВУА сфинктерные механизмы повреждаются еще больше, что усиливает СНМ. Применение консервативных методик лечения послеоперационного СНМ, таких как изменение образа жизни, тренировка мышц тазового дна и мочевого пузыря, использование биологической обратной связи, будет малоэффективным.

«Золотым» стандартом и наиболее эффективным методом лечения пациентов с послеоперационным СНМ является имплантация искусственного мочевого сфинктера [30]. Однако стоит помнить, что нестабильность просвета уретры и риск ее облитерации у пациентов с упорно рецидивирующим СВУА служат противопоказанием к данной операции [31]. Таким образом, полноценное восстановление качества жизни пациентов с СВУА и СНМ должно предусматривать как эффективное устранение СВУА, так и коррекцию СНМ (чаще всего имплантация искусственного мочевого сфинктера). Иными словами, лечение пациентов с СВУА является, по сути, двухэтапным.

На сегодняшний день есть данные об успешном применении различных техник открытой реконструкции ВУА в отношении пациентов со стенозом или полной облитерацией ВУА [32, 33]. Авторы сообщают о стабильном положительном эффекте операции, отсутствии признаков рецидива СВУА через 14–120 мес наблюдения. Отмечается, что после открытой реконструкции ВУА фактически у всех пациентов развивается тотальное СНМ, что в последующем требует имплантации искусственного мочевого сфинктера. Однако применительно к пациентам с уже имеющимся сопутствующим СНМ имплантация искусственного мочевого сфинктера — это не коррекция осложнения открытой реконструкции ВУА, а запланированный этап оперативного восстановления нормального акта мочеиспускания.

Наше исследование имело некоторые ограничения. В связи с тем что обследование пациентов проводилось по принципу телефонного опроса, мы могли судить об отсутствии рецидива СВУА и об эффективности эндоскопических коррекций ВУА лишь на основании субъективных признаков; нами не были получены объективные подтверждения отсутствия рецидива СВУА (данные урофлоуметрии, фиброуретроцистоскопии). Эндоскопические коррекции ВУА выполнялись пятью хирургами, что могло привести к тем или иным различиям в выполнении манипуляций. Не все пациенты смогли точно назвать тип используемых урологических прокладок, что могло сделать оценку степени СНМ несколько неточной. В процессе оценки эффективности эндоскопической коррекции ВУА мы не принимали во внимание тот факт, что использовались различные методики эндоскопической коррекции, однако доли лазерной вапоризации и рассечения рубца «холодным»

ножом в общей группе столь малы, что вряд ли они могли значительно повлиять на результаты исследования.

Выводы

1. Рост частоты выполнения РПЭ приводит к увеличению количества случаев СВУА и сопутствующего СНМ.
2. При ретроспективном анализе распространенности СВУА отмечена существенно меньшая частота его возникновения после РАРПЭ по сравнению с РППЭ, что можно объяснить значительно меньшей травматичностью оперативного пособия, более экономной резекцией шейки мочевого пузыря и мембранозной уретры, лучшим сопоставлением краев слизистой уретры и мочевого пузыря, более уверенной герметичностью накладываемого ВУА.
3. В ходе исследования выявлена высокая частота сочетания СВУА и СНМ, отмечено достоверное улучшение субъективной оценки пациентами качества жизни после эндоскопической коррекции ВУА, что обусловлено изменением паттерна расстройств мочеиспускания, оказывающих основное негативное влияние на качество жизни.
4. Несмотря на явную тенденцию к усилению тяжести инконтиненции у пациентов с рецидивным СВУА, не выявлено статистически значимых корреляций между количеством перенесенных эндоскопических коррекций ВУА и степенью выраженности СНМ, а также уровнем качества жизни. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения на более обширных выборках пациентов.
5. При оценке эффективности первичной и повторных эндоскопических коррекций ВУА наблюдалось снижение их эффективности от 1-й к 3-й попытке и вновь высокий процент успешных коррекций после 5-й и более попыток. Возможно, это связано с относительно небольшим количеством наблюдений, когда было сделано 4 и более попыток эндоскопической коррекции ВУА.
6. Полученные данные не позволяют дать четкий ответ, после какого по счету рецидива СВУА стоит обсуждать с пациентом варианты открытой реконструкции. Данный вопрос должен стать предметом дальнейших исследований.
7. Имеющиеся данные об эффективности различных методик оперативной коррекции ВУА и предложенные на их основе алгоритмы лечения основаны на исследованиях, не обладающих достаточной степенью достоверности. Поиск в этом направлении должен продолжаться.
8. Многообещающими выглядят сообщения об открытой реконструкции ВУА с последующей оперативной коррекцией СНМ. Однако для формирования достоверных рекомендаций требуются дальнейшие исследования.

Работа выполнена при поддержке РНФ, соглашение № 16-15-00233.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet*. 2003;361:859–864. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12713-4.

2. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann. Oncol.* 2005;16(3):481–488. DOI: 10.1093/annonc/mdi098
3. <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-survival-rates>
4. Pushkar D.Y., Rasner P.I. Diagnosis and treatment of localized prostate cancer. М.: MEDpress-inform. 2008: 320 p. Russian. (Пушкар Д.Ю., Раснер П.И. Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы. М.: МЕДпресс-информ. 2008: 320 с.)
5. Barreto F., Dall'Oglio M., Srougi M. Recurrent vesicourethral stenosis after radical prostatectomy: how to treat it? *Int Braz J Urol.* 2005;31(6):552–554.
6. Kim J.C., Cho K.J. Current trends in the management of post-prostatectomy incontinence. *Korean J Urol.* 2012 Aug;53(8):511–18. doi: 10.4111/kju.2012.53.8.511.
7. Wilt T.J., Brawer M.K., Jones K.M. et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(3):203–13. doi: 10.1056/NEJMoa1113162.
8. Zhang C.Y., Zhu Y., Li K. et al. Outcome of nephrostomy balloon dilation for vesicourethral anastomotic strictures following radical prostatectomy: a retrospective study. *Asian J Androl.* 2014;16(1):115–19. doi: 10.4103/1008-682X.122348.
9. Wang R., Wood D.P. Jr, Hollenbeck B.K. et al. Risk factors and quality of life for post-prostatectomy vesicourethral anastomotic stenoses. *Urology.* 2012;79(2):449–57. DOI: 10.1016/j.urology.2011.07.1383.
10. Stanford J.L., Feng Z., Hamilton A.S. et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA.* 2000;283(3):354–60. DOI:10.1001/jama.283.3.354.
11. Ficarra V., Novara G., Rosen R.C. et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur. Urol.* 2012;62(3):405–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.045.
12. Maffezzini M., Seveso M., Taverna G., et al. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology.* 2003;61(5):982–86. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)02517-7.
13. Augustin H., Pummer K., Daghofer F., et al. Patient self-reporting questionnaire on urological morbidity and bother after radical retropubic prostatectomy. *Eur. Urol.* 2002;42(2):112–17. DOI:10.1016/S0302-2838(02)00259-2.
14. Kostakopoulos A., Argiropoulos V., Protogerou V., et al. Vesicourethral anastomotic strictures after radical retropubic prostatectomy: the experience of a single institution. *Urol. Int.* 2004;72(1):17–20. DOI:10.1159/000075267.
15. Martinez M.P., Bisnar C.C., Letran J.L. A comparative study of the operative outcomes of continuous versus interrupted vesicourethral anastomosis in open radical retropubic prostatectomy. *Eur. J. of Cancer.* 2014;(50):Suppl.4:e53. Doi:10.1016/j.ejca.2014.03.199.
16. Sano T., Iguchi R., Asaki .S, et al. Relationship between type of suture and anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Hinyokika Kiyo.* 2010;56(2):95–98.
17. Ouzaid I., Xylinas E., Ploussard G. et al. Anastomotic stricture after minimally invasive radical prostatectomy: what should be expected from the Van Velthoven single-knot running suture? *J. Endourol.* 2012;26(8):1020–25. DOI: 10.1089/end.2011.0650.
18. Muñoz D., Vicens A., García-Montes F. Vesicourethral anastomotic stricture following radical prostatectomy with or without postoperative radiotherapy. *Actas. Urol. Esp.* 2011;35(5):277–81. DOI: 10.1016/j.acuro.2011.01.003.
19. Chibichyan M.B., Kogan M.I., Lapteva T.O. et al. Periprosthetic inflammation as a risk factor for the development of vesico-urethral stenosis after radical prostatectomy. *Urologiia.* 2015;6:52–57. Russian (Чибичян М.Б., Коган М.И., Лаптева Т.О. и соавт. Перипростатическое воспаление как фактор риска развития стеноза везико-уретрального анастомоза после радикальной простатэктомии. *Урология.* 2015;5:52–57).
20. Long B., Bou S., Bruyere F. et al. Vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy secondary to migration of a metal clip. *Prog. Urol.* 2006;16(3):384–385.
21. Kampanga M., Dahmani F., Hakami F. et al. Stenosis of the vesico-urethral anastomosis. Our experience with 114 radical prostatectomies. *Prog. Urol.* 1994;4(5):683–87.
22. Vanni A.J., Zinman L.N., Buckley J.C. Radial urethrotomy and intravesical mitomycin C for the management of recurrent bladder neck contractures. *J. Urol.* 2011;186(1):156–60. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.019.
23. Kochakarn W., Ratana-Olarn K., Viseshsindh V. Vesicourethral strictures after radical prostatectomy: review of treatment and outcome. *J. Med. Assoc. Thai.* 2002;85(1):63–66.
24. Artemov A.V., Aljaev Y.G., Rapoport L.M., Carichenko D.G. Mitomycin in the complex treatment of vesicoureteral anastomotic strictures after radical prostatectomy. *Urologiia.* 2014;5:77–81. Russian (Артемов А.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г. Митомин в комплексном лечении стриктур пузырно-уретрального анастомоза после радикальной простатэктомии. *Урология.* 2014;77–81).
25. Lagerveld B.W., Laguna M.P., Debruyne F.M., et al. Holmium:YAG laser for treatment of strictures of vesicourethral anastomosis after radical prostatectomy. *J. Endourol.* 2005;19(4):497–501. DOI: 10.1089/end.2005.19.497.
26. Kröpfel D., Olschewski T., Seegenschmiedt M.H. Endourethral brachytherapy for the prevention of recurrent strictures following internal urethrotomy. *Urologe A.* 2004;43(10):1254–61. DOI: 10.1007/s00120-004-0630-6.
27. Coburn M. Posterior urethral complications of radical prostatectomy. *Can. Urol. Assoc. J.* 2013;7(9-10 Suppl. 4):S192-4. DOI: 10.5489/cuaj.1622.
28. Lebedinec A.A., Shkol'nik M.I., Timofeev D.A. First experience: Ho:YAG laser urethrotomy for the treatment of strictures in patients with prostate cancer. *Urologiia.* 2014;3:63–68. Russian (Лебединец А.А., Школьник М.И., Тимофеев Д.А. Первый опыт: Ho:YAG лазерной уретротомии в лечении стриктур у больных раком предстательной железы. *Урология.* 2014; 3:63–68).
29. LaBossiere J.R., Cheung D., Rourke K. Endoscopic Treatment of Vesicourethral Stenosis after Radical Prostatectomy: Outcomes and Predictors of Success. *J Urol.* 2016;195(5):1495–500. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.073.
30. Kim J.C., Cho K.J. Current trends in the management of post-prostatectomy incontinence. *Korean. J. Urol.* 2012;53(8):511–18. DOI: 10.4111/kju.2012.53.8.511.
31. http://www.amselabeling.com/assets/files/1003181.r04_IFU_AMS800_Male_OUS_ML.pdf
32. Nikolavsky D., Blakely S.A., Hadley D.A. et al. Open reconstruction of recurrent vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Int. Urol. Nephrol.* 2014;46(11):2147–52. DOI: 10.1007/s11255-014-0816-9.
33. Simonato A., Gregori A., Lissiani A. et al. Two-stage transperineal management of posterior urethral strictures or bladder neck contractures associated with urinary incontinence after prostate surgery and endoscopic treatment failures. *Eur. Urol.* 2007;52(5):1499–504. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.03.053.

Поступила 01.08.16

Принята в печать 30.08.16

Received 01.08.16

Accepted 30.08.16

Сведения об авторах:

Рева И.А. — врач-уролог отделения урологии Клинического медицинского центра МГМСУ им. А.И. Евдокимова; e-mail: rewai-igor@rambler.ru

Живов А.В. — к.м.н., доцент кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова; e-mail: azhivov@emcmos.ru

Окишев А.В. — ординатор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова; e-mail: okishev.art@gmail.com

Дьяков В.В. — к.м.н., доцент кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова; e-mail: dr.diakov@gmail.com

Берников А.Н. — к.м.н., доцент кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заведующий отделением урологии Клинического медицинского центра МГМСУ им. А.И. Евдокимова; e-mail: bernikov@mac.com

Бормотин А.В. — к.м.н., ассистент, заведующий учебной частью кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова; e-mail: bormotin@nm.ru

Пушкар Д.Ю. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, главный уролог МЗ РФ, главный ученый секретарь РОУ; e-mail: pushkardm@mail.ru

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ СТРИКТУР ПЕРЕДНЕЙ УРЕТРЫ

Урологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Автор для связи: Ю. В. Павлова – к.м.н., младший научный сотрудник урологического отделения
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского; e-mail: 9250659260@mail.ru

Актуальность: тенденции развития современной медицины связаны со стремлением к персонализации выбора метода лечения и оценки его результатов. Опросник PROM-USS для больных стриктурой передней уретры позволяет объективизировать субъективные ощущения пациента в числовом эквиваленте, оценивая эффективность перенесенного лечения с точки зрения пациента.

Цель: оценить эффективность различных методов оперативного лечения стриктур передней уретры на основании оценок, данных пациентами.

Материалы и методы: с помощью опросника PROM-USS опрошены 90 мужчин, перенесших оперативное лечение по поводу стриктуры передней уретры (срок наблюдения 6–132 мес, медиана срока наблюдения – 72 мес). Оценивали выраженность симптомов нижних мочевых путей (СМНП), уровень качества жизни (КЖ) и общего здоровья, удовлетворенность пациентов лечением.

Результаты: по результатам анкетирования мужчин ($n=90$) после операций по поводу стриктур передней уретры на медиане наблюдения 72 мес суммарный балл СНПМ составил $7,4 \pm 1,2$, значение ВАШ мочеиспускания — $2,3 \pm 1,1$. Шестьдесят пять (72%) мужчин считали, что остаточные СНМП существенно не влияют на их КЖ; 15 (17%) человек сообщили о незначительном влиянии, 10 (11%) — отметили умеренное/сильное негативное влияние симптомов на КЖ. Уровень общего здоровья по ВАШ EQ-5D составил $73 \pm 4,2$ балла из 100, значение индекса EQ-5D, определившего общее КЖ, — $0,79 \pm 0,2$. Семьдесят восемь (86,7%) из 90 мужчин были удовлетворены (32,2%) и довольны (54,5%) результатами операции, 12 (13,3%) — не удовлетворены. Причины неудовлетворенности: появление новых проблем (постмикционного дриблинга) при общем улучшении качества мочеиспускания (5), отсутствие улучшений качества мочеиспускания (7). В группе ВОУТ результатом операции удовлетворены 79% мужчин, что достоверно ниже показателей в группах мужчин, перенесших анатомическую пластику, — 89% ($p < 0,05$), и заместительную пластику аутоотрансплантатом буккальной слизистой — 95% ($p < 0,05$).

Заключение: оперативное лечение стриктур передней уретры, с точки зрения пациентов, высокоэффективно, характеризуется высоким уровнем удовлетворенности пациентов и высоким уровнем их КЖ в отдаленном периоде после операции.

Ключевые слова: оценки, данные пациентами; качество жизни; стриктуры уретры; опросник PROM-USS

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Шибаев А.Н., Базеев В.В., Павлова Ю.В. Качество жизни как критерий эффективности оперативного лечения стриктур передней уретры. Урология. 2016;5:32–36

Актуальность. Стриктура уретры является одной из самых распространенных причин затрудненного мочеиспускания у мужчин трудоспособного возраста (до 300 человек на 100 тыс. взрослого населения) [1, 2]. Данное заболевание существенно влияет на трудоспособность и социальную адаптацию больных, может приводить к инвалидности (до 10%), что в свою очередь обуславливает выраженное снижение качества жизни (КЖ) пациента [2, 3]. В настоящее время разработана масса методов хирургической коррекции стриктур уретры, однако критерием эффективности до недавнего времени являлись лишь показатели «технического успеха» [4, 5], в то время как оценка результатов лечения самим пациентом не принималась во внимание. Тенденции развития современной медицины связаны со стремлением к персонализации выбора метода лечения и оценки его результатов. При этом одним из основных критериев эффективности лечения становится показатель КЖ пациента. Для изучения КЖ, а также

других оценок, данных пациентами (ОДП), разрабатываются специализированные инструменты – валидные опросники [6]. Первый подобный инструмент для больных стриктурой уретры разработан в 2011 г. в Великобритании (Patient-Reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery, PROM-USS) [7]. В настоящее время он имеет версии на пяти языках и применяется во многих странах Европы [7–11]. В РФ этнолингвистическая адаптация русскоязычной версии данного опросника проведена в 2015 г. [11]. Опросник *PROM-USS* позволяет выразить субъективные ощущения пациента (симптомы, уровень КЖ, удовлетворенность лечением) в виде баллов, оценивая при этом эффективность перенесенного лечения с точки зрения пациента.

Цель исследования: оценить эффективность различных методов оперативного лечения стриктур передней уретры на основании оценок, данных пациентами.

Материалы и методы

Структура опросника. Опросник *PROM-USS* создан для оценки эффективности лечения мужчин со стриктурами передней уретры на основании общеизвестных анкет с доказанными психометрическими свойствами, он содержит:

- блок симптомов нижних мочевых путей (СНМП), состоящий из 6 вопросов (В 1–6), за основу которых взяты вопросы из Опросника ICIQ MLUTS [12, 13], где 0 баллов — нет симптомов, 24 балла — максимально выраженная симптоматика;
- вопрос для оценки влияния СНМП на КЖ (В 7) [12, 13] — оценивается по шкале Ликерта: не влияют совсем, незначительно, немного, сильно;
- визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) для оценки струи при мочеиспускании (В 8) от 1 (лучшая) до 4 (худшая) [14].
- опросник EQ-5D-3L для оценки общего КЖ [15]. ВАШ-«термометр» (EQVAS) предлагает отметить «общий уровень здоровья» на вертикальной шкале от 100 для «наилучшее состояние здоровья» до 0 для «наихудшее состояние здоровья». Описательная часть EQ-5D выражается в виде профиля здоровья, включающего подвижность, самообслуживание, повседневную деятельность, боль/дискомфорт и тревогу/депрессию. Профили могут быть сведены к одной оценке в виде индекса EQ-5D, принимающего значения от 0 (смерть) до 1 (наилучшее здоровье) [15].
- версия *PROM-USS* для оценки состояния мужчин после операции дополнена двумя вопросами об удовлетворенности пациента результатами лечения (В 9 и В 10).

Пациенты. Опрошены 90 мужчин с диагнозом «стриктура передней уретры», которым выполнено оперативное лечение в урологическом отделении МОНИКИ в период с 2003 по 2015 г. Средний возраст пациентов на момент операции составил $50,0 \pm 1,6$ (18–81) года. В зависимости от локализации стриктуры пациенты распределились следующим образом: пенильный отдел уретры — 16 (18%) человек, бульбозный отдел уретры — 65 (72%), оба отдела — 9 (10%). При этом у 83 человек стриктуры были единичными, у 7 — множественными. По этиологии большинство стриктур носили поствоспалительный характер — 59 (66%) пациентов, при этом в 35 случаях они были рецидивными; у 31 (34%) пациента стриктуры были посттравматическими. Протяженность стриктур варьировалась от 0,8 до 18 см (в среднем $4,3 \pm 0,5$ см). У всех больных имело место выраженное нарушение мочеиспускания, проявлявшееся снижением максимальной скорости мочеиспускания (Q_{max}), среднее значение которой составило $2,8 \pm 0,3$ мл/с, и наличием остаточной мочи (U_{res}) — $75,1 \pm 6,6$ мл (0–350 мл). Тридцать пять пациентов поступили в клинику с цистостомой/уретральным катетером, установленными ранее в связи с острой задержкой мочи.

Показания к тому или иному виду вмешательства определены в соответствии с рекомендациями SIU/ICUD [5]. Определяющие факторы — протяженность и локализация стриктуры. Всего 90 пациентам выполнено 102 операции: в 42 (41%) случаях — заместительная пластика аутоотрансплантатом буккаль-

ной слизистой, в 27 (26%) — уретроуретроанастомоз «конец в конец», в 33 (32%) — внутренняя оптическая уретротомия (БОУТ). Все операции проведены по классическим методикам одной операционной бригадой. Срок наблюдения за пациентами составил 6–132 мес (медиана — 72 мес).

Удовлетворительным результатом оперативного лечения по объективным параметрам считали уровень $Q_{max} > 14$ мл/с, $U_{res} < 50$ мл, а также отсутствие необходимости в незапланированных вмешательствах (бужирование, катетеризации, оперативное лечение).

Исследование оценок, данных пациентом, имело дизайн поперечного исследования — анализировались результаты анкетирования пациентов, включенных в исследование на разных сроках послеоперационного наблюдения, с помощью опросника *PROM-USS* на медиане наблюдения 72 мес. Пациенты самостоятельно заполняли печатный вариант опросника *PROM-USS* во время контрольного осмотра в клинике либо присылали заполненные анкеты по почте или электронной почте. По результатам анкетирования анализировали субъективную оценку симптомов, показатели КЖ и удовлетворенность лечением. Анализ осуществляли в целом для всех мужчин, перенесших оперативное лечение по поводу стриктур передней уретры, а также в группах в зависимости от успешности лечения по данным объективного обследования и в зависимости от вида перенесенной операции.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы SPSS Statistics 21,0 (IBM, США). Методы проверки статистических гипотез: *t*-тест для зависимых и независимых выборок (при нормальном распределении величин), непараметрический тест Манна–Уитни (при распределении, отличным от нормального). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (*p*) принят равным 0,05.

Результаты. По объективным параметрам общая эффективность лечения на медиане наблюдения 72 мес составила 84,4%: эффективность БОУТ — 75,8%, анастомотическая пластика — 88,9%, заместительная пластика с использованием аутоотрансплантата слизистой полости рта — 95,2%.

При анализе общих результатов анкетирования мужчин ($n=90$) после оперативного лечения по поводу стриктур передней уретры суммарный балл блока СНМП составил $7,4 \pm 1,2$, среднее значение ВАШ мочеиспускания — $2,3 \pm 1,1$. Ответы на вопрос о влиянии СНМП на КЖ показали, что 65 (72%) мужчин считают, что остаточные симптомы нарушения мочеиспускания не оказывают существенного влияния на их КЖ; 15 (17%) человек сообщили о незначительном влиянии и 10 (11%) опрошенных отметили умеренное и сильное негативное влияние симптомов на уровень общего КЖ.

Состояние общего здоровья по ВАШ EQ-5D оценено пациентами в среднем на $73 \pm 4,2$ балла, среднее значение индекса EQ-5D, определявшего общее КЖ, составило $0,79 \pm 0,2$.

Семьдесят восемь (86,7%) из 90 мужчин были «удовлетворены» (32,2%) или «довольны» (54,5%) результатами операции, 12 (13,3%) — не удовлетворены. Причиной неудовлетворенности 5 мужчин яви-

лось появление новых проблем — постмикционного дриблинга при общем улучшении качества мочеиспускания. Уровень общего КЖ этих пациентов был ниже такового подгруппы мужчин, полностью удовлетворенных результатом лечения: показатель ВАШ EQ-5D — $76 \pm 2,3$ против $83 \pm 1,9$; индекс EQ-5D — $-0,72 \pm 0,1$ против $0,8 \pm 0,09$, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,21$ и $p=0,08$ соответственно).

Семь мужчин отметили, что качество их мочеиспускания после операции не улучшилось. При объективном обследовании у троих из них выявлены признаки инфравезикальной обструкции, обусловленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы, у троих — рецидив стриктуры уретры. У одного мужчины признаков обструкции нижних мочевыводящих путей не обнаружено: Q_{max} — 19,9 мл/с, U_{res} — 30 мл.

При сравнении результатов анкетирования в подгруппах в зависимости от успешности лечения отмечено, что все показатели, оценивавшие симптомы, КЖ и удовлетворенность лечением, были значительно ниже у мужчин, чьи результаты лечения по данным объективного обследования признаны неудовлетворительными (табл. 1).

У пациентов с рецидивом стриктуры передней уретры средний балл СНМП составил $12,8 \pm 0,72$, что достоверно выше балла СНМП мужчин, чье лечение оказалось эффективным, — $4,6 \pm 0,8$ ($p < 0,001$). Подобная закономерность отмечена и по показателям КЖ и общего здоровья (см. табл. 1).

Результаты сравнительной оценки параметров КЖ мужчин после различных методов коррекции стриктур представлены в табл. 2. Наилучшие показатели наблюдались в группе мужчин, перенесших буккальную пластику, при этом статистически значимые различия получены лишь по показателю удовлетворенности лечением: наиболее низкие показатели отмечены в подгруппе ВОУТ — результатом операции в этой группе удовлетворены 79% мужчин, что значимо ($p < 0,05$)

ниже аналогичных показателей в группах мужчин, перенесших анастомотическую пластику (89%) и заместительную пластику аутоотрансплантатом буккальной слизистой (95%). Различия между двумя последними группами пациентов по всем параметрам не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Полученные результаты служат свидетельством того, что реконструктивно-пластические операции, с точки зрения пациентов, — это высокоэффективный метод лечения стриктур передней уретры.

Отдельно оценивали КЖ в группе мужчин, перенесших повторные оперативные вмешательства. Число таких пациентов на момент исследования составило 11–12% от общего числа обследованных, медиана наблюдения после повторного вмешательства — 9 мес (1–45 мес). По объективным критериям все повторные операции признаны успешными. При оценке симптомов и КЖ показатели мужчин этой подгруппы оказались сопоставимыми со средними показателями всей группы обследованных ($p > 0,05$): 9 из 11 мужчин (82%), перенесших незапланированные вмешательства, были удовлетворены результатами лечения.

Обсуждение. Исследование КЖ в медицине проводится с начала 1980-х гг. В работах зарубежных и отечественных авторов показана значимость субъективной составляющей на всех этапах ведения пациента, которая позволяет, с одной стороны, уточнить прогноз развития заболевания, с другой — существенно дополнить объективную картину состояния больного в процессе послеоперационной реабилитации, оценить эффективность лечения.

В последние годы КЖ чаще рассматривают как одно из составляющих понятия «оценки, данные пациентами». Оценка, данная пациентом, — это измерение состояния больного, проведенное им самим, не опосредованное интерпретацией врача или другого лица [16]. К ОДП относят оценку симптоматики, уровня КЖ, удовлетворенность лечением, приверженность лечению

Т а б л и ц а 1

Показатели, оценивавшие симптомы и КЖ мужчин (в баллах) в зависимости от успешности перенесенного лечения ($M \pm m$)

Конструкция	Мужчины с неудовлетворительным результатом лечения	Мужчины с хорошим результатом лечения	p
Блок СНМП	$12,8 \pm 0,72$	$4,6 \pm 0,8$	$< 0,001$
ВАШ мочеиспускания	$3,40 \pm 0,5$	$1,80 \pm 0,14$	$< 0,001$
Индекс EQ-5D	$0,75 \pm 0,15$	$0,89 \pm 0,10$	0,01
ВАШ-«термометр»	$58,3 \pm 4,8$	$87,2 \pm 6,4$	$< 0,05$

Т а б л и ц а 2

Показатели, оценивавшие симптомы и КЖ мужчин (в баллах) в зависимости от вида перенесенной операции

Конструкция	Вид операции		
	ВОУТ	анастомотическая пластика	буккальная пластика
Блок СНМП	$5,2 \pm 0,34$	$5,4 \pm 0,62$	$4,9 \pm 0,58$
ВАШ мочеиспускания	$2,3 \pm 0,13$	$2,1 \pm 0,21$	$1,9 \pm 0,27$
Индекс EQ-5D	$78,2 \pm 6,42$	$76,4 \pm 7,65$	$80,3 \pm 5,64$
ВАШ-«термометр»	$0,90 \pm 0,07$	$0,88 \pm 0,09$	$0,93 \pm 0,11$

и другую информацию о состоянии больного и проводимом лечении, полученную непосредственно от больного [17]. Другими словами, данное понятие представляет собой субъективное мнение пациента о состоянии собственного здоровья и благополучия. Лечебный процесс, результаты которого оцениваются с учетом оценок, данных пациентами, — это современное претворение в жизнь принципа «лечить не болезнь, а больного», сформулированного М. Я. Мудровым в XVIII в. [6]. Особенно актуальны исследования ОДП при хронических и рецидивирующих заболеваниях.

Для изучения ОДП рекомендовано применение комбинации общего и симптоматического опросников. Для больных стриктурой уретры этот подход реализован в специализированном опроснике *PROM-USS* [7], разработанном для оценки эффективности хирургического лечения.

В нашем исследовании проведена оценка эффективности различных методик лечения стриктур передней уретры с точки зрения пациентов. В ходе анкетирования с помощью опросника *PROM-USS* установлено, что большинство (87%) прооперированных довольны/удовлетворены результатами лечения. При этом пациенты указывали на наличие минимальных остаточных симптомов нарушения мочеиспускания, не оказывавших существенного влияния на их самочувствие, а также высокий уровень КЖ и общего здоровья в отдаленном периоде после операции.

Наилучшие показатели зафиксированы у мужчин, перенесших реконструктивно-пластические операции. Удовлетворенность лечением этих пациентов составила 89–95%, что значительно выше данного показателя у пациентов, которым была выполнена ВОУТ (79%). Результаты анкетирования показали, что преимущества эндоскопической уретротомии — малая инвазивность, краткие сроки госпитализации и относительно быстрое восстановление трудоспособности — в отдаленном периоде после операции не имеют значения для пациентов. Показатели КЖ и общего здоровья мужчин, перенесших ВОУТ, в отдаленном периоде оказались хуже, чем у пациентов, которым были выполнены реконструктивно-пластические операции. Вероятнее всего, это обусловлено тем, что после ВОУТ зарегистрировано наибольшее количество рецидивов и связанных с этим повторных оперативных вмешательств.

Заключение. Оценки результатов лечения, данные пациентом, объективизированные с помощью специализированных валидных опросников, позволяют врачу получать дополнительную информацию, осуществлять лечебный процесс с учетом индивидуальных особенностей конкретного больного, на современном этапе претворяя в жизнь принцип «лечить не болезнь, а больного».

Реконструктивно-пластические операции при стриктурах передней уретры, выполненные по показаниям, с точки зрения пациентов, являются высокоэффективным методом лечения, характеризуются высоким уровнем удовлетворенности и КЖ пациентов в отдаленном периоде после операции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Latini J.M., McAninch J.W., Brandes S.B., Chung J.Y., Rosenstein D. SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology*. 2014; 83 (3 Suppl): 1–7. doi: 10.1016/j.urology.2013.09.009
2. Jackson M.J., Chaudhury I., Mangera A., Brett A., Watkin N., Chapple C.R., Andrich D.E., Pickard R.S., Mundy A.R. A Prospective Patient-centred Evaluation of Urethroplasty for Anterior Urethral Stricture Using a Validated Patient-reported Outcome Measure. *Eur Urol* 2013; 64: 777–82. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.037.
3. Trapeznikova M.F., Bazaev V.V., Luk'janchikov A.G. Plastic long recurrent strictures of the anterior urethra free buccal mucosa graft. *Urologiia*. 2006;1:3–7. Russian (Трапезникова М.Ф., Базеев В.В., Лукьянчиков А.Г. Пластика протяженных рецидивных стриктур передней уретры свободным трансплантатом буккальной слизистой. *Урология*. 2006; 1: 3–7).
4. Mangera A., Patterson J.M., Chapple C.R. A systematic review of graft augmentation urethroplasty techniques for the treatment of anterior urethral strictures. *Eur Urol*. 2011;59: 797–814. doi: 10.1016/j.eururo.2011.02.010.
5. Chapple C.R., Andrich D., Atala A., Barbagli G., Cavalcanti A., Kulkarni S., Mangera A., Nakajima Y. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: The management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty. *Urology*. 2014;83(3 Suppl.): 31–47. doi: 10.1016/j.urology.2013.09.012.
6. Novik A.A., Ionova T.I. Guide to the study of the Quality of Life in medicine. SPb: Olma-Press. 2002; 320 p. Russian (Новик А.А., Ионов Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Олма-Пресс, 2002; 320 с.).
7. Jackson M.J., Sciberras J., Mangera A., Brett A., Watkin N., N'dow J.M., Chapple C.R., Andrich D.E., Pickard R.S., Mundy A.R. Defining a patient-reported outcome measure for urethral stricture surgery. *Eur Urol*. 2011;60(1):60–68. doi:10.1016/j.eururo.2011.03.003.
8. Barbagli G., Romano G., Sansalone S., Lazzeri M. Italian validation of the English PROM-USS-Q questionnaire in patients undergoing anterior urethroplasty. *Urol* 2011;78(2):98–107. doi: 10.5301/RU.2011.8334.
9. Kluth L.A., Dahlem R., Becker A., Schmid M., Soave A., Rosenbaum C., Ludwig T.A., Christ N., Rink M., Reiss P., Engl O., Riechardt S., Chun F.K., Fisch M., Ahyai S.A. Psychometric validation of a German language version of a PROM for urethral stricture surgery and preliminary testing of supplementary ED and UI constructs. *World J Urol* 2016;34(3):369–75. doi: 10.1007/s00345-015-1610-8.
10. Puche-Sanz I., Martin-Way D., Flores-Martin J., Exposito-Ruiz M., Vicente-Prados J., Nogueras-Ocana M., Tinaut-Ranera J., Cozar-Olmo J.M. Psychometric validation of the Spanish version of the USS-PROM questionnaire for patients who undergo anterior urethral surgery. *Actas Urol Esp*. 2016;40(5): 322–327. doi: 10.1016/j.acuro.2016.01.002.
11. Bazaev V.V., Shibaev F.N., Pavlova Y.V. Validation of the russian version of the questionnaire to assess the effectiveness of surgical treatment of patients with anterior urethral stricture (Patient-Reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery (PROM-USS): a pilot study. *Urology*. 2015;5:15–21. Russian (Базеев В.В., Шибаев А.Н., Павлова Ю.В. Валидация русскоязычной версии опросника для оценки эффективности хирургического лечения пациентов со стриктурами передней уретры Patient-Reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery (PROM-USS): результаты пилотного исследования. *Урология*. 2015;5:15–21.
12. Donovan J.L., Abrams P., Peters T.J., Kay H.E., Reynard J., Chapple C., de la Rosette J.J., Kondo A. The ICS-'BPH' Study: the psychometric validity and reliability of the ICSmale questionnaire. *Br J Urol*. 1996;77:554–562.
13. Donovan J.L., Peters T.J., Abrams P., Brookes S.T., de la Rosette J.J., Schafer W. Scoring the short form ICSmale SF questionnaire. *International Continence Society. J Urol*. 2000;164:1948–1955.
14. Peeling W.B. Diagnostic assessment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1989;2(Suppl.):51–68.
15. The EuroQol Group. EuroQol — a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 6:199–208.
16. US Food and Drug Administration: Guidance for Industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. Available from website U.S. FDA, Clinical/Medical, 2009. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/>

17. *Ionova T.I., Salek S., Oliva E.* Value of Patient-Reported Outcomes in Oncohematology *Klin. Onkogematol.* 2014;7(4):573–576. Russian (Ионова Т.И., Салек С., Олива Е. Значение оценок, данных пациентом, в онкогематологии. *Клин. онкогематол.* 2014;7(4):573–576).

Поступила 25.07.16

Принята в печать 30.08.16

Received 25.07.16

Accepted 30.08.16

Сведения об авторах:

Шибяев А.Н. — к.м.н., врач-уролог урологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; e-mail: anshibaev@rambler.ru

Базаев В.В. — д.м.н., профессор, руководитель урологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; e-mail: vvbazaev@rambler.ru

Павлова Ю.В. — к.м.н., младший научный сотрудник урологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; e-mail: 9250659260@mail.ru



Омник® 100

капсул

первый оригинальный*
альфа-блокатор
в большой упаковке**



* С 01 июля 2015 года – референтный лекарственный препарат – лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями части 3 статьи 18 настоящего Федерального закона, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биопада) лекарственного препарата; (п. 11 в ред. Федерального закона от 22.12.2014 N 429-ФЗ).

** Инструкция по медицинскому применению препарата Омник (ПН013915/01 от 21.05.08). С инструкцией можно ознакомиться на сайте www.grls.roszdrav.ru

Информация для специалистов здравоохранения

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ПН013915/01 от 21.05.2008

Реклама

OMN/2016/0050/RU/OCCT/Kasht

ОПРОСНИК *IPSS-QoL* В ОЦЕНКЕ СИМПТОМОВ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ СТРИКТУРОЙ ПЕРЕДНЕЙ УРЕТРЫ

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Автор для связи: Ю. В. Павлова — к.м.н., младший научный сотрудник урологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; e-mail: 9250659260@mail.ru

Актуальность: для оценки симптомов и качества жизни мужчин со стриктурами уретры часто применяется опросник *IPSS-QoL*. Проверка психометрических свойств опросника для этой категории больных не проводилась.

Цель: оценить психометрические свойства опросника *IPSS-QoL* при использовании его пациентами со стриктурой передней уретры.

Материалы и методы: опросник *IPSS-QoL* заполнили 35 мужчин со стриктурой передней уретры. Надежность опросника оценивали вычислением коэффициента α Кронбаха и коэффициентов корреляции «пункт—шкала». Валидность определяли методом «внешних критериев» — выявлением корреляционных связей между результатами анкетирования и объективными показателями: максимальной объемной скоростью мочеиспускания (*Q_{max}*) и объемом остаточной мочи (*U_{res}*), между баллом по шкале *QoL* и значениями индекса и ВАШ опросника *EQ-5D*.

Результаты: содержательная валидность *IPSS-QoL* оценена экспертами и пациентами: вопросы о симптомах накопления признаны незначимыми для пациентов со стриктурами передней уретры, тогда как симптомы, имевшие первостепенное значение (постмикционный дриблинг), не освещены. Показатель надежности α Кронбаха составил 0,65 (0,55–0,69 при удалении одного из вопросов), т.е. был ниже общепринятого порогового значения 0,7. Коэффициенты корреляции «пункт—шкала», равные 0,146–0,585, для 2 из 7 вопросов, оказались ниже общепринятой границы 0,2, что говорит о внутренней несогласованности опросника. При оценке конструктивной валидности не выявлено взаимосвязи результатов анкетирования с объективными показателями *Q_{max}* ($R=0,178$, $p=0,306$), *U_{res}* ($R=-0,074$, $p=0,673$). Прослеживались слабые, статистически незначимые корреляционные связи между баллом шкалы *QoL* и значениями индекса и ВАШ опросника *EQ-5D*: $R=-0,26$, $p=0,18$ и $R=-0,21$, $p=0,27$ соответственно.

Вывод: опросник *IPSS-QoL* при использовании мужчинами со стриктурой передней уретры не обладает достаточной надежностью и валидностью — конструкция не позволяет адекватно оценивать все симптомы, показатели надежности неудовлетворительны; результаты анкетирования не имеют корреляционных связей с объективными показателями. Данный опросник не может быть рекомендован для оценки состояния здоровья и качества жизни этой категории пациентов.

К л ю ч е в ы е с л о в а: оценки, данные пациентами; качество жизни, стриктуры передней уретры, опросник *IPSS-QoL*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Базаев В.В., Шибаев А.Н., Павлова Ю.В. Опросник *IPSS-QoL* в оценке симптомов и качества жизни больных стриктурой передней уретры. Урология. 2016;5:27–31

Актуальность. В современной клинической медицине, направленной на персонализацию лечения, большую актуальность приобретают оценки, данные пациентами (ОДП) [1]. На сегодняшний день описание здоровья и качества жизни (КЖ), данное самим пациентом, имеет значение, по важности сопоставимое с результатами объективных методов обследования, и играет существенную роль в выборе тактики и методов лечения, оценке его эффективности. Перевести субъективные ощущения в объективные количественные показатели позволяют инструменты исследования ОДП — опросники, общие и специальные, которых в настоящее время разработано более 900 [2]. Методически правильные исследования ОДП предполагают применение стандартизованных опросников, имеющих доказанные психометрические свойства [3].

Попытки оценить субъективные ощущения больного предпринимаются и в реконструктивной

хирургии мочеиспускательного канала. Желая объективизировать ОДП, некоторые урологи применяют анкеты, предназначенные для других заболеваний мочеполовой сферы, без научно обоснованных доказательств их валидности для пациентов со стриктурами уретры. Наиболее часто используют опросник *IPSS-QoL* [4].

International Prostate Symptoms Score со шкалой Quality of life (*IPSS-QoL*) — международный специфический опросник для оценки симптомов нижних мочевых путей (СНМП) и их влияния на КЖ больных — разработан в 1991 г. Американской ассоциацией урологов для больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Получив название AUA-7, он состоял из 7 вопросов, оценивавших СНМП [5]. В 1992 г. данный опросник, дополненный 8-м вопросом, оценивавшим влияние СНМП на КЖ, был признан ВОЗ международным инструментом оценки симптомов и КЖ

пациентов с ДГПЖ. К настоящему времени данная анкета переведена на множество языков, в том числе и на русский [6–11]. Этнолингвистическая адаптация и оценка надежности русскоязычной версии опросника для пациентов с ДГПЖ проведены в 1997 г. [12]. Опросник включает 7 вопросов, по ответам на которые судят о том, как часто больного беспокоят СНМП (симптомы накопления и опорожнения). Каждый вопрос оценивается по шкале от 0 до 5, где 0 – никогда, 5 – всегда. По сумме баллов говорят о выраженности симптоматики: 0–15 баллов – слабая, 15–20 – умеренная, 20–35 баллов – выраженная. Восьмой вопрос, выделенный в отдельную шкалу *QoL*, оценивает влияние симптомов на КЖ пациентов от 0 до 6 баллов, где 0 – отлично, 6 – очень плохо.

Несмотря на то что разработан этот опросник для мужчин, страдающих ДГПЖ, в настоящее время он широко применяется при различных заболеваниях, сопровождающихся СНМП, в том числе и при стриктурах уретры [4]. Вероятно, это можно объяснить краткостью опросника и простотой использования как врачом, так и пациентом.

Согласно методологии изучения ОДП, оценка психометрических свойств симптоматического опросника перед применением его пациентами с другой нозологией является обязательной процедурой. В подобном случае достаточно провести проверку надежности – внутреннего постоянства, содержательной и конструктивной валидности, чувствительности [13]. Исследований, способных подтвердить валидность опросника *IPSS-QoL* для пациентов со стриктурами мочеиспускательного канала, ранее не проводилось.

Цель: оценить психометрические свойства опросника *IPSS-QoL* при использовании его больными стриктурой передней уретры.

Материалы и методы. Тридцать пять мужчин с установленным диагнозом «стриктура передней уретры» самостоятельно заполняли опросник *IPSS-QoL* и общий опросник *EQ-5D-3L*, а также отвечали на вопросы, касавшиеся структуры опросника в ходе устного интервью. Характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

Надежность оценивали по коэффициенту α Кронбаха и коэффициентам корреляции «пункт–шкала», в качестве пороговых определены значения $>0,7$ и $0,2$ соответственно [16, 17]. Содержательную валидность оценивали в ходе интервьюирования

экспертов-урологов и пациентов. Конструктивную валидность определяли методом «внешние критерии» – выявлением корреляционных связей между результатами анкетирования и объективными показателями: максимальной объемной скоростью мочеиспускания (Q_{max}) и объемом остаточной мочи (U_{res}), а также между баллом по шкале *QoL* и значениями индекса и ВАШ опросника *EQ-5D-3L*.

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием программы *SPSS Statistics 21.0* (IBM, США). Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости (p) принят равным $0,05$.

Результаты. Средний балл, оценивавший СНМП, полученный при анкетировании мужчин, составил $21,4 \pm 1,2$ (10–35 баллов). Среднее значение балла *QoL* – $5,65 \pm 0,77$ (3–6 баллов).

Оценка приемлемости и содержательной валидности опросника *IPSS-QoL*. В ходе интервью по содержанию опросника все пациенты отметили ясность, четкость и корректность вопросов. Большинство мужчин отмечено, что ряд симптомов, имевших для них первостепенное значение (дополнительные усилия для продолжения мочеиспускания, непроизвольное выделение капель мочи после мочеиспускания), в данной анкете не освещены, при этом вопросы, оценивавшие симптомы накопления, первостепенного значения для пациентов не имели. Конструкция опросника также проанализирована группой экспертов-урологов – вопросы, оценивавшие симптомы накопления (№ 2, № 4, № 7), для пациентов со стриктурой передней уретры признаны неактуальными. Следовательно, содержание опросника не охватывает весь круг проблем, беспокоящих больных стриктурой передней уретры.

При оценке *надежности* коэффициент α Кронбаха составил $0,65$ для опросника в целом и $0,55$ – $0,69$ при удалении одного из вопросов (*табл. 2*).

Поскольку для симптоматических опросников удовлетворительным принято считать значение $\alpha > 0,7$, уровень надежности опросника по этому критерию является неудовлетворительным. Коэффициенты корреляции между любым из элементов и общим баллом по шкале СНМП лежат в диапазоне от $0,146$ до $0,585$, при этом для 2-х из 7-ми вопросов это значение ниже общепринятой границы $0,2$, что говорит о несогласованности вопросов внутри конструкции опросника (см. *табл. 2*).

Клиническая характеристика пациентов

Т а б л и ц а 1

Параметр	Значение
Возраст, годы ($M \pm m$)	$49,8 \pm 2,7$
Протяженность стриктуры, см ($M \pm m$)	$4,9 \pm 0,7$
Локализация стриктуры, n (%):	
пенильный отдел	18 (51)
бульбозный отдел	15 (43)
оба отдела	2 (6)
Q_{max} , мл/с ($M \pm m$)	$3,4 \pm 0,2$
U_{res} , мл ($M \pm m$)	$64,5 \pm 5,4$

П р и м е ч а н и е. Q_{max} – максимальная объемная скорость мочеиспускания, U_{res} – объем остаточной мочи.

Показатели надежности опросника *IPSS-QoL*

Вопрос	Корреляция «пункт–шкала»	α Кронбаха при удалении пункта
В 1	0,59	0,55
В 2	0,4	0,61
В 3	0,15	0,69
В 4	0,53	0,56
В 5	0,16	0,66
В 6	0,46	0,59
В 7	0,31	0,63

При определении *конструктивной валидности* методом оценки взаимосвязей баллов опросника с «внешними критериями» не было выявлено корреляционной связи между результатами анкетирования и объективными показателями. Коэффициент корреляции суммы баллов с показателем Q_{max} составил 0,178 ($p=0,306$), с показателем U_{res} – -0,074 ($p=0,673$). Следовательно, конструкция опросника *IPSS* не позволяет адекватно оценить симптоматику пациентов со стриктурой передней уретры.

Отдельно анализировалась валидность шкалы *QoL*, оценивавшей влияние СНМП на КЖ пациентов. Данная шкала представлена одним вопросом. Анализ проводился путем выявления корреляционных связей балла по шкале *QoL* со значением индекса и ВАШ-«термометра» общего опросника *EQ-5D-3L*. Среднее значение балла *QoL* составило $5,65 \pm 0,77$, индекса *EQ-5D* – $0,64 \pm 0,05$, показателя ВАШ *EQ-5D* – $56,7 \pm 3,75$. Как видно из табл. 3, прослеживаются слабые корреляционные связи балла шкалы *QoL* с показателем ВАШ *EQ-5D* и со значением индекса *EQ-5D*, при этом данные связи статистически не значимы.

Таким образом, шкала *QoL* оценивает влияние СНМП на КЖ пациентов со стриктурой уретры, но вместе с тем очевидно, что один вопрос не охватывает все параметры КЖ и вероятность получения недостоверных данных довольно велика.

Поскольку опросник *IPSS-QoL* не может быть признан валидным и надежным для оценки симптоматики и КЖ пациентов со стриктурой передней уретры, проведение оценки его *чувствительности* мы сочли нецелесообразным.

Обсуждение. Стриктуры передней уретры оказывают существенное негативное влияние на КЖ больных мужчин. Оценка результатов лечения стриктур передней уретры с учетом КЖ и удовлетворенности пациентов лечением как одного из критериев эффективности представляется актуальной. Для объективизации ОДП необходимы специальные инструменты с доказанными психометрическими

свойствами – валидные опросники. При обзоре публикаций в MedLine в 2013 г. обнаружено 15 исследований, включивших изучение ОДП после оперативного лечения стриктур передней уретры [4]. В большинстве из них для оценки результатов лечения использовался опросник Американской урологической ассоциации *AUA-7* [5], более известный как опросник *IPSS*, разработанный для больных ДГПЖ, но не валидированный для мужчин со стриктурами уретры. Очевидно, СНМП, обусловленные ДГПЖ и являющиеся следствием стриктуры уретры, очень схожи, однако G. R. Nuss и соавт. [14] выяснили, что у 21% мужчин с имеющейся стриктурой уретры при анкетировании с помощью опросника *IPSS* симптомы нарушения мочеиспускания выявлены не были. В другом исследовании с использованием анкеты *IPSS* показано различие мнений пациентов и врачей об успешности лечения [15]. В ходе опроса 78% из 203 пациентов, перенесших уретропластику с хорошим эффектом, и 80% из 30 пациентов, для которых исход уретропластики был признан неудачным, оказались удовлетворены или очень довольны результатом операции [15].

Результаты представленных выше исследований указывают на несовершенство опросника *IPSS-QoL* при использовании его пациентами со стриктурой передней уретры, а также на расхождение мнений в определении успешности лечения у врачей и пациентов. Это диктует необходимость применения специализированного валидного инструмента для оценки субъективного состояния данной категории больных, а также более детального изучения результатов лечения стриктур передней уретры с позиции ОДП.

Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что опросник *IPSS-QoL* не охватывает в полной мере всех проблем со здоровьем мужчин со стриктурой передней уретры. Показатели надежности данного опросника оказались ниже общепринятых пороговых значений, что говорит о несогласованности вопросов внутри конструкции опросника. Результаты анкетирования не имеют корреляцион-

Т а б л и ц а 3

Корреляция балла шкалы *QoL* с показателями опросника *EQ-5D-3L*

Показатели	R	p
<i>QoL</i> и ВАШ <i>EQ-5D</i>	-0,21	0,27
<i>QoL</i> и индекс <i>EQ-5D</i>	-0,26	0,18

ных связей с объективными параметрами мочеиспускания (Q_{max} , U_{res}), следовательно, данный инструмент не позволяет адекватно оценить симптомы и КЖ мужчин со стриктурами передней уретры.

Важно отметить, что опросник *IPSS*, широко внедренный в повседневную практическую деятельность врача-уролога, является кратким и простым диагностическим тестом для выявления СНМП, определения степени их выраженности. На этапе первичного обращения пациентов, страдающих СНМП, и диагностического поиска данный инструмент позволяет получать важную информацию о больном, определять дальнейшую тактику его обследования. Вместе с тем пациентам с установленным диагнозом «стриктура передней уретры» целесообразнее применять специализированный опросник *PROM-USS*, который позволяет достоверно оценивать симптомы и КЖ этой категории больных, а также удовлетворенность их лечением [16, 17].

Заключение. Психометрические свойства опросника *IPSS-QoL* не дают основания рекомендовать его в качестве инструмента для оценки симптомов и их влияния на КЖ пациентов со стриктурой передней уретры.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cella D., Yount S., Rothrock N., Gershon R., Cook K., Reeve B., Ader D., Fries J.F., Bruce B., Rose M. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). *Med. Care.* 2007;45(5, suppl. 1):3–11. Doi: 10.1097/01.mlr.0000258615.42478.55.
2. Mapi Research Trust. ProQolid. Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database. www.proqolid.org.
3. Novik A.A., Ionova T.I. Guide to the study of the Quality of Life in medicine. SPb: Olma-Press. 2002; 320 p. Russian (Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Олма-Пресс. 2002; 320 с.).
4. Voelzke B.B. Critical review of existing patient reported outcome measures after male anterior urethroplasty. *J Urol.* 2013;189:182–188. Doi:10.1016/j.juro.2012.08.096.
5. Barry M.J., Fowler F.J. Jr, O'Leary M.P., Bruskewitz R.C., Holtgrewe H.L., Mebust W.K., Cockett A.T. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J. Urol.* 1992;148(5):1549–1557.
6. Badia X., Garcia-Losa M., Dal-Re R. Ten-language translation and harmonization of the International Prostate Symptom Score: developing a methodology for multinational clinical trials. *Eur Urol.* 1997;31(2):129–140.
7. Badia X., Garcia-Losa M., Dal-Re R., Carballido J., Serra M. Validation of harmonized Spanish version of the IPSS: evidence of equivalence with the original American scale International Prostate Symptom Score. *Urology.* 1998;52(4):614–620.
8. Choi E.P., Lam C.L., Chin W.Y. Validation of the International Prostate Symptom Score in Chinese males and females with lower urinary tract symptoms. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:1. Doi: 10.1186 / 1477-7525-12-1.
9. Hammad F.T., Kaya M.A. Development and validation of an Arabic version of the International Prostate Symptom Score. *BJU Int.* 2010; 105(10): 1434–1438. Doi: 10.1111 / j.1464-410X.2009.08984.x.
10. Homma Y., Tsukamoto T., Yasuda K., Yoshida M., Shinji M. Linguistic validation of Japanese version of International Prostate Symptom Score and BPH impact index. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2002; 93(6): 669–680.
11. Quek K.F., Chua C.B., Razack A.H., Low W.Y., Loh C.S. Construction of the Mandarin version of the International Prostate Symptom Score inventory in assessing lower urinary tract symptoms in a Malaysian population. *Int J Urol.* 2005;12(1):39–45. Doi: 10.1111 / j.1442-2042.2004.00988.x.
12. Savchenko N.E., Skobejus I.A., Oliferko S.A., Ol'man V. E., Tatarickij O.L. Approval of IPSS in the CIS countries, taking into account the cultural and linguistic characteristics. *Urol i nefrol.* 1997;5:26–27. Russian (Савченко Н.Е., Скобеюс И.А., Олиферко С.А., Ольман В. Е., Татарицкий О.Л. Утверждение IPSS в странах СНГ с учетом культурных и языковых особенностей. Урол и нефрол. 1997; 5: 26–27).
13. Novik A.A. Matveev S.A., Ionova T.I. Et al. Assessment of the Quality of Life in medicine. *Klin. medicina.* 2000;2:10–13. Russian (Новик А.А. Матвеев С.А., Ионова Т.И. и др. Клин. медицина. 2000;2:10–13).
14. Nuss, G.R., Granieri M.A., Zhao L.C., Thum D.J., Gonzalez C.M. Presenting symptoms of anterior urethral stricture disease: a disease specific, patient reported questionnaire to measure outcomes. *J Urol.* 2012;187:559–562. Doi: 10.1016/j.juro.2011.10.043.
15. Kessler T.M., Fisch M., Heitz M., Oleanas R., Schreiter F. Patient satisfaction with the outcome of surgery for urethral stricture. *J Urol.* 2002;167:2507–2511.
16. Jackson M.J., Chaudhury I., Mangera A. A Prospective Patient-centred Evaluation of Urethroplasty for Anterior Urethral Stricture Using a Validated Patient-reported Outcome Measure. *Eur Urol.* 2013;64:777–782.
17. Bazaev V.V., Shibaev F.N., Pavlova Y.V. Validation of the russian version of the questionnaire to assess the effectiveness of surgical treatment of patients with anterior urethral stricture (Patient-Reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery – PROM-USS): a pilot study. *Urologia.* 2015;5:15–21. Russian (Базаев В.В., Шибаев А.Н., Павлова Ю.В. Валидация русскоязычной версии опросника для оценки эффективности хирургического лечения пациентов со стриктурами передней уретры Patient-Reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery (PROM-USS): результаты пилотного исследования. Урология. 2015;5:15–21).

Поступила 25.07.16

Принята в печать 30.08.16

Received 25.07.16

Accepted 30.08.16

Сведения об авторах:

Базаев В.В. — д.м.н., профессор, руководитель урологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; e-mail: vvbazaev@rambler.ru

Шибаев А.Н. — к.м.н., врач-уролог урологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; e-mail: anshibaev@rambler.ru

Павлова Ю.В. — к.м.н., младший научный сотрудник урологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; e-mail: 9250659260@mail.ru

Инъекционная эффективность в таблетках*

при хроническом
простатите^{2,3}



№1 в назначениях
антибиотиков¹

Юнидокс Солютаб®

доксицилин

Вильпрафен®

джозамицин

Препараты выбора для терапии
обострений хронического простатита^{4,5**}

- Широкий спектр действия^{2,3}
- Высокая эффективность⁶
- Улучшение показателей спермограммы^{7,8}



* Яковлев С. В., Довгань Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. 2014, №6, стр. 4–6.

** Вызванных внутриклеточными возбудителями *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*.

1. Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Настоящая информация основана на исследовании, проводимых ООО «Синовейт Комкон» и действительна по состоянию на апрель 2015 года.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен® (П N012028/01-230112). С инструкцией можно ознакомиться на сайте ГРЛС: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=38847&t

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Юнидокс Солютаб® (П N013102/01-120908). С инструкцией можно ознакомиться на сайте ГРЛС: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=131893&t

4. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов: Федеральные клинические рекомендации / Под ред. Перепановой Т. С. с соавт. М., 2015. 72 с.

РОДВК. РОАГ. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных хламидийной инфекцией, урогенитальными заболеваниями, вызванными *M. genitalium*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*. 2015.

5. Grabe M. et al. European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections 2015.

6. Винаров А. 3. и соавт. Лечение больных простатитом доксициклином (Юнидокс Солютаб®) и/или джозамицином (Вильпрафен®) в реальной клинической практике. Результаты наблюдательного исследования TAURUS / Урология, 2015; 3.

7. Schramm P. et al. Josamycin concentration in human ejaculate and its influence on sperm motility – a contribution to antibiotic therapy in andrological patients. Andrologia 1998; 20 (6): 521–5.

8. Hamada A. et al. Empirical Treatment of Low-level Leukocytospermia With Doxycycline in Male Infertility Patients. UROLOGY. 2011; 78: 1320–1325.

Информация для специалистов здравоохранения с распространением на специализированных мероприятиях

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56. Факс +7 (495) 737-07-50.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Г. Н. Акопян, Ю. Г. Аляев, А. З. Винаров, Л. М. Рапопорт, М. А. Газимиев, Д. Г. Цариченко,
Е. В. Шпоть, Н. И. Сорокин, А. М. Дымов, А. М. Пшихачев, В. Ю. Лекарев, Г. С. Акопян

ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ УДАЛЕНИЕ ПАПИЛЛЯРНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, кафедра и клиника урологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Автор для связи: А. М. Дымов — к.м.н., клиника урологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова;
e-mail: alimdv@mail.ru

Цель исследования: оценить результаты органосохраняющего эндоскопического лечения пациентов с опухолями верхних мочевыводящих путей (ВМП).

Материалы и методы. В клинике урологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова под наблюдением находились 24 пациента с опухолями ВМП, которым выполнены чрескожные и уретеропиелоскопические операции. Из них в 21 наблюдении было проведено ретроградное удаление доброкачественных новообразований лоханки и мочеточника (размер образований от 5 до 35 мм), в 1 — чрескожное удаление папиллярного рака лоханки единственной почки, в 1 — чрескожное удаление папиллярного рака чашечки нижней половины L-образной почки. У пациентов с папиллярным раком ВМП диагностирована стадия T1. Возраст пациентов составил 64 ± 5 лет. Мужчин было 7 (29,2%), женщин — 17 (70,8%). В 18 наблюдениях выполнена электрорезекция/вапоризация, в отношении 6 пациентов в ходе операций использовался гольмиевый лазер.

Результаты. Ни в одном наблюдении не возникло необходимости в конверсии в открытое оперативное вмешательство или увеличении объема запланированного пособия. Во всех случаях удаления доброкачественных образований ВМП при контрольном обследовании в различные сроки после операции данных за рецидив выявлено не было, пассаж мочи по ВМП не нарушен. В 3 наблюдениях, когда речь шла об удалении злокачественных новообразований ВМП, срок наблюдения составил 12–20 мес, в течение которого также рецидива заболевания не выявлено.

Заключение и обсуждение. На сегодняшний день нефруретерэктомия с резекцией мочевого пузыря является основным и радикальным методом лечения пациентов с опухолями ВМП. Благодаря современному развитию эндоскопической перкутанной хирургии ВМП стало возможным эффективно удалять новообразования ЧЛС и мочеточника. Абсолютными показаниями к выполнению подобных органосохраняющих операций являются наличие единственной или единственно функционирующей почки и развитие хронической почечной недостаточности. Эндоскопическую резекцию стенки лоханки вместе с опухолью в пределах здоровых тканей, в том числе с использованием гольмиевого лазера, в стадии не выше T1 с последующим проведением чресфистульной химиотерапии можно расценивать как эффективный метод лечения пациентов с опухолью ЧЛС.

К л ю ч е в ы е с л о в а: эндоскопическое лечение опухоли верхних мочевыводящих путей, лазерное удаление опухоли верхних мочевыводящих путей, органосохраняющие операции, опухоли уротелия

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Акопян Г.Н., Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Рапопорт Л.М., Газимиев М.А., Цариченко Д.Г., Шпоть Е.В., Сорокин Н.И., Дымов А.М., Пшихачев А.М., Лекарев В.Ю., Акопян Г.С. Эндоскопическое удаление папиллярных опухолей верхних мочевыводящих путей. Урология. 2016;6:100–106

Введение. Уротелиальный рак занимает 4-е место по распространенности среди злокачественных опухолей после рака простаты/молочных желез, легкого и колоректального рака. В 90–95% случаев данный вид опухоли возникает в мочевом пузыре, тогда как в верхних мочевыводящих путях (ВМП) встречается всего лишь в 5–10%. Несмотря на современные высокотехнологичные методы диагностики, на момент установления диагноза 60% уротелиальных опухолей ВМП уже инвазивные. Большинство новообразований лоханки и мочеточника (95%) представлено переходноклеточным раком [1–3], который относится к опухолям высокого злокачественного потенциала (high-grade) и соответствует одному из следующих вариантов: микропапиллярному, светлоклеточному, нейроэндокринному и лимфоэпителиальному [4, 5].

«Золотым» стандартом лечения опухолей ВМП была и остается радикальная нефруретерэктомия с

резекцией стенки мочевого пузыря вместе с устьем, подробно описанная еще в 1907 г. J. Albarran [6–10], а в некоторых случаях сегментарная резекция мочеточника. В настоящее время на смену открытым оперативным вмешательствам приходят лапароскопические и эндоскопические методы лечения новообразований ВМП [11–15]. Так, с внедрением чрескожных и уретеропиелоскопических пособий кроме осуществления открытой резекции мочеточника стало возможным выполнение органосохраняющих операций, к которым имеются абсолютные показания (почечная недостаточность и единственная функционирующая почка) и электроактивные показания (наличие одиночной опухоли без инвазивного роста по данным КТ размером до 1 см высокой степени дифференцировки при сохранной функции контралатеральной почки) [16, 17]. Наряду с этим органосохраняющие пособия выполняются в случаях, когда ввиду особенностей

соматического статуса пациента «открытая» операция не может быть выполнена. Также целесообразно делить образования ВМП на низкую и высокую степени риска прогрессирования с целью определения показаний к органосохраняющим операциям (EAU Guidelines, 2016; *рис. 1*).

К таким операциям относятся уретеропиелоскопическое и чрескожное удаление опухоли ВМП с использованием электрода (электрорезекция опухоли мочеточника, коагуляция и электровапоризация основания опухоли) или лазерного излучения. Применение последнего в настоящее время считают наиболее эффективным методом лечения [18, 19]. Уретеропиелоскопический метод лечения небольших опухолей мочеточника и лоханки почки был впервые описан Гудманом в 1984 г. [20] Главным недостатком ретроградного доступа является необходимость применения уретероскопов маленького диаметра, ограничивающих поле зрения, что в свою очередь может снижать качество производимых манипуляций [21]. В настоящее время рекомендуется использовать гибкий уретеропиелоскоп. Гибкий инструмент позволяет визуализировать и оценивать стенку мочеточника на всем его протяжении и любой участок чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), а также производить биопсию из всех подозрительных участков. Чувствительность уретеропиелоскопии составляет 86% при опухолях лоханки и 90% при опухолях мочеточника [21]. Преимуществом данного пособия перед чрескожным является отсутствие риска диссеминации опухолевых клеток за пределы мочевой системы ввиду сохранения целостности мочевыводящих путей.

Перкутанное пособие было впервые описано Томером и соавт. в 1982 г. [22] Основным преимуществом чрескожной операции перед уретеропиелоскопией является применение инструментов большего диаметра, что в свою очередь обеспечивает условия для хорошей визуализации ЧЛС (в т.ч. труднодоступных мест, таких как нижние группы чашечек), удаления более крупных опухолей и выполнения глубокой резекции, что является очень важным для качественного стадирования онкологического процесса [23–24]. Также наличие нефростомического дренажа позволяет проводить местную иммуно- и химиотерапию. С учетом высокой вероятности рецидивирования опухоли ВМП после эндоскопического лечения большинство авторов рекомендуют проведение местной химио- или иммунотерапии [25]. С этой целью, так же как и при раке мочевого пузыря, применяют вакцину БЦЖ и митомицин С. После выполнения перкутанной резекции опухоли введение препарата в полостную систему почки можно осуществлять двумя способами: посредством перфузии разбавленного химиопрепарата, осуществляемой через нефростомический дренаж, и за счет ретроградного рефлюкса из мочевого пузыря, возникшего на фоне нахождения мочеточникового стента. В то же время нарушение целостности ВМП и установка нефростомического дренажа при выполнении перкутанного вмешательства служат фактором риска распространения опухоли [26]. Однако большинство авторов отмечают, что риск распространения опухоли минимален [27]. Рекомендуются следующие меры профилактики: использование тефлонового кожуха,



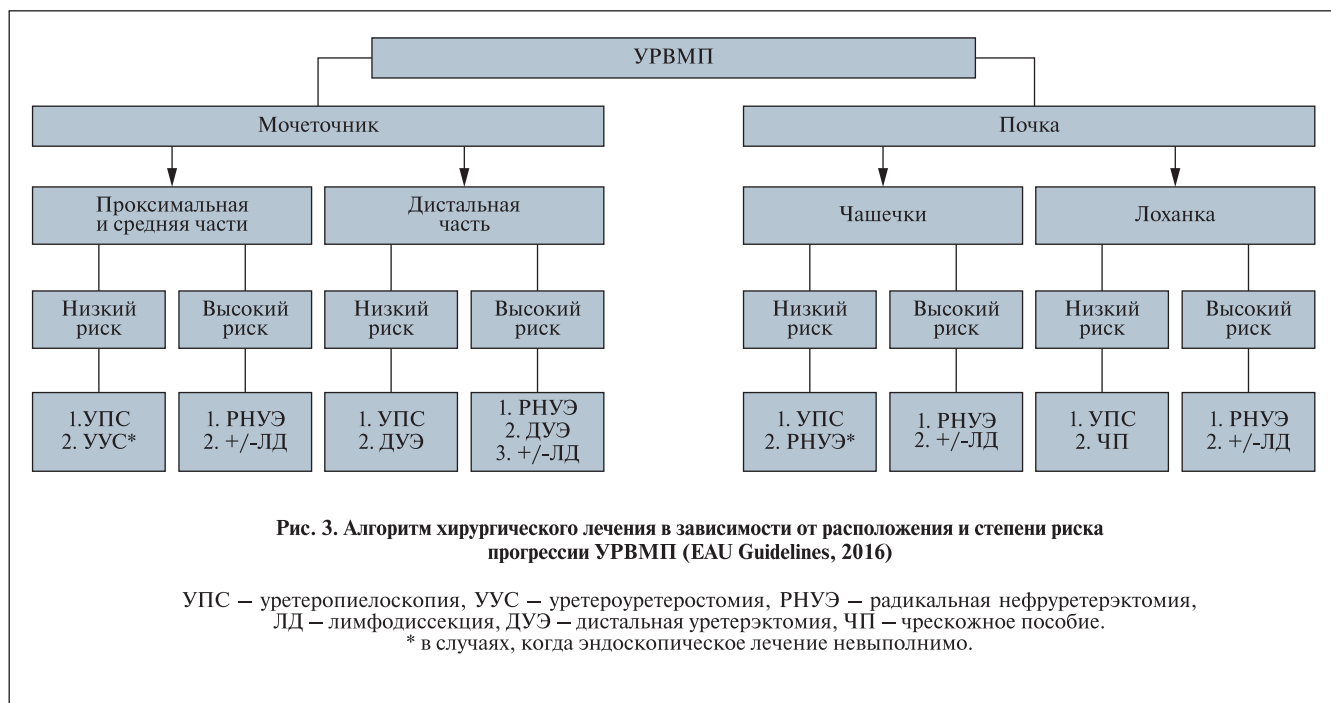
Рис. 1. Стратификация уротелиального рака ВМП по степени риска



Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов с уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей

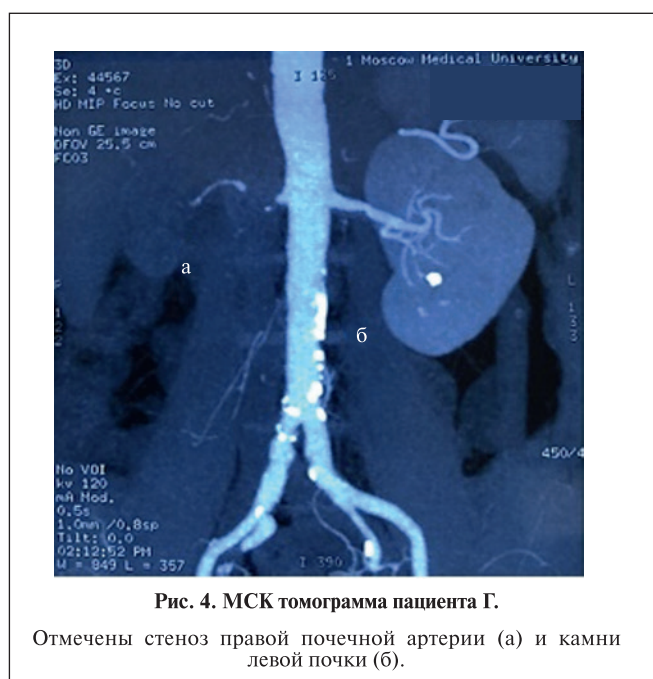
* Для пациентов с единственной почкой рассматривается органосохраняющее лечение.

стерильного раствора в качестве промывной жидкости с низким гидростатическим давлением, а также проведение локальной радиотерапии нефростомического тракта. Для оценки радикальности проведенного лечения спустя 7–28 дней выполняют повторные нефроскопии, во время которых осуществляют забор



мочи на цитологию, биопсию операционного поля и подозрительных участков, при наличии положительного результата биопсии — коагуляцию этих участков. Необходимо отметить, что результаты повторной нефроскопии определяют дальнейшую тактику ведения больного — местное эндоскопическое лечение или радикальная операция (нефруретерэктомия).

После органосохраняющего лечения показано тщательное наблюдение за пациентом ввиду высокого риска развития рецидива. В течение 5 лет после операции необходимо через 3, 6 мес, затем ежегодно выполнять цитологическое исследование мочи и МСКТ органов мочевой системы, а также через 3, затем каждые 6 мес в течение 2 лет, затем ежегодно — цистоскопию, уретероскопию и цитологическое исследование *in situ* [28–30].



В последней редакции клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов (EAU Guidelines 2016) предложен следующий алгоритм ведения пациентов с уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей (УРВМП), схематически представленный на рис. 2. Алгоритм хирургического лечения в зависимости от расположения и степени риска прогрессирования УРВМП (EAU Guidelines, 2016) представлен на рис. 3.

Цель исследования: оценить результаты органосохраняющего эндоскопического лечения пациентов с опухолями ВМП.

Материалы и методы. В клинике урологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова под наблюдением находились 24 пациента с опухолями ВМП, которым выполнены чрескожные и уретеропиелоскопические операции. Из них в 21 наблюдении было проведено ретроградное удаление доброкачественных новообразований лоханки и мочеточника (размер образований от 5 до 35 мм), в 1 — чрескожное удаление папиллярного рака лоханки единственной почки, в 1 — чрескожное удаление папиллярного рака лоханки единственной функционирующей почки и еще в 1 — чрескожное удаление папиллярного рака чашечки нижней половины L-образной почки. У пациентов с папиллярным раком ВМП диагностирована стадия T1.

Возраст пациентов составил 64 ± 5 лет. Мужчин было 7 (29,2%), женщин — 17 (70,8%). В 18 наблюдениях выполнена электрорезекция/вапоризация, в отношении 6 пациентов в ходе операций использовался гольмиевый лазер. Ни в одном наблюдении не возникло необходимости в конверсии в открытое оперативное вмешательство или увеличении объема запланированного пособия. Во всех случаях удаления доброкачественных образований ВМП при контрольном обследовании в различные сроки после операции данных за рецидив выявлено не было, пассаж мочи по ВМП не нарушен. В 3 наблюдениях, когда речь шла об удалении злокачественных новообразований ВМП, срок наблюдения составил 12–20

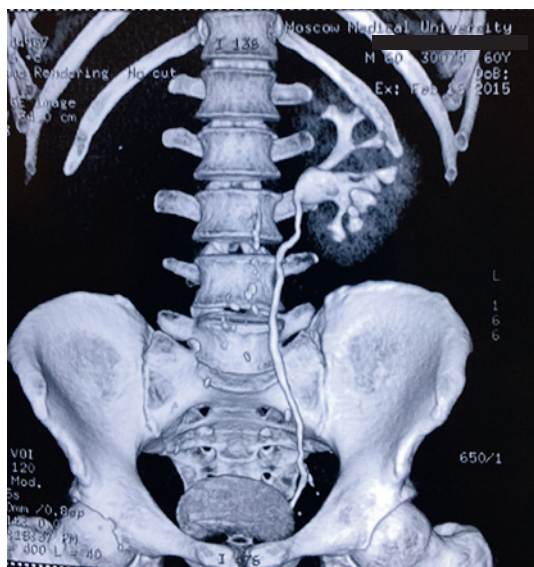


Рис. 5. МСК томограмма пациента Г. Отсутствие выделения контрастного вещества правой почкой

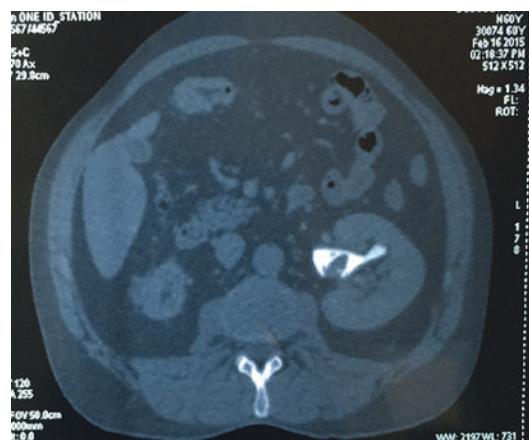


Рис. 6. МСК томограмма пациента Г.: опухоль лоханки левой почки в сагиттальном (слева) и аксиальном (справа) срезах

мес, в течение которого рецидива заболевания также не выявлено.

Представляем клинический пример чрескожного эндоскопического удаления опухоли лоханки единственно функционирующей левой почки с одномоментной нефролитотрипсией.

Пациент Г. 60 лет госпитализирован в клинику урологии УКБ № 2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова 3.03.2015 с жалобами на периодически возникающую умеренную боль в поясничной области слева и периодическую примесь крови в моче.

Из анамнеза известно, что пациент с 2010 г. страдает мочекаменной болезнью — при УЗИ был диагностирован камень левой почки размером 0,5 см. Проводилось динамическое наблюдение. В июне 2014 г. возник приступ почечной колики слева, самостоятельно отошел конкремент серого цвета размером до 5 мм. В дальнейшем у пациента трижды имела место тотальная безболевая макрогематурия с отхождением бесформенных сгустков с последующим развитием острой задержки мочеиспускания, требовавшей дренирования мочевого пузыря уретральным катетером. Обратился за консультацией в Первый МГМУ им. И. М. Сеченова в феврале 2015 г. При МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства диагностированы камни левой почки: 6 мм (плотность 1280 HU), 9; 5,5 мм (рис. 4), и нефункционирующая (вследствие стеноза артерии) правая почка (рис. 4, 5). Наряду с этим выявлена опухоль ЧЛС левой почки размером 12x20x16 мм, накапливающая контрастный препарат, не выходящая за наружный контур лоханки (рис. 6). При динамической сцинтиграфии почек получена сцинтиграфическая картина нефункционирующей правой почки. При остеосцинтиграфии и КТ органов грудной клетки признаков вторичного поражения не выявлено.

С учетом наличия опухоли лоханки, которая, вероятно, являлась причиной неоднократных эпизодов тотальной макрогематурии, с целью излечения пациента от опухоли и продления жизни больному было показано оперативное лечение, направленное на удаление опухоли. Принимая во

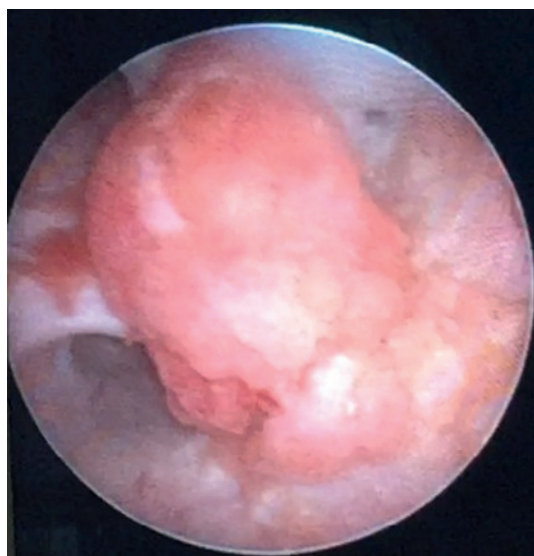


Рис. 7. Пиелоскопия. Опухоль лоханки левой почки



Рис. 8. Интраоперационная картина. Резекция стенки лоханки с опухолью при помощи гольмиевого лазера

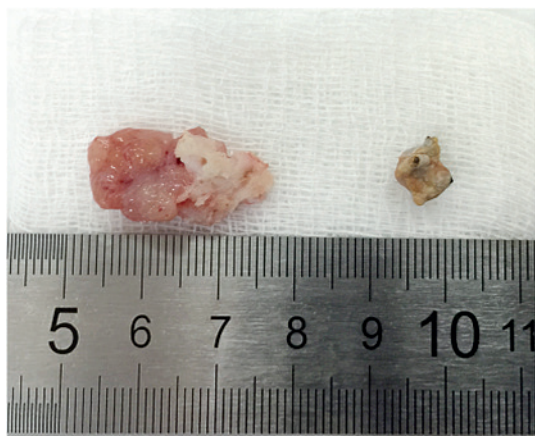


Рис. 9. Макропрепарат опухоли лоханки с основанием и фрагмент удаленного камня

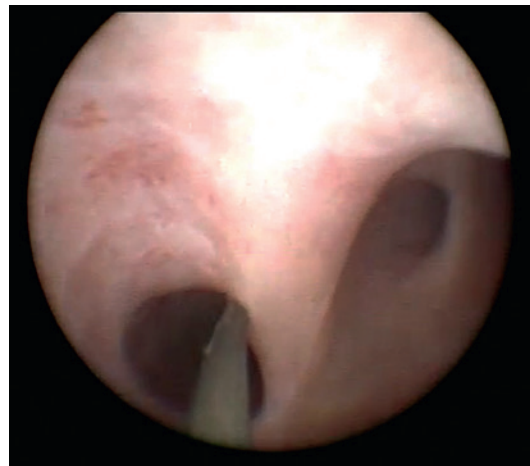


Рис. 10. Пиелоскопия через 12 мес после операции. Рецидива опухоли нет

внимание наличие у пациента камней и опухоли ЧЛС единственной функционирующей левой почки и связанный с этим риск возникновения постренальной анурии, было принято решение о выполнении симультанного оперативного лечения: чрескожной нефролитотрипсии и лазерного удаления опухоли ЧЛС слева.

04.03.2015 пациенту выполнена цистоскопия, уретеропиелоскопия слева, при которой в мочевом пузыре и мочеточнике патологических образований не выявлено. В лоханке в области слияния двух верхних чашечек определялось ворсинчатое опухолевое образование размером до 2 см (рис. 7). Вокруг данной опухоли определялось множество мелких ворсинчатых образований размером от 1 до 5 мм.

С целью предотвращения распространения опухоли по мочеточнику в мочевой пузырь в область ЛМС был установлен окклюзирующий баллон-катетер. В положении больного на животе под ультразвуковым контролем произведена пункция нижней задней чашечки левой почки. По игле в ЧЛС проведена струна-проводник. Нефростомический ход дилатирован амплац-бужом. В лоханку установлена амплац-трубка № 26. Нефроскопия. Визуализирована опухоль лоханки. Нефроскоп

заменен на лазерный резектоскоп 24 Ch. При помощи гольмиевого лазера Lumenis Versu Pulse (0,8 Дж, 10 Гц) выполнена en-bloc-резекция стенки лоханки с опухолью (рис. 8).

В дальнейшем выполнена лазерная абляция мелких опухолевых образований, располагавшихся вокруг основной опухоли.

Опухоль удалена единым блоком при помощи щипцов по просвету амплац-трубки. В дальнейшем в нижней чашечке визуализирован камень желто-коричневого цвета с неровной поверхностью размером до 1 см. Конкремент фрагментирован при помощи лазера, фрагменты камня удалены щипцами (рис. 9).

Из нижних чашечек также отмыва россыпь камней коричневого цвета с гладкой поверхностью размером от 1 до 3 мм. При контрольной рентгенографии и эндоскопии других конкрементов в ЧЛС не обнаружено. В лоханку установлен нефростомический дренаж. С целью снижения риска рецидива опухоли после операции выполнено капельное введение (орошение) в ЧЛС слева 20 мг митомицина С — осложнений не было.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое заключение: папиллярная уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности с очагами инвазии в подслизистый слой. В мышечном слое признаков инвазивного

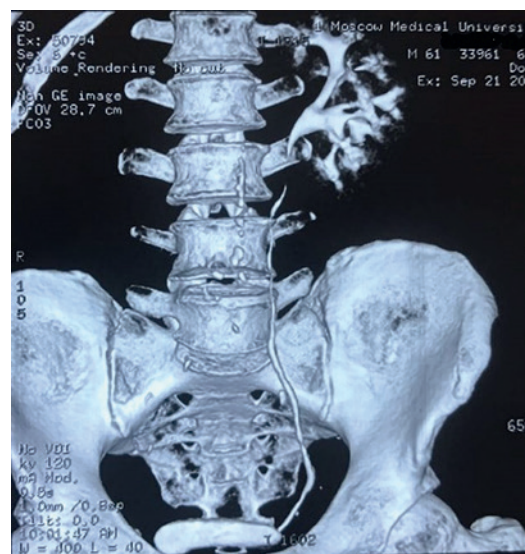


Рис. 11. МСК томограмма через 18 мес после операции. Данных за рецидив опухоли ВМП нет

роста не обнаружено. В послеоперационном периоде выполнены повторные инстилляции митомицина С по нефростомическому дренажу 20 мг 1 раз в неделю на протяжении 4 нед.

Нефростомический дренаж удален 02.04.2015. В последующем выполнялись контрольные обследования через 1, 3, 6, 9, 12, 18 мес после операции (цистоскопия, уретеропиелоскопия слева с биопсией, МСКТ), при которых данных за рецидив опухоли не получено, конкрементов нет (рис. 10, 11).

Заключение. На сегодняшний день нефруретерэктомия с резекцией мочевого пузыря является основным и радикальным методом лечения пациентов с опухолями ВМП. Благодаря современному развитию эндоскопической перкутанной хирургии ВМП стало возможным эффективно удалять новообразования ЧЛС и мочеточника. Абсолютными показаниями к выполнению подобных органосохраняющих операций являются наличие единственной или единственно функционирующей почки и развитие хронической почечной недостаточности. Эндоскопическую резекцию стенки лоханки вместе с опухолью в пределах здоровых тканей, в том числе с использованием гольмиевого лазера, в стадии не выше T1 с последующим проведением чресфистульной химиотерапии можно расценивать как эффективный метод лечения пациентов с опухолью ЧЛС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Oosterlinck W., Solsona E., van der Meijden A.P. et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Eur Urol. 2004;46(2):147–154.
2. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2008;54(2):303–314.
3. Stewart G.D., Barilol S.V., Grigor K.M. et al. A comparison of the pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. BJU Int 2005;95(6):791–793.
4. Olgac S., Mazumdar M., Dalbagni G. et al. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. Am J Surg Pathol. 2004;28(12):1545–1552.
5. Perez-Montiel D., Wakely PE, Hes O et al. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. Mod Pathol 2006;19(4):494–503.
6. Hall M.C., Womack S., Sagalowsky A.I. et al. Prognostic factors, recurrence and survival in transitional cell carcinoma of upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. Urology 1998;52:594–601.
7. Komyakov B.K., Idrisov Sh.N., Novikov A.I. i dr. Treatment of epithelial tumors of the upper urinary tracts. Urologiia. 2004;4:12–16. Russian (Комяков Б.К., Идрисов Ш.Н., Новиков А.И. и др. Оперативное лечение эпителиальных опухолей верхних мочевыводящих путей. Урология. 2004;4:12–16).
8. Oosterlinck W., Solsona E., Van der Meijden A.P. et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Eur Urol. 2004;46:147–154.
9. Argyropoulos A.N., Tolley D.A. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: current treatment overview of minimally invasive approach. BJU Int. 2007;99:982–987.
10. Zigeuner R., Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: Surgical approach and prognostic factors. Eur Urol. 2008;53:720–731.
11. Lopatkin N.A., Martov A.G., Ergakov D.V. Endoscopic diagnosis and treatment of papillary tumors of the upper urinary tract. Urologiia. 2001;36:46–51. Russian (Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Ергакوف Д.В. Эндоскопические методы диагностики и лечения папиллярных опухолей верхних мочевыводящих путей. Урология. 2001;36:46–51).
12. Shalhav A.L., Portis A.J., Mc Dougall E.M. et al. Laparoscopic nephroureterectomy. A new standard for the surgical management of upper tract transitional cell cancer. Urol Clin North Am. 2000;27:761–773.
13. Simone G., Papalia R., Guaglianone S., Ferriero M. et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomized prospective study. Eur Urol. 2009;56:520–526.
14. Roupret M., Traxer O., Tligui M. et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. Eur Urol. 2007;51:709–714.
15. Irwin B.H., Berger A.K., Brandina R. et al. Complex percutaneous resections of upper tract urothelial carcinoma. J Endourol. 2010;24:367–370.
16. Zigeuner R., Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract:

- surgical approach and prognostic factors. Eur Urol. 2008;53(4):720–731.
17. Brown G.A., Busby J.E., Wood C.G. et al. Nephroureterectomy for treating upper urinary tract transitional cell carcinoma: Time to change the treatment paradigm? BJU Int. 2006;98(6):1176–1180.
18. Bagley D.H., Grasso M. 3rd. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. World J Urol. 2010;28(2):143–149.
19. Roupret M., Wallerand H., Traxer O. et al. Checkup and management of upper urinary tract tumours in 2010: An update from the committee of cancer from the French National Association of Urology. Prog Urol. 2010;20(4):260–271.
20. Goodman T.M. Ureteroscopy with rigid instruments in the management of distal ureteral disease. J Urol. 1984;132:250–253.
21. Smith A.K., Matin S.F., Jarrett T.W. Wein: Campbell-Walsh Urology, 11th ed., Chapter 58/Urothelial Tumors of the Upper Urinary Tract and Ureter. Elsevier 2013.
22. Tomera K.M., Leary F.J., Kinke H. Pyeloscopy in urothelial tumors. J Urol. 1982;127:1088–1089.
23. Goel M.C., Mahendra V., Roperts J.G. Percutaneous management of renal pelvic urothelial tumors: long-term followup. J Urol. 2003;169:925–929.
24. Clark P.E., Stroom S.B., Geisinger M.A. 13-year experience with percutaneous management of upper tract transitional cell carcinoma. J Urol. 1999;161:772–776.
25. Fang, D. et al. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. Urol Int. 2013; 91:291.
26. Rastinehad A.R., Ost M.C., VanderBrink B.A. et al. A 20-year experience with percutaneous resection of upper tract transitional carcinoma: Is there an oncologic benefit with adjuvant bacillus Calmette-Guerin therapy? Urology. 2009;73:27–31.
27. Terakawa T., Miyake H., Muramaki M. et al. Risk factors for intravesical recurrence after surgical management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Urology 2008 Jan;71(1):123–127.
28. Raman J.D., Ng C.K., Boorjian S.A. et al. Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: predictive factors and pathology. BJU Int 2005;96(7):1031–1035.
29. Azémar M.D., Comperat E., Richard F., Cussenot O., Roupret M. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: Frequency, risk factors, and surveillance. Urol Oncol.2011; 29(2):130–136.
30. Cornu J.N., Roupret M., Carpentier X., Geavlete B., de Medina S.G., Cussenot O., Traxer O. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. World J Urol. 2010;28:151.

Поступила 04.09.16
Принята в печать 08.11.16
Received 04.09.16
Accepted 08.11.16

Сведения об авторах:

Акопян Г.Н. — к.м.н., доцент кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: docgagik@mail.ru
Аляев Ю. Г. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, директор клиники урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: ugalyaev@mail.ru
Винаров А.З. — д.м.н., профессор кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: avinarov@mail.ru
Рапопорт Л.М. — д.м.н., профессор кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: leonidrapoport@yandex.ru
Газимиев М.А. — д.м.н., профессор кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: gazimiev@yandex.ru
Цариченко Д.Г. — д.м.н., профессор кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: tsarichenkodg@yandex.ru
Шпоть Е.В. — к.м.н., доцент кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: shpot@inbox.ru
Сорокин Н.И. — д.м.н., заведующий онкологическим урологическим отделением клиники урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: nisorokin@mail.ru
Дымов А.М. — к.м.н., врач онкологического урологического отделения клиники урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: alimdv@mail.ru
Пшихачев А.М. — к.м.н., врач онкологического урологического отделения клиники урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: pshich@yandex.ru
Еникеев Д.В. — к.м.н., старший научный сотрудник НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека; e-mail: enikeev_dv@mail.ru
Лекарев В.Ю. — клинический ординатор кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: lekarev_bat@mail.ru
Акопян Г.С. — аспирант кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: g.s.akopyan@gmail.com

ОПУХОЛЬ ПОЧКИ У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», НИИ уронефрологии
и репродуктивного здоровья человека, Москва

Автор для связи: А. М. Пшихачев — к.м.н., врач-уролог, e-mail: pshich@yandex.ru

Наряду с увеличением во всем мире абсолютного числа больных опухолью почки и мочекаменной болезнью в последнее время прослеживается четкая тенденция к увеличению числа пациентов, у которых определяется сочетание этих двух заболеваний. Анализ литературы выявил ряд неразрешенных вопросов, в том числе выявление причинно-следственной связи между этими патологическими состояниями и определение рациональной лечебной тактики при их сочетании, что диктует необходимость тщательного изучения этой проблемы.

К л ю ч е в ы е с л о в а: рак почки, почечно-клеточный рак, опухоль почки, мочекаменная болезнь, камень почки, уrolитиаз

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Пшихачев А.М., Аляев Ю.Г. Опухоль почки у больных мочекаменной болезнью: современное состояние проблемы. Урология. 2016;6:149–152

За последние несколько десятилетий определяется четкая тенденция к неуклонному росту числа больных с заболеваниями органов мочеполовой системы, что связано не только с истинным ростом заболеваемости, но и с качественным улучшением, а также внедрением принципиально новых диагностических аппаратов и методик, увеличением и продолжающимся ростом средней продолжительности жизни, старением популяции в целом в подавляющем большинстве развитых и развивающихся стран. Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 2–3% от всех злокачественных новообразований и около 90% среди всех новообразований почек. Соотношение мужчин и женщин, страдающих ПКР, составляет около 1,5:1, а заболеваемость растет с возрастом, достигая плато в возрастной группе 60–75 лет [1, 2]. Во всем мире ежегодно регистрируется около 270 тыс. новых случаев ПКР, и около 116 тыс. пациентов умирают от ПКР. Только в США за 2010 г. было зарегистрировано 58 тыс. новых случаев ПКР, около 13 тыс. пациентов умерли от этой патологии за тот же год [3]. В Европе в 2012 г. зарегистрировано около 84,4 тыс. новых случаев ПКР и 34,7 тыс. смертей, причиной которых послужил ПКР [4]. Общий показатель выявляемости ПКР для Европы равен 14,5 на 100 тыс. населения для мужчин и 6,9 на 100 тыс. для женщин. Таким образом, по крайней мере от 20 до 40% пациентов с впервые выявленным ПКР умирают от этого заболевания [3]. В 2011 г. в России было выявлено 19 657 новых случаев опухоли почки (ОП). Прирост показателя заболеваемости с 2000 по 2011 г. составил 31,81% с ежегодным темпом роста в 2,71% [5]. В целом за последние 20 лет отмечено повышение заболеваемости примерно на 2% во всем мире [6]. В то же время смертность от ПКР имеет тенденцию к постоянному снижению [3]. Данный факт в большей степени связан с более ранней, зачастую случайной диагностикой опухолей маленьких размеров по результатам обследования с использованием различных методов визуализации. Как следствие снижения смертности возросла и 5-летняя выживаемость после проведенного лечения по поводу ПКР [7].

Мочекаменная болезнь (МКБ) остается самой распространенной урологической патологией. Согласно данным нескольких популяционных исследований, распространенность МКБ в мире варьируется от 3,5 до 9,6% [8]. Риск развития МКБ в течение жизни составляет 1–5% в странах Азии, 5–9% в Европе, 10–15% в США и 20–25% в странах Ближнего Востока. Самая низкая распространенность МКБ — в Гренландии и Японии [9]. По данным официальной статистики, в 2012 г. показатель заболеваемости уролитиазом на 100 тыс. населения по РФ составил 550,5, а абсолютное число зарегистрированных пациентов — 787 555 [10]. При этом доля МКБ среди всех урологических заболеваний составила около 40% [11]. В то же время заболеваемость МКБ в последние годы имеет тенденцию к неуклонному росту. Согласно National Health and Nutrition Examination Survey, в США в 2012 г. доля больных МКБ составила 10,6% среди мужчин и 7,1% среди женщин по сравнению с 6,3 и 4,1% соответственно в 1994 г. [12]. В РФ прирост количества заболевших МКБ в 2012 г. по сравнению с 2002 г. составил 25,1% [10].

Наряду с увеличением количества больных ОП и МКБ прослеживается четкая тенденция к увеличению пациентов, у которых определяется сочетание этих двух заболеваний [13]. По данным разных авторов, у пациентов с ОП МКБ выявляется в 0,9–11,1% случаев [13–17]. Существуют противоречивые данные о причинно-следственной связи развития ПКР у больных МКБ. Ряд исследователей отметили повышенный риск развития ПКР у больных МКБ [18–20], однако другие авторы никакой взаимосвязи между МКБ и риском развития ПКР не выявили [21]. С целью оценки риска развития ПКР у больных МКБ в 2014 г. проведен крупнейший мета-анализ, включивший 7 исследований и 62 925 пациентов с анамнезом МКБ [22]. Установлена статистически значимая связь между МКБ и ПКР с общим 1,76-кратным увеличением риска развития ПКР по сравнению с больными без МКБ в анамнезе. Кроме того, анализ подгрупп обнаружил, что МКБ была связана с повышенным риском развития ПКР только у мужчин, но не у женщин (10,6 против 7,1% соот-

ветственно). Наиболее вероятной причиной повышенного риска развития рака почек у пациентов с камнями в почках являются индуцированный камнем инфекционно-воспалительный процесс. Было высказано предположение, согласно которому камни в почках могут вызывать изменения в локальной среде из-за хронического воспаления и инфекции, что впоследствии приводит к уротелиальной пролиферации и развитию злокачественных новообразований [21, 23]. Воспалительные клетки секретируют цитокины и хемокины в ответ на хронический рецидивирующий инфекционно-воспалительный процесс, которые впоследствии способствуют росту опухолевых клеток и прогрессированию злокачественных новообразований. Несмотря на все преимущества данного мета-анализа, в большинстве исследований отсутствует информация о потенциальных факторах развития рака почки, таких как семейный анамнез рака почки, курение, индекс массы тела, особенности питания и профессиональные вредности, каждый из которых потенциально может внести свой вклад в развитие данного заболевания [18]. Также отсутствует анализ методов лечения этих больных. Таким образом, проведенный мета-анализ в лучшем случае смог продемонстрировать ассоциацию заболеваний, но не причинно-следственную связь между МКБ и ПКР [22].

Тем не менее ранняя диагностика сочетанной патологии у этих больных имеет большое практическое значение, так как она определяет выбор тактики лечения. Поражение ипсилатеральной или контралатеральной почки другим сочетанным, но бессимптомным заболеванием нередко не выявляется клиницистами, так как их внимание в большей степени акцентировано на заболевании с активными клиническими проявлениями. Несвоевременная диагностика сопутствующего бессимптомного заболевания может приводить к развитию осложнений МКБ в послеоперационном периоде или прогрессированию опухолевого процесса и выявлению его на более поздней стадии, что может ограничить выбор метода хирургического лечения и ухудшить прогноз. Большое количество вариантов сосуществования этих заболеваний и отсутствие четких рекомендаций по их лечению усложняют определение эффективной тактики лечения каждого конкретного больного, что чрезвычайно важно, так как осложнения, связанные с сопутствующим заболеванием, могут возникнуть в любой момент после оперативного вмешательства по поводу основного заболевания, даже в отсутствие симптомов перед операцией. Принимая во внимание возможное развитие осложнений, ухудшающих прогноз для больного, крайне важно определение характера и последовательности вмешательств [13].

Проведенный анализ литературы, а также наши наблюдения свидетельствуют о наличии ряда неразрешенных вопросов диагностики и лечения пациентов с сочетанием ОП и МКБ. Большинство публикаций, посвященных проблемам диагностики и лечения пациентов с сочетанием ОП и МКБ, сводятся к описанию единичных клинических наблюдений [24–26]. Одной из последних и наиболее полных является работа Ю.Г. Аляева и З.Г. Григоряна [13], в которой авторы проанализировали 30-летний опыт лечения больных ОП и уrolитиазом, определив необходимый комплекс диагностических мероприятий и разработав оптимальную на тот период тактику лечения этих больных. Однако развитие хирургии и урологии, усовершенствование технических подходов и инструментального обеспечения, применяемых при оперативных вмешательствах, способствовали созданию и внедрению в повседневную

практику новых малоинвазивных и эффективных методов лечения урологических заболеваний. Пересмотрены подходы к хирургическому доступу и «золотые» стандарты лечения многих патологических состояний в урологии, а применение комплекса методов малоинвазивных операций, а также улучшение возможностей анестезиологического обеспечения позволили расширить показания к их проведению большему количеству пациентов. Высокие темпы развития медицины в последнее десятилетие, внедрение новых и постоянное совершенствование имеющихся в арсенале диагностических и лечебных приборов и методик, в том числе компьютерного 3D-моделирования патологического процесса, эндовидеохирургических и робот-ассистированных методик, эндоскопических и лазерных технологий, предпочтения в пользу малоинвазивных методов лечения заставляют пересмотреть лечебные подходы ко многим урологическим заболеваниям, в том числе и при сочетании ОП и МКБ.

При обсуждении вопросов тактики лечения больных ОП с МКБ в первую очередь необходимо определиться с целесообразностью выполнения органосохраняющей операции. В настоящее время показания к резекции почки при раке расширяются [27]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что резекция почки и энуклеация опухоли почки обеспечивают эквивалентные онкологические результаты по сравнению с радикальной нефрэктомией [28, 29]. Это позволило признать проведение резекции почки правомочной не только по абсолютным (двусторонний рак почек, рак единственной почки, рак одной почки при выраженной почечной недостаточности) и относительным (рак почки и поражение противоположной почки при невыраженной почечной недостаточности), но и по избирательным (элективным) показаниям — рак почки при здоровом противоположном органе [30]. Известно, что освобождение мочевых путей от камня не избавляет больного от МКБ, в связи с чем существует угроза нового камнеобразования с возникновением различных осложнений, а также прогрессирующего течения хронического пиелонефрита и хронической болезни почек. Подтверждением служат сообщения о рецидивном камнеобразовании в единственной почке после удаления контралатеральной почки по поводу опухоли. Кроме того, оценка остающейся почки должна быть проведена с учетом длительно существующих фоновых заболеваний, приводящих к структурным изменениям (артериоло- и нефросклероз) в паренхиме как пораженной опухолью почки, так и противоположной [13].

Таким образом, наличие у больного МКБ делает целесообразным проведение органосохраняющей операции по поводу ОП. После определения технической возможности избавления больного от опухоли и камня почки с сохранением органа и выявления отсутствия противопоказаний к такому лечению возникает ряд непростых вопросов. Одномоментное или этапное будет лечение? Какой доступ и какой метод использовать для максимально эффективного и безопасного лечения? В случае этапного лечения в какой последовательности должны быть выполнены операции? Какое время должно быть выдержано между операциями? По поводу какой патологии оперировать в первую очередь и т.д.?

Несмотря на кажущуюся простоту, выбор метода лечения данной категории больных зависит от множества факторов, среди которых в качестве наиболее важных можно выделить следующие:

- клинические проявления заболеваний (макрогематурия, острый пиелонефрит, почечная колика и др.);
- характер поражения (одно- или двустороннее);
- локализация в органе опухоли и камня;
- размеры опухоли и камня;
- количество опухолевых узлов;
- количество камней и их форма (одиночный, множественные, коралловидный);
- плотность и химический состав камня;
- стадия опухолевого процесса;
- наличие обструкции и строение верхних мочевых путей;
- функциональное состояние почек;
- возраст больного;
- сопутствующие хронические заболевания;
- техническая оснащенность операционной и уровень владения хирургической бригады конкретной техникой;
- предпочтение хирурга;
- желание пациента и т.п.

Даже после детального анализа всего внушительно-го перечня вышеуказанных факторов и определения, казалось бы, оптимальной тактики лечения, последняя может меняться в ходе операции. При определении метода хирургического лечения больных ОП в сочетании с МКБ нередко приходится выбирать между одномоментными, но потенциально более опасными и поэтапными, более безопасными, но требующими дополнительной госпитализации и наркоза вмешательствами. Нередко выбор падает на более безопасный метод.

Таким образом, проведенный анализ литературы, а также наши наблюдения свидетельствуют о наличии ряда неразрешенных вопросов при сочетании ОП и МКБ, что диктует необходимость дополнительного изучения этой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Lipworth L., R.E. Tarone, J.K. McLaughlin.* The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006;176(6 Pt 1):2353–2258.
2. *Chow W.H., Devesa S.S.* Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J.* 2008;14(5):288–301.
3. *Ljungberg B., Campbell S.C., Choi H.Y., Jacqmin D., Lee J.E., Weikert S., Kiemeny L.A.* The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(4):615–621.
4. *Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W., Comber H., Forman D., Bray F.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374–1403.
5. *Chissov V.I., Starinskii V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России. 2011. р. 289. Russian (Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2011. С. 289).
6. *Cho E., H.O. Adami, P. Lindblad.* Epidemiology of renal cell cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(4):651–665.
7. *Mason R.J., Abdolell M., Trottier G., Pringle C., Lawen J.G., Bell D.G., Jewett M.A., Klotz L., Rendon R.A.* Growth kinetics of renal masses: analysis of a prospective cohort of patients undergoing active surveillance. *Eur Urol.* 2011;59(5):863–867.
8. *Curhan G.C.* Epidemiology of stone disease. *Urol Clin North Am.* 2007;34(3):287–293.
9. *Najeeb Q., Masood I., Bhaskar N., Kaur H., Singh J., Pandey R., Sodhi K.S., Prasad S., Ishaq S., Mahajan R.* Effect of BMI and urinary pH on urolithiasis and its composition. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013;24(1):60–66.
10. *Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A.* Analysis of urological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002–2012). *Экспериментальная и клиническая урология.* 2014;(2):4–12. Russian (Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости и смертности в

- Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012). *Экспериментальная и клиническая урология.* 2014;(2):4–12.
11. *Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A., Solntseva T.V., Komarova V.A.* Analysis of the urological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002–2012) according to the official statistics. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2010;(1):4–11. Russian (Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2010;(1):4–11).
12. *Scales C.D. et al.* Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012;62(1):160–165.
13. *Alyayev Yu.G., Grigoryan Z.G., Krapivin A.A.* Kidney tumors in combination with urolithiasis. A Monograph. М: Клиника урологии ММА им. И.М. Сеченова. 2005. р. 224. Russian (Аляев Ю.Г. Григорян З.Г., Крапивин А.А. Опухоль почки в сочетании с мочекаменной болезнью. Монография. М: Клиника урологии ММА им. И.М. Сеченова. 2005. с. 224).
14. *Trapeznikova M.F., Dutov V.V., Urenkov S.B.* The treatment of patients with kidney tumors with concomitant kidney stones. *Urologiya i nefrologiya.* 1995;6:18–22. Russian (Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Уренков С.Б. Тактика лечения больных при сочетании опухоли почки и мочекаменной болезни. *Урология и нефрология.* 1995;6:18–22).
15. *Gazymov M.M., Volkov A.N., Gazymova D.M.* Renal cancer under the guise of urolithiasis. Plenum Vserossiiskogo obshchestva urologov. Kemerovo. 1995. P. 59. Russian (Газымов М.М., Волков А.Н., Газымова Д.М. Рак почки под маской мочекаменной болезни. Пленум Всероссийского общества урологов. Кемерово. 1995. С. 59).
16. *Kaprin A.D., Anan'ev A.P., Ivanenko K.V.* Features of treating patients with kidney stones and concomitant renal cancer. Materialy konferentsii «Perspektivnye napravleniya diagnostiki i lecheniya raka pochki» (Moskva, 3–4 dekabrya 2003 g.). М., 2003. р. 57–58. Russian (Каприн А.Д., Ананьев А.П., Иваненко К.В. Особенности лечения больных при сочетании мочекаменной болезни и рака почки. Материалы конференции «Перспективные направления диагностики и лечения рака почки» (Москва, 3–4 декабря 2003 г.). М., 2003. С. 57–58).
17. *Alyayev Yu.G., Amosov A.V., Grigoryan V.A., Grigoryan Z.G., Abdusalomov A.F.* Giant tumor of the kidney and contralateral ureteral stone. *Meditsinskiy zhurnal «SonoAce-Ultrasound».* 2002;10. Russian (Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А., Григорян З.Г., Абдусаламов А.Ф. Гигантская опухоль почки и камень противоположного мочеточника. *Медицинский журнал «SonoAce-Ultrasound».* 2002;10).
18. *Chung S.D., Liu S.P., Lin H.C.* A population-based study on the association between urinary calculi and kidney cancer. *Can Urol Assoc J.* 2013;7(11–12):E716–721.
19. *Maclure M., Willett W.* A case-control study of diet and risk of renal adenocarcinoma. *Epidemiology.* 1990;1(6):430–440.
20. *McCredie M., Stewart J.H.* Risk factors for kidney cancer in New South Wales, Australia. II. Urologic disease, hypertension, obesity, and hormonal factors. *Cancer Causes Control.* 1992;3(4):323–331.
21. *Chow W.H., Lindblad P., Gridley G., Nyrén O., McLaughlin J.K., Linet M.S., Pennello G.A., Adami H.O., Fraumeni J.F. Jr.* Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(19):1453–1457.
22. *Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., O'Corragain O.A., Edmonds P.J., Ungprasert P., Kittanamongkolchai W., Erickson S.B.* The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2015;108(3):205–212.
23. *Li W.M., Chou Y.H., Li C.C., Liu C.C., Huang S.P., Wu W.J., Chen C.W., Su C.Y., Lee M.H., Wei Y.C., Huang C.H.* Association of body mass index and urine pH in patients with urolithiasis. *Urol Res.* 2009;37(4):193–196.
24. *Volavsek M., Strojjan-Flezar M., Mikuz G.* Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney in a patient with nephrolithiasis and polycystic kidney disease: a case report. *Diagn Pathol.* 2013;8:108.
25. *Manzanilla-García H.A., Lira-Dale A., Rosas-Nava E., Almanza-González M.S.* Nephron-sparing surgery for clear cell carcinoma in a solitary functional kidney. Case report and literature review. *Cir Cir.* 2011;79(2):196–201.
26. *Hashimoto K., Tsuji H., Hanai T., Katoh Y., Iguchi M.* A case of renal cell carcinoma in a nonfunctioning kidney caused by staghorn calculus. *Hinyokika Kyo.* 1998;44(2):93–95.
27. *Alyayev Yu.G., Krapivin A.A.* Renal cancer resection. М., «Meditsina», 2001. P. 224. Russian (Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Резекция почки при раке. М., «Медицина», 2001. С. 224).
28. *Laryngakis N.A., Guzzo T.J.* Tumor enucleation for small renal masses. *Curr Opin Urol.* 2012;22(5):365–371.
29. *Minervini A., Ficarra V., Rocco F., Antonelli A., Bertini R., Carmignani G., Cosciani Cunico S., Fontana D., Longo N., Martorana G., Mirone V.,*

Morgia G., Novara G., Roscigno M., Schiavina R., Serni S., Simeone C., Simonato A., Siracusano S., Volpe A., Zattoni F., Zucchi A., Carini M. SATURN Project-LUNA Foundation. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *J Urol.* 2011;185(5):1604–1610.

30. Alyaev Yu.G., Krapivin A.A. Kidney tumors. Manual of Nephrology (2nd ed.). M., Meditsina, 2000. P. 525–533. Russian (Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Опухоли почки. Руководство по нефрологии (2-е изд.). М., Медицина, 2000. С. 525–533).

Поступила 01.09.16

Принята в печать 08.11.16

Received 01.09.16

Accepted 08.11.16

KIDNEY TUMOR IN UROLITHIASIS PATIENTS: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

A.M. Pshikhachev, Yu.G. Alyaev

Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University, Research Institute of Urology and Human
Reproductive Health, Moscow

Corresponding author: A.M. Pshikhachev – PhD, Urologist;
e-mail: pshich@yandex.ru

Along with an increase in the worldwide prevalence of renal tumors and urolithiasis, recently there has been a clear tendency for co-occurrence of the two diseases. An analysis of the literature has revealed several unresolved issues, including the identification of the causal link between the two diseases and determination of rational therapies for their combination, which necessitates a careful investigation of the problem.

Keywords: *renal cancer, renal cell carcinoma, kidney tumor, kidney stone disease, kidney stone, urolithiasis*

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Pshikhachev A.M., Alyaev Yu.G. Kidney tumor in urolithiasis patients: the current state of the problem. Urologiia. 2016;6:149–152 (in Russian)

Сведения об авторах:

Пшихачев А.М. — к.м.н., докторант НИИ урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: pshich@yandex.ru

Аляев Ю.Г. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор клиники и заведующий кафедрой урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ОПЫТ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», кафедра урологии с курсом ИДПО (зав. кафедрой — д.м.н., член-корреспондент РАН В. Н. Павлов), Минздрава РФ, Уфа

Автор для связи: Я. В. Кондратенко — к.м.н., врач-уролог Республиканской клинической больницы им. Г. Г. Куватова; e-mail: yakov.kondratenko@gmail.com

В статье представлен опыт радикального хирургического лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря у двух пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на гемодиализе. Освещены особенности диагностики и техники оперативного лечения данной категории пациентов.

К л ю ч е в ы е с л о в а: рак мочевого пузыря, цистэктомия, хроническая болезнь почек, гемодиализ, лапароскопическая нефроретрэктомия, передняя тазовая экзисцерация

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Павлов В.Н., Пушкарёв А.М., Сафиуллин Р.И., Казихинов А.А., Кондратенко Я.В., Алексеев А.В. Опыт радикального хирургического лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Урология. 2016;6:124–127

В структуре онкологической заболеваемости населения России в 2014 г. доля рака мочевого пузыря (РМП) составила 2,6%. Частота заболеваемости у мужчин при этом была значительно выше и составила 4,40 против 1,11% у женщин [1]. Радикальная цистэктомия на сегодняшний день является «золотым» стандартом лечения мышечно-инвазивного РМП [2, 3].

У пациентов, находящихся на программном гемодиализе с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), в том числе и у больных в ренопривном состоянии, сохраняется вероятность развития уротелиального РМП. Как правило, уже при первом обращении пациента выявляется поздняя стадия уротелиального РМП в связи с отсутствием таких характерных жалоб, как дизурия, макрогематурия и т.п. Кроме того, в связи с резким угнетением или отсутствием функции почек одновременно с радикальной цистэктомией мужчинам проводится двусторонняя нефроретрэктомия, уретрэктомия, а женщинам — билатеральная нефроретрэктомия в сочетании с передней тазовой экзисцерацией и уретрэктомией [4, 5]. Особенностью таких пациентов является более высокий риск развития кровотечений, что требует проведения тщательного интраоперационного гемостаза и контроля послеоперационного состояния.

Приводим собственный клинический опыт.

П а ц и е н т Б. 68 лет. *Диагноз:* рак мочевого пузыря Т3bN0M0. Хроническая болезнь почек V стадии. Программный гемодиализ с 2015 г.

Поступил в урологическое отделение Республиканской клинической больницы им. Г. Г. Куватова с жалобами на периодическое капельное выделение крови из мочеиспускательного канала в течение 1 мес.

Из анамнеза: в 2011 г. проведена радикальная нефрэктомия справа по поводу светлоклеточного рака почки, в 2015 г. — радикальная нефроретрэктомия слева по

поводу уротелиальной карциномы лоханки почки. С сентября 2015 г. находится на гемодиализе.

Общий анализ крови: эр. $2,75 \times 10^{12}/л$, Нб 103 г/л, тр. $348 \times 10^9/л$, л. $6,7 \times 10^9/л$, п. 1%, с. 55%, э. 4%, мон. 7%, лимф. 33%, СОЭ 25 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок 67,4 г/л, мочевины 12,3 ммоль/л, креатинин 720,2 мкмоль/л, глюкоза 5,37 ммоль/л, билирубин общий 17,9 мкмоль/л. Коагулограмма: индекс АПТВ 1,41, протромбин по Квику 109%, МНО 1,0, фибриноген 3,4 г/л.

Трансректальное УЗИ: в просвете практически весь объем мочевого пузыря занимает объемное образование с неровными, бугристыми контурами. В режиме ЦДК — активный смешанный кровоток (tumor). В области треугольника Льюто внешние границы пузыря не дифференцируются. Предстательная железа размером $51 \times 44 \times 51$ мм, объем железы — 57,2 см³. Капсула прослеживается на всем протяжении неровная, четкая, экзогенность ткани смешанная, структура диффузно неоднородная. Гиперплазия переходных зон в виде узловых образований размером справа 17 мм, слева 21 мм. Гиперплазия зон перипростатических желез до 22×20 мм. По ходу простатической части уретры и по контуру узлов множественные кальцинаты. Семенные пузырьки обычных размеров, симметричные, структура не изменена.

Рентгенография органов грудной клетки: органы грудной клетки без патологии.

Сцинтиграфия костей скелета: данных за очаговое поражение костей скелета не выявлено.

Магнитно-резонансная томография органов малого таза: просвет мочевого пузыря (практически тотально) выполнен множественными объемными образованиями, с бугристыми контурами, экзофитным и эндофитным ростом с признаками инвазии стенки пузыря (участками — на глубину $\frac{1}{2}$, местами — на всю глубину), инфильтрация устья правого мочеточника, распространение на предстательную железу, нельзя исключить инфильтрацию основания семенных пузырьков. Лимфоузлы не увеличены (рис. 1, 2).

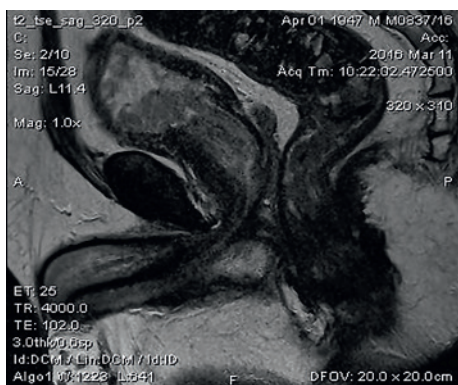


Рис. 1. МРТ органов малого таза пациента Б. (сагиттальная проекция)

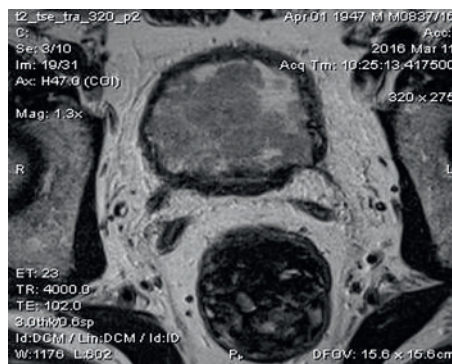


Рис. 2. МРТ органов малого таза пациента Б. (аксиальная проекция)

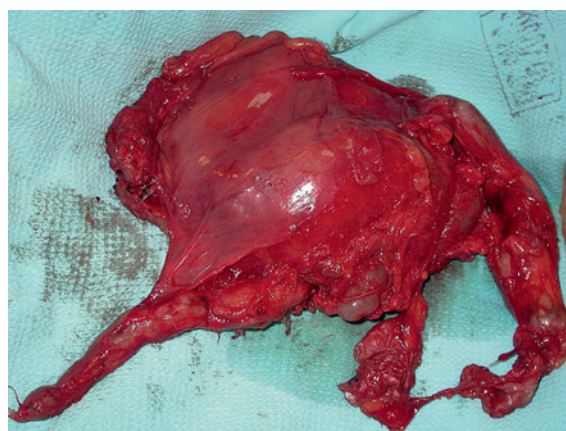


Рис. 3. Макропрепарат удаленного органного комплекса пациента Б. (культия мочеточника, мочевой пузырь, предстательная железа, уретра)

Пациенту выполнены цистоскопия, трансуретральная резекция (биопсия) мочевого пузыря. *Гистологическое заключение:* умеренно-дифференцированный уротелиальный рак мочевого пузыря с инвазией в глубокий мышечный слой.

За сутки до хирургического лечения был выполнен сеанс гемодиализа. Операция: нижнесрединная лапаротомия, радикальная цистростатуретрэктомия (рис. 3). Объем кровопотери составил 800 мл, продолжительность операции — 1 ч 45 мин.

Гистологическое заключение: умеренно-дифференцированный уротелиальный рак G₂ с инвазией в мышечный слой и прорастанием в паравезикальную клетчатку. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы на фоне хронического калькулезного простатита. В уретре — фиброз, имеется врастание уротелиального рака. В лимфоузлах метастазов не обнаружено.

Послеоперационный период без особенностей. Через сутки после операции проведен сеанс гемодиализа. Показатели азотистых шлаков, ионов калия, свертываемости крови оставались на уровне дооперационных значений. Получал стандартную послеоперационную терапию. Страховые дренажи удалены на 2-е сутки. На 4-е сутки пациент переведен в отделение гемодиализа, на 8-е — выписан в удовлетворительном состоянии.

П а ц и е н т к а К. 68 лет. Диагноз: рак мочевого пузыря T3bN0M0. Хронический пиелонефрит с исходом в нефросклероз единственной правой почки. Хроническая болезнь почек V стадии. Программный гемодиализ с 2010 г. Поступила в урологическое отделение Республиканской клинической больницы им. Г. Г. Куватова с жалобами на периодическое наличие примеси крови в моче в течение 6 мес.

Из анамнеза: в 2010 г. проведена нефрэктомия слева по поводу пиелонефроза, с октября 2010 г. находится на программном гемодиализе, остаточный диурез не более 50 мл в сутки.

Общий анализ крови: эр. $3,62 \times 10^{12}/л$, Hb 111 г/л, тр. $194 \times 10^9/л$, л. $9,5 \times 10^9/л$, СОЭ 43 мм/ч, п. 4%, с. 61%, э. 4%, м. 9%, лимф. 22%. Биохимический анализ крови: общий белок 69,2 г/л, мочевины 15,2 ммоль/л, креатинин 603,8 мкмоль/л, глюкоза 5,01 ммоль/л, билирубин общий 14,7 мкмоль/л.

Коагулограмма: индекс АЧТВ 0,77, протромбин по Квику 107%, МНО 0,93, фибриноген 4,3 г/л.

УЗИ: правая почка: размеры 99×37 мм, расположение обычное, контуры нечеткие, неровные, паренхима истончена до 5 мм, эхогенность повышена, структура диффузно

неоднородная. Выделительная система: чашечки до 8 мм, лоханка не расширена. Левая почка: удалена, ложе без особенностей.

Рентгенография органов грудной клетки: органы грудной клетки без патологии.

Сцинтиграфия костей скелета: данных за очаговое поражение костей скелета не выявлено.

Магнитно-резонансная томография органов малого таза: мочевой пузырь среднего наполнения, по задней стенке визуализируются 2 патологических образования, прорастающих все слои стенки мочевого пузыря с распространением в паравезикальную жировую ткани размером 3,5×1,6 и 1,8×1,3 см. Одно из патологических образований расположено в области устья правого мочеточника. Признаки лимфаденопатии отсутствуют (рис. 4, 5).

Больной выполнены цистоскопия, трансуретральная резекция (биопсия) мочевого пузыря. *Гистологическое заключение:* умеренно-дифференцированный переходноклеточный рак мочевого пузыря с прорастанием в глубокий мышечный слой. За сутки до хирургического лечения был выполнен сеанс гемодиализа. Операция: лапароскопическая нефроретрэктомия справа, передняя тазовая экзисцерация. Поочередно выделены и через влагалище извлечены единым комплексом правая почка с мочеточником, культя левого мочеточника, мочевой пузырь, матка с придатками (рис. 6). Объем кровопотери составил 100 мл, продолжительность операции — 3 ч 15 мин.

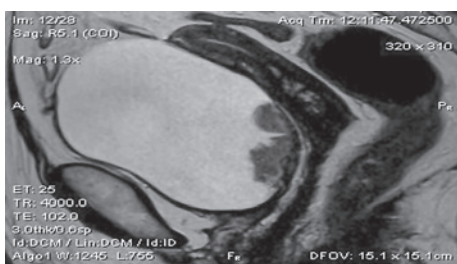


Рис. 4. МРТ органов малого таза пациентки К. (сагиттальная проекция)

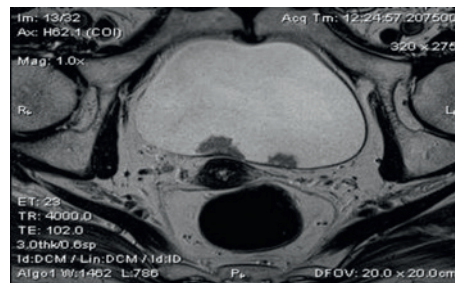


Рис. 5. МРТ органов малого таза пациентки К. (аксиальная проекция)

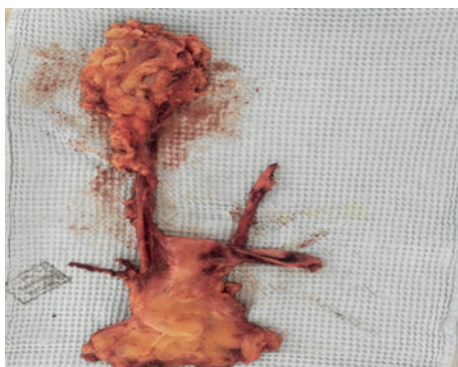


Рис. 6. Макропрепарат удаленного органного комплекса пациентки К.

Гистологическое заключение: инфильтративный уротелиальный рак мочевого пузыря G2 с прорастанием в глубокий мышечный слой и паравезикальную клетчатку. Инвазии в культю мочеточника не выявлено. Тубулоинтерстициальный нефрит с дисплазией слизистой лоханки. Матка: кистозная атрофия эндометрия. Аденомиоз. Эндометриоз яичников. Хронический двусторонний сальпингит. В лимфоузлах опухолевый рост не обнаружен.

Послеоперационный период без особенностей. Через сутки после операции проведен сеанс гемодиализа. Показатели азотистых шлаков, ионов калия, свертываемости крови оставались на уровне дооперационных значений. Получала стандартную послеоперационную терапию. Страховые дренажи удалены на 2-е сутки. На 2-е сутки пациентка переведена в отделение гемодиализа, на 4-е — выписана в удовлетворительном состоянии.

Заключение. Длительное бессимптомное течение уротелиального РМП, часто наблюдаемое у больных терминальной стадией ХБП, приводит к поздней диагностике и необходимости выбора радикального хирургического вмешательства. Приведенное наблюдение лапароскопической нефроуретерэктомии с передней тазовой эквисцерацией свидетельствует о наличии альтернативы открытому оперативному лечению пациентов, находящихся на диализе. После лапароскопической операции отмечены более быстрая активизация и восстановление больного, сокращение сроков пребывания пациента в стационаре.

Для оценки всех критериев эффективности, в том числе отдаленных последствий проведенных оперативных вмешательств, требуется сопоставление результатов лечения диализных пациентов с мышечно-инвазивным РМП и в других урологических центрах.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Malignant neoplasms in Russia in 2012(morbidity and mortality). Ed. by: A. D. Kaprin, V. V. Starinskiy, G. A. Petrova. M. FGBU «MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii. 2016;250 p. Russian (Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России. 2016;250 с.).
2. Glybochko P.V., Ponukalin A.N., Mitryaev Yu.I., Galkina N.G. Quality of life and long-term outcomes of radical cystectomy in patients with invasive bladder cancer. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2008;4(3):97–101. Russian (Глыбочко П.В., Понукалин А.Н., Митряев Ю.И., Галкина Н.Г. Качество жизни и отдаленные результаты радикальной цистэктомии у больных инвазивным раком мочевого пузыря. Саратовский научно-медицинский журнал. 2008;4(3):97–101).
3. Clinical guidelines. Urology. Ed. Lopatkin NA 2nd ed., updated. M.: GEOTAR-Media. 2013;416 p. Russian (Клинические рекомендации. Урология. Под ред. Лопаткина Н.А. 2-е изд., перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013;416 с.).
4. Ou Y.C., Yang C.R., Yang C.K., Cheng C.L., Hemal A.K. Simultaneous robot-assisted nephroureterectomy and cystectomy in patients with uremia and multifocal urothelial carcinoma. *J Endourol*. 2011;25(6):979–984.
5. Chen I.H., Lin J.T., Tsai J.Y., Wu T., Yu C.C. A modified single mini-incision complete urinary tract exenteration for urothelial carcinoma in dialysis patients. *Biomed Res Int*. 2014;10:642–649.

Поступила 25.07.16

Принята в печать 08.11.16

Received 25.07.16

Accepted 08.11.16

Сведения об авторах:

Павлов В.Н. — член-корр. РАН, д.м.н., ректор, заведующий кафедрой урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: pavlov@bashgmu.ru

Пушкарев А.М. — д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; заведующий урологическим отделением Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова; e-mail: pushkar967@yandex.ru

Сафиуллин Р.И. — д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: russafiullin@yandex.ru

Казикинуров А.А. — д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; врач-уролог Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова; e-mail: alberturo@mail.ru

Кондратенко Я.В. — к.м.н., врач-уролог Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова; e-mail: yakov.kondratenko@gmail.com

Алексеев А.В. — к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; врач-уролог Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова; e-mail: alekseevdl@mail.ru

А. О. Васильев, Е. А. Прилепская, М. В. Ковылина, А. В. Говоров, А. В. Садченко,
А. В. Сидоренков, Д. Ю. Пушкарь

СОВРЕМЕННЫЕ МАРКЕРЫ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра урологии Московского государственного медико-стоматологического университета
им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Автор для связи: А. О. Васильев — к.м.н., ассистент кафедры урологии Московского государственного
медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова; e-mail: alexvasilyev@me.com

Стремительный и неуклонный рост заболеваемости раком предстательной железы выводит вопросы диагностики на первый план, главной целью которой является снижение уровня раково-специфической смертности при сохранении качества жизни пациентов. До недавнего времени с целью диагностики рака предстательной железы применяли пальцевое ректальное исследование и простатспецифический антиген. Прогрессивное развитие медицинских технологий и лабораторной диагностики позволило внедрить в клиническую практику новые маркеры рака, наиболее востребованными из которых являются РСА-3, -2ПроПСА и индекс здоровья простаты. Несмотря на широкий спектр, морфологическая оценка ткани биоптатов по-прежнему остается основным методом диагностики рака предстательной железы.

Ключевые слова: диагностика, рак предстательной железы, простатспецифический антиген, патоморфологическое исследование, биопсия предстательной железы

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Васильев А.О., Прилепская Е.А., Ковылина М.В., Говоров А.В., Садченко А.В., Сидоренков А.В., Пушкарь Д.Ю. Современные маркеры и гистологические особенности рака предстательной железы. Урология. 2016;6:164–166

К факторам риска развития рака предстательной железы (РПЖ) относят возраст, генетическую предрасположенность, факторы окружающей среды. Ранняя диагностика РПЖ дает возможность проводить радикальное лечение на ранних стадиях развития заболевания: радикальную простатэктомию (РПЭ), дистанционную лучевую терапию, брахитерапию, различные аблятивные технологии (криоабляция, HIFU-терапия, фотодинамическая терапия, лазерная абляция и др.) [1].

Ежегодно появляются новые маркеры РПЖ. Данный факт обусловлен развитием нанотехнологий, науки, молекулярной биологии и генетики. Активно изучаются РСА3 (специфический антиген рака простаты 3), -2ПроПСА (незрелая форма ПСА, или предшественник), TMPRESS2:ERG (химерный белок, образующийся при хромосомной мутации со слиянием генов TMPRESS2 и ERG) uPA/uPAR (рецепторы активатора плазминогена урокиназы), PSCA (антиген простатических стволовых клеток), PSP 94 (секретируемый белок предстательной железы 94), ЕСРА и ЕСРА-2 (ранние антигены рака простаты), GSTP1 (глутатион-S-трансфераза P1). Наиболее перспективными и изученными биомаркерами РПЖ являются -2ПроПСА, определяемый в сыворотке крови, и РСА3, уровень которого исследуется в моче [2, 3]. Однако, несмотря на обилие новых маркеров, основным методом диагностики РПЖ остается биопсия простаты.

Простатспецифический антиген

На сегодняшний день простатспецифический антиген (ПСА) является наиболее широко исполь-

зуемым маркером диагностики рака предстательной железы (РПЖ). Начиная с 1987 г. ПСА широко используется в диагностике РПЖ, помогает в установлении стадии процесса, оценке эффективности лечения.

Простатспецифический антиген существует в нескольких изоформах, каждая из которых также имеет диагностическую ценность. В основном ПСА присутствует в крови в связанном виде (связанный ПСА). Около 5–35% от общего ПСА не связано с белками — свободный ПСА [4]. Доказано, что соотношение свободного ПСА/общему ПСА может снижаться у больных РПЖ, а определение процента свободного ПСА может повысить специфичность общего ПСА и избежать так называемых ненужных биопсий ПЖ [5].

Генетический биомаркер рака простаты РСА3

Ген РСА3 сверхэкспрессируется в тканях злокачественных опухолей ПЖ, а РНК-продукт этого гена может присутствовать в моче и эякуляте. В связи с этим количественный анализ РНК РСА3 в этих биологических жидкостях может быть использован для неинвазивной диагностики РПЖ [2, 6]. РСА3 показал способность быть независимым предиктором РПЖ, использование которого возможно в комплексе с другими факторами риска РПЖ (возраст, уровень общего ПСА, данные ПРИ, объем простаты и т.д.) [7].

Индекс здоровья простаты (РНИ) и -2ПроПСА

ПроПСА является естественным предшественником активного ПСА и быстро расщепляется с образова-

нием активного ПСА в нормальных физиологических условиях. ПроПСА представляет собой белок, состоящий из аминокислот различной длины, которые могут существовать в сыворотке, в том числе и -2ПроПСА, стабильно устойчивой к активации созревания ПСА [8]. Наибольший интерес для онкоурологии представляет -2ПроПСА, так как данная форма ПроПСА является наиболее устойчивой в сыворотке крови.

Индекс здоровья простаты (РНІ) — предиктор наличия РПЖ, представляет собой комбинацию значений трех тестов — общего ПСА, свободного ПСА и -2ПроПСА.

Биопсия предстательной железы

В настоящее время ни одна из предложенных методик визуализации РПЖ не обладает чувствительностью, специфичностью, положительной и отрицательной прогностической ценностью, достаточной, чтобы стать альтернативой биопсии ПЖ. Биопсия ПЖ является основным методом диагностики РПЖ, позволяющим начать своевременное адекватное лечение. «Золотым» стандартом диагностики РПЖ при повторной биопсии является сатурационная биопсия (трансректальным или трансперинеальным доступами).

В настоящее время сатурационная биопсия ПЖ показана пациентам [9]:

- с отрицательными результатами биопсий в анамнезе, но стойким подозрением на РПЖ;
- с выявленными в первичной биопсии атипичской мелкоацинарной пролиферации (ASAP) и простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) высокой степени;
- выбравшим тактику активного наблюдения до принятия окончательного решения о лечении;
- кандидатам на фокальную терапию.

Гистоморфологическое исследование

Наиболее часто РПЖ представлен ацинарной аденокарциномой. Степень дифференцировки ацинарной аденокарциномы ПЖ определяется согласно шкале Глисона. Классификация аденокарциномы ПЖ по системе градации Глисона основывается на разнице в архитектонике железистых структур опухоли. Выделяют пять степеней градаций (от 1 до 5), однако в настоящее время балл 1 не используется в диагностике РПЖ. Для оценки опухоли в биопсийном материале используют преимущественно баллы от 3 до 5. Для того чтобы подсчитать показатель Глисона, необходимо суммировать две наиболее высокие градации с указанием их процентного соотношения. Согласно классификации ВОЗ (2016), балл 4 включает решетчатые железы, сливающие железы, плохо сформированные железы, железы с гломеруляциями. В рекомендациях 2016 г. требуется указывать процент балла 4 при сумме баллов 7 как в патологических ответах биопсии ПЖ, так и в патологических заключениях после РПЭ. Указание процента балла 4 может иметь решающее значение при планировании дальнейшей тактики лечения. Так, например, некоторым пациентам с суммой баллов 3+4=7 при

низком проценте балла 4 может быть предложено активное наблюдение. Кроме того, в тех же рекомендациях ВОЗ предложено использовать группы прогноза согласно степени дифференцировки по шкале Глисона. Данная инициатива была предложена консенсусом уропатологов и клиницистов на Конгрессе Международного общества уропатологов в 2014 г. Новый взгляд на использование шкалы Глисона подразумевает создание прогностической балльной шкалы от 1 до 5 на основании суммы баллов градации Глисона и прогноза для пациента, т.е. предложены так называемые прогностические группы [10].

Группа 1: сумма баллов, согласно градации Глисона 3+3=6.

Группа 2: сумма баллов, согласно градации Глисона 3+4=7

Группа 3: сумма баллов, согласно градации Глисона 4+3=7.

Группа 4: сумма баллов, согласно градации Глисона 4+4=8, 3+5=8, 5+3=8.

Группа 5: сумма баллов, согласно градации Глисона 9–10.

Есть несколько оснований для создания таких групп: сумма баллов 2 и 5 в биопсии простаты не используется или используется крайне редко. Группа 1 обозначает для клинициста и пациента, что сумма баллов 6 минимально возможна из 5 групп, а не указывает на некую среднюю сумму баллов от 1 до 10. Данное положение информирует все заинтересованные стороны о том, что аденокарцинома ПЖ в группе 1 имеет благоприятный прогноз. Таким образом, пациенты из группы 1 с учетом клинических данных — уровень ПСА сыворотки крови, клиническая стадия заболевания, количество опухоли в ткани всех биоптатов ткани ПЖ — могут быть кандидатами на активное наблюдение. Прогностическая значимость пяти групп была подтверждена в крупном исследовании с участием множества институтов; кроме того, есть данные, свидетельствующие о геномных корреляциях в поддержку формирования данной групповой оценки прогноза заболевания [11, 12]. В связи с этим ВОЗ рекомендует использовать прогностический балл в патологоанатомическом ответе наряду с общепринятой градацией по шкале Глисона с учетом ее изменений в 2014 г. [13, 14].

На протяжении долгих лет стандартным диагностическим подходом при ведении пациентов с подозрением на РПЖ остается трансректальная биопсия предстательной железы. Несмотря на существующее многообразие новых неинвазивных методов ранней диагностики РПЖ, определение общего ПСА с % свободного ПСА, ПРИ, ТРУЗИ с последующей трансректальной биопсией ПЖ остаются основными методами в практике уролога. Наиболее перспективными биомаркерами являются РСА3, -2ПроПСА и индекс РНІ. Применение РСА3 и индекса РНІ в повседневной практике может существенно облегчить диагностику РПЖ и уменьшить количество «ненужных» биопсий простаты.

Работа выполнена при поддержке РНФ, соглашение № 14-15-01120

1. *Pushkar D.Y.* Robot-assisted prostatectomy: guidelines for physician. М.: GEOTAR-Media. 2014. 384 p. Russian (Пушкар Д.Ю. Робот-ассистированная простатэктомия: руководство для врачей. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2014. 384 с.).
2. *Pushkar D.Y., Govorov A.V., Sidorenkov A.V., Prilepskaya E.A., Kovilina M.V.* Early diagnostic of prostate cancer. Guidelines № 19. М.: ООО Publishing house «ABV-press». 2015. 52 p. Russian (Пушкар Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В., Прилепская Е.А., Ковылина М.В. Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации № 19. М.: ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», 2015. 52 с.).
3. *Sidorenkov A.V., Govorov A.V., Sadchenko A.V., Pushkar D.Y.* The diagnostic value of [-2]proPSA and PHI (review). *Oncourology*. 2014;4:87–95. Russian (Сидоренков А.В., Говоров А.В., Садченко А.В., Пушкар Д.Ю. Диагностическая значимость [-2]proPSA и PHI (обзор литературы). *Онкоурология*. 2014;4:87–95).
4. *Pushkar D.Y., Govorov A.V.* Prostate cancer markers. Experimental and clinical urology. 2011;2:19–21. Russian (Пушкар Д.Ю., Говоров А.В. Маркеры рака предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2011;2:19–21).
5. *Bangma C.N., Kranse R., Blijenberg B.G., Schroder F.H.* The free-to-total serum prostate specific antigen ratio for staging prostatic carcinoma. *J. Urol*. 1997;157:544–547.
6. *Bussemakers M.J., van Bokhoven A., Verhaegh G.W., Smit F.P., Karthaus H.F., Schalken J.A., Debruyne F.M., Ru N., Isaacs W.B.* DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res*. 1999;59(23):5975–5979.
7. *Chun F.K., de la Taille A., van Poppel H., Marberger M., Stenzl A., Mulders P.F., Huland H., Abbou C.C., Stillebroer A.B., van Gils M.P.* Prostate cancer gene 3 (PCA3): Development and internal validation of a novel biopsy nomogram. *Eur. Urol*. 2009;56(4):659–668. Doi: 10.1016/j.eururo.2009.03.029.
8. *Mikolajczyk S.D., Marker K.M., Millar L.S., Kumar A., Saedi M.S., Payne J.K., Evans C.L., Gasior C.L., Linton H.J., Carpenter P., Rittenhouse H.G.* A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res*. 2001;61:6958–6963.
9. *Maccagnano C., Gallina A., Scattoni V.* Prostate saturation biopsy following a first negative biopsy: state of the art. *Urol. Int*. 2012;89:126–135. Doi: 10.1159/000339521.
10. *Epstein J.I., Egevad L., Amin M.B., Delahunt B., Srigley J.R., Humphrey P.A.* The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:244–252.
11. *Epstein J.I., Zelefsky M.J., Sjoberg D.D.* A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol*. 2016;69:428–435.
12. *Rubin M.A., Girelli G., Demichelis F.* Genomic correlates to the newly proposed grading prognostic groups for prostate cancer. *Eur Urol*. 2016;69:557–560.
13. *Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.* WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
14. *Humphrey P.A., Moch H., Cubilla A.L., Ulbright R.M., Reuter V.E.* The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs – part B: prostate and bladder tumours. *Eur Urol*. In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>.

Поступила 04.10.16

Принята в печать 08.11.16

Received 04.10.16

Accepted 08.11.16

Сведения об авторах:

Васильев А.О. — к.м.н., ассистент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: alexvasilyev@me.com

Прилепская Е.А. — ассистент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: prilepskaya@mail.ru

Ковылина М.В. — ассистент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: dr.kovylyna@gmail.com

Говоров А.В. — к.м.н., доцент кафедры урологии с; e-mail: dr.govorov@gmail.com

Садченко А.В. — к.м.н., врач-уролог консультативно-диагностического центра ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого; e-mail: doc.sadchenko@yandex.ru

Сидоренков А.В. — к.м.н., врач-уролог консультативно-диагностического центра ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого; e-mail: avsid-v@mail.ru

Пушкар Д.Ю. — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: pushkardm@mail.ru

Инъекционная эффективность в таблетках*

при циститах
и пиелонефритах²



№1 в назначениях
антибиотиков¹

Супракс® Солютаб® цефиксим

Препарат выбора для терапии
неосложненных ИМП в условиях
растущей резистентности
к фторхинолонам^{3,5}

- Высокая активность в отношении *E. coli*⁴⁻⁶
- Высокая концентрация в моче и тканях⁷⁻⁹
- Удобный режим дозирования 1 раз в день²



* Яковлев С. В., Довгань Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков.

Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4-6.

1. Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Синовейт Комкон», и действительна по состоянию на апрель 2015 года.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Супракс® Солютаб® (ЛСР-005995/10-250610). С инструкцией можно ознакомиться на сайте ГРЛС: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=85825&t

3. Синякова Л. А., Косова И. В. Антимикробная терапия неосложненных инфекций мочевых путей. Consilium medicum, 2014 (16), №7, с. 29-33.

4. Kresken M. et al. Comparative in vitro activity of oral antimicrobial agents against Enterobacteriaceae from patients with community-acquired urinary tract infections in three European countries. Clin Microbiol Infect 2016; 22: 63.e1-63.e5.

5. Яковлев С. В., Рафальский В. В., Сидоренко С. В. и соавт. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. Москва: Издательство «Пре100 принт», 2014. 121 с.

6. Палагин И. С. и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России. Клин микробиол антимикроб химиотер 2012, Том 14, № 4, с. 280-302.

7. Гаджиева З. К. Особенности подхода к диагностике и лечению рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. Урология, 2013, №3, с. 84-91.

8. Stone J. W. et al. Cefixime, in-vitro activity, pharmacokinetics and tissue penetration Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1989) 23, 221-228.

9. Leroy A. Antimicrob. Agents Chemother. 1995. 39 (6): 1240-1242.

Информация для специалистов здравоохранения с распространением на специализированных мероприятиях

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56. Факс +7 (495) 737-07-50.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ДРОБЛЕНИЯ КОНКРЕМЕНТОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

¹ Многопрофильный медицинский центр ООО «Медсервис», отделение урологии, г. Салават

² Башкирский Государственный медицинский университет, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Уфа

Автор для связи: М. М. Кутлуев; к.м.н., врач-уролог отделения урологии ООО «Медсервис»; e-mail: marrat@rambler.ru

Целью исследования стало изучение возможности использования биологических маркеров при определении оптимальных сроков повторного дробления конкрементов мочевого системы.

Материалы и методы: было проведено проспективное рандомизированное когортное одноцентровое исследование, включившее 100 пациентов, рандомизированных на 4 группы. В I группе (n=46) пациентам проводили контактную литотрипсию (КЛТ), во II (n=20) – ДУВЛ, в III (n=18) – ПНЛ, в IV группе (n=16) – комбинированную литотрипсию. Дополнительно всем пациентам до оперативного лечения и на 1-е, 7, 14, 20-е сутки после литотрипсии проводили железоиндуцированную хемилюминесценцию (ЖИХЛ) мочи с целью определения уровня активных форм кислорода (АФК) и оценивали содержание молекул средней массы (МСМ) мочи.

Результаты: статистически значимая отрицательная корреляция ($r=-0,479$, $p<0,05$) времени операции и диаметра конкремента выявлена только в I группе. У пациентов всех групп выявлено уменьшение уровня АФК во всех группах после проведенного оперативного лечения с дальнейшим восстановлением до исходного уровня. Динамика содержания МСМ в моче была статистически не значимой.

Заключение: определение уровня АФК в моче служит перспективным критерием оценки степени альтерации мочевого системы и определения сроков проведения повторных литотрипсий. Уровень АФК в моче после КЛТ, ДУВЛ и комбинации ДУВЛ и КЛТ приближается к исходным показателям на 7-е сутки, а после ПНЛ – на 14-е, что патогенетически обосновывает сроки повторных оперативных вмешательств.

К л ю ч е в ы е с л о в а: уrolитиаз, биологические маркеры, активные формы кислорода, молекулы средней массы, литотрипсия

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Кутлуев М.М., Пулин И.Л., Ряхов А.Я., Мочалов К.С., Фархутдинов Р.Р. Перспектива использования биологических маркеров при различных видах дробления конкрементов мочевого системы. Урология. 2016;6:11–16

Введение. Ежегодная заболеваемость мочекаменной болезнью (МКБ) остается на высоком уровне и составляет до 5,3% урологических заболеваний, а возрастающее число заболевших в РФ [1] актуализирует тему оперативного лечения данного заболевания. Основным методом активного удаления конкрементов в урологических стационарах всего мира является литотрипсия. Тактика, направленная на полное избавление от конкрементов мочевого системы, согласно рекомендациям Европейской и Американской ассоциаций урологов [2], предполагает применение различных методов литотрипсии в ходе одного клинического наблюдения и одной госпитализации. В настоящее время использование комбинированных методов литотрипсии – уже широко используемый подход. Алгоритм лечения пациентов с большими конкрементами почек предусматривает проведение перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛ) с последующей дистанционной ударно-волновой литотрипсией (ДУВЛ) или ретроградной интрауретальной хирургией (РИРХ), а при камнях меньшего размера – первичное использование ДУВЛ или РИРХ с последующей ПНЛ. Актуально использование ДУВЛ при конкрементах нижних чашечек размером до 20 мм с альтернативой применения ПНЛ или РИРХ в случаях низкой эффективности [3]. Однако проведение повторных

оперативных вмешательств ограничено в связи с повреждением почки при каждой интервенции. Для камней размером 40х30 мм эффективность сочетания ПНЛ и ДУВЛ (сэндвич-метод) составляет 71–96% при приемлемой частоте осложнений. Однако необходимо учитывать, что интервалы между сеансами литотрипсии разнятся в зависимости от использованного вида физической энергии; они строго не регламентированы и зависят от тяжести состояния пациента, клинического статуса, выбранного метода первичного и повторного оперативного лечения, а также расположения конкремента. Установлено, что при камнях мочеточников повторные сеансы ДУВЛ можно проводить через 1 день [4, 5]. Применение биологических маркеров состояния почки на сегодняшний день в рекомендациях не представлено, что послужило основой для проведения исследования.

Целью исследования стало изучение возможности использования биологических маркеров для определения оптимальных сроков повторного дробления конкрементов мочевого системы.

Материалы и методы. Было проведено проспективное рандомизированное когортное одноцентровое исследование, включившее 100 пациентов, проходивших лечение в урологическом отделении ООО «Медсервис» с 2014 по 2015 г. Пациенты были рандомизированы на четыре группы, согласно типам про-

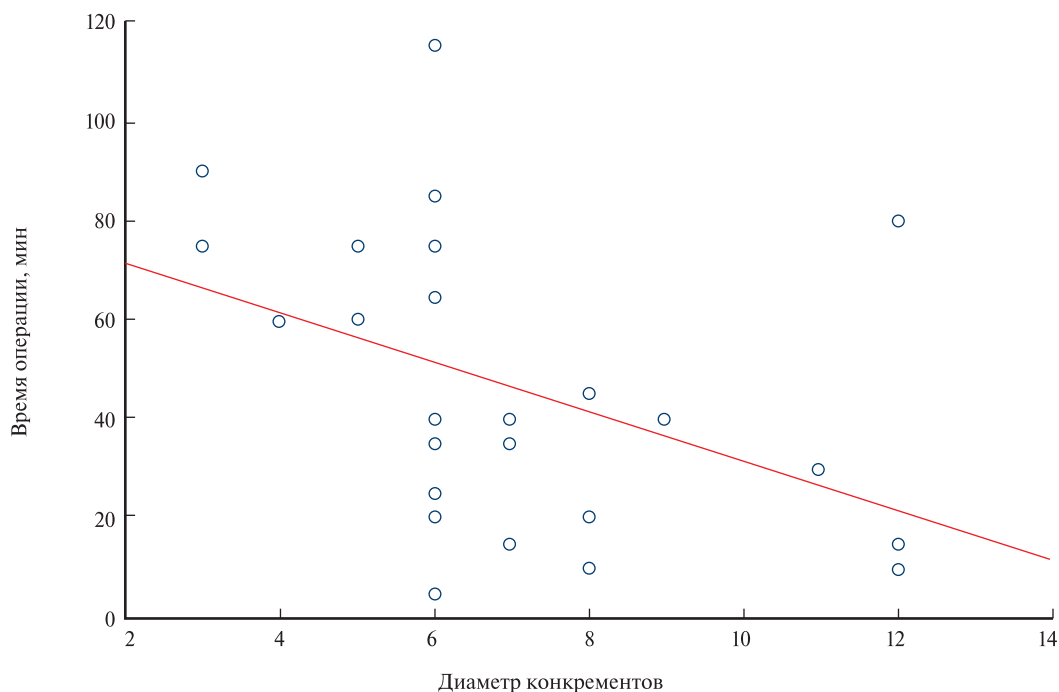


Рис. 1. Зависимость времени операции и диаметра конкрементов в I группе пациентов

веденного оперативного лечения: в I группе ($n=46$) пациентов – это контактная литотрипсия (КЛТ), во II ($n=20$) – ДУВЛ, в III ($n=18$) – ПНЛ, в IV группе ($n=16$) – комбинированная литотрипсия. Контактную литотрипсию осуществили с помощью ригидного уретероскопа диаметром Fr 8,5 («Karl Storz», Германия) и фиброуретероскопа диаметром Fr 6,5 («Karl Storz», Германия), используя Но:YAG-лазер Auriga XL («Starmedtech», Германия) с длиной волокна 230–600 мкм. Дистанционную ударно-волновую литотрипсию выполнили на литотрипторе Modulith SLX-F2 («Storz Medical AG», Швейцария). Нефролитотомия проведена с помощью инструмента Fr 15–21 («Karl Storz», Германия).

Все пациенты проходили рутинное обследование, включившее общеклинические исследования, УЗИ, обзорную и экскреторную урографию, компьютерную томографию почек (по показаниям). С целью изучения интенсивности свободнорадикальных процессов провели хемилюминесцентный анализ мочи пациентов до оперативного лечения и на 1-е, 7, 14, 20-е сутки после. Определен уровень активных форм кислорода (АФК) с помощью железоиндуцированной хемилюминесценции (ЖИХЛ) в моче пациентов на аппарате «Хемилюминомер-003» (ЦНИЛ БГМУ, Россия) [6]. Число молекул средней массы (МСМ) массой от 500 до 5000 Да в моче определено по методике М. Я. Малаховой [7] с использованием спектрофотометра СФ-102 («Интерфотофизика», Россия) с длиной волны от 200 до 1100 нм. Методика заключалась в осаждении крупномолекулярных частиц 15%-ным раствором трихлоруксусной кислоты и регистрации спектральной характеристики водного раствора супернатанта в зоне длин волн от 188 до 310 нм [8].

Статистическую обработку полученных данных провели на персональном компьютере с при-

менением программного обеспечения Microsoft Excel («Microsoft corp.», 2010), Statistica Inc Ver. 10 (StatSoft, STATISTICA for Windows). Применены непараметрические методы: для сравнения состояния пациентов до и после литотрипсии использованы тест знаков (Sign-test), критерий Вилкоксона, для установления взаимосвязей рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Группы были сопоставимыми по возрасту, соотношению мужчин и женщин. Средние размеры конкрементов в I и II группах были практически идентичными, а наибольшими они были в группе, где использовалась ПНЛ (табл. 1).

В ходе анализа в I группе была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция времени операции и диаметра конкремента ($r=-0,479$, $p<0,05$; рис. 1).

Полученную отрицательную корреляцию можно объяснить повышенной миграцией конкрементов меньшего диаметра при КЛТ, что ведет к увеличению времени операции. Во II, III и IV группах статистически значимых взаимосвязей вышеуказанных показателей выявлено не было.

Следующим этапом была проведена оценка выраженности нарушений процессов свободнорадикального окисления (СРО) посредством определения АФК в моче. Регистрацию хемилюминесценции используют для изучения СРО, характера и причин его нарушения в биологическом материале растительного и природного происхождения. Для определения условно нормативных показателей перед исследованием проведена ЖИХЛ мочи пациентов перед биопсией предстательной железы без признаков воспаления мочевого пузыря, которым за 2 ч до манипуляции был назначен антибиотик ципрофлоксацин 500 мг, ввиду того что антибиотики снижают уровень АФК, а пациенты в исследуемых

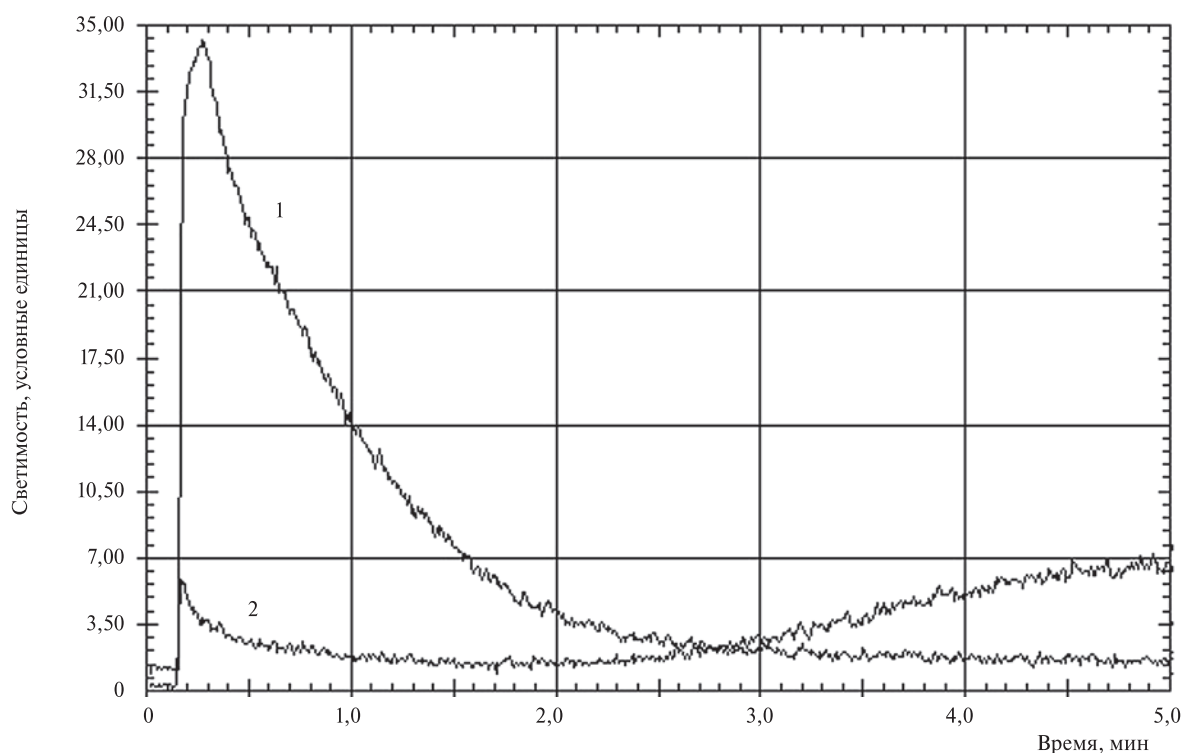


Рис. 2. Сравнение железиндуцированной хемилюминесценции в моче «здорового» пациента (1) и пациента I группы на 1-е сутки после операции (2)

группах получали предоперационную антибиотико-профилактику. Показатели свечения мочи условно «здоровых» пациентов были следующие: максимальная светимость — $16,09 \pm 7,5$, светосумма — $33,5 \pm 11,7$ (рис. 2, 3). Динамика показателей хемилюминесценции в ходе наблюдения представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, были выявлены статистически значимые изменения показателей в I группе на 1-е, 7, 14 и 20-е сутки, в III группе — на 1-е и 14-е сутки (табл. 2).

Из литературных данных известно, что МСМ, которые состоят из фрагментов нуклеиновых кислот и ароматических аминокислот, реагируют с АФК и сами при этом окисляются. Снижение их концентрации в крови свидетельствуют о выраженной активации перекисного окисления липидов [9, 10]. В нашем исследовании отмечено уменьшение содержания АФК во всех группах после проведен-

ного оперативного лечения, которое в дальнейшем возвращалось к исходным показателям. Снижение уровня АФК, вероятно, связано с дисциркуляторными сдвигами после операции и изменениями общей антиоксидантной активности в моче. Исходя из изложенного, возникло предположение об увеличении количества МСМ в моче в связи с интервенцией в мочевую систему. Полученные результаты выражали в единицах абсорбции по сравнению с дистиллированной водой при длине волны 220 нм (табл. 3).

Динамика МСМ в моче не выявила тенденции к увеличению их количества, а статистически значимые изменения были выявлены только в I группе. С учетом полученных результатов данный показатель требует дальнейшего изучения.

Обсуждение. Использование различных видов литотрипсии и тенденция к полному удалению конкрементов в одну госпитализацию требуют опре-

Клиническая характеристика пациентов

Т а б л и ц а 1

Критерии	I группа	II группа	III группа	IV группа
Возраст, годы (min–max)	52,9±13,1 (24–79)	48,7±15,4 (25–79)	50±10,4 (35–65)	56,1±16,2 (31–79)
Пол, n (%): мужчин женщин	30 (65,2) 16 (34,8)	12 (60) 8 (40)	10 (55,6) 8 (44,4)	10 (62,5) 6 (37,5)
Размер камня, мм (min–max)	7,6±2,8 (3–16)	7,8±2,4 (4–12)	22,8±8,7 (12–46)	9±2,2 (5–11)
Время операции, мин (min–max)	46,5±29,1 (5–115)		107,8±60 (45–205)	85±17,2 (65–112)

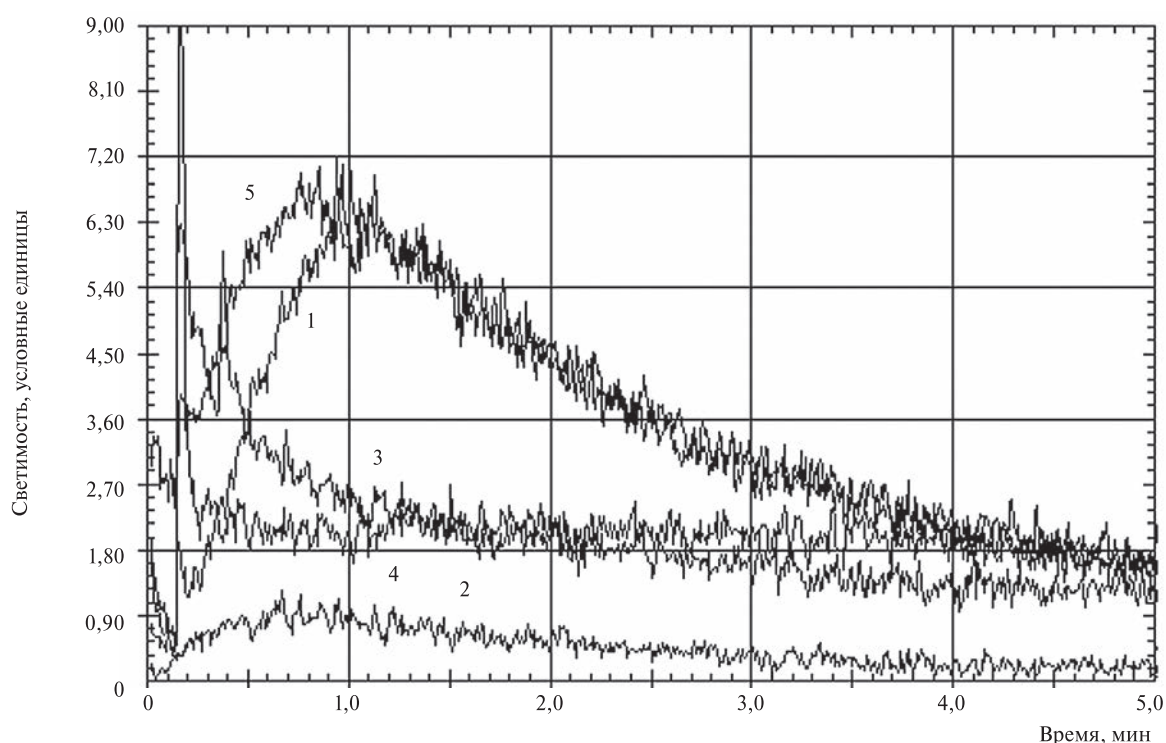


Рис. 3. Сравнение железоиндуцированной хемилюминесценции в моче пациента III группы в разные сроки

1 — перед ПНЛ, 2, 3, 4, 5 — на 1, 7, 14 и 20-е сутки после операции соответственно.

деления сроков повторных дроблений. Результаты общеклинических исследований, методов визуализации (УЗИ, рентгенография, компьютерная томография и т.п.) не всегда позволяют определить сте-

пень повреждения почки и выявляют лишь макроизменения. Разные авторы рекомендуют различные сроки выполнения повторных литотрипсий — от одной до двух недель [4, 11], учитывая клиническое

Т а б л и ц а 2
Показатели хемилюминесценции мочи пациентов до и в различные сроки после оперативного лечения ($M \pm m$)

Группа	Показатель	До операции	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	20-е сутки
I	<i>S</i>	20,77±1,78	12,6±61,42*	18,54±2,23**	22,27±2,76**	24,80±5,21**
	<i>I</i>	9,66±0,93	5,77±0,58*	8,96±1,41	9,68±1,18	10,18±2,06
II	<i>S</i>	21,67±2,76	17,67±2,08	24,14±3,54	42,81±23,59	29,63±3,61
	<i>I</i>	11,53±1,82	8,84±1,41	12,33±2,02	19,19±6,94	16,23±1,86
III	<i>S</i>	23,92±3,15	9,32±2,05*	8,90±2,38	13,04±1,98	12,87±5,42
	<i>I</i>	9,92±1,75	5,74±1,8	4,72±1,65	3,71±0,73*	4,67±2,5
IV	<i>S</i>	20,32±5,57	12,82±3,41	22,55±3,15	18,31±2,61	21,20±5,9
	<i>I</i>	13,02±2,58	6,43±1,47	13,12±3,50	10,77±1,83	10,46±3,89

П р и м е ч а н и е. *S* — светосумма, *I* — максимальная светимость. Здесь и в табл. 3 статистическая значимость различий: * — показателя 1-х суток по сравнению с показателем до операции, ** — показателей 7-х, 14, 20-х суток по сравнению с показателем 1-х суток при $p < 0,05$.

Т а б л и ц а 3
Средние значения МСМ в моче до и в различные сроки после литотрипсии

Группа	До операции	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	20-е сутки
I	1,32±0,12	0,96±0,11*	1,41±0,21**	1,09±0,14	0,86±0,21
II	1,09±0,15	1,21±0,19	0,72±0,12	0,32±0,06	0,78±0,27
III	1,19±0,20	1,46±0,27	1,88±0,50	1,44±0,31	0,88
IV	1,25±0,24	0,87±0,14	1,03±0,22	1,02±0,18	0,84±0,13

состояние пациента. Дисциркуляторные сдвиги в любом органе способствуют локальной активации перекисного окисления липидов, что влечет за собой расход биоантиоксидантов, приводит к снижению способности регулировать липопероксидацию и поддерживает тканевую альтерацию [12, 13]. Нарушение кровотока в почечной паренхиме при приступах почечной колики происходит вследствие выделения массы вазоактивных медиаторов воспаления и факторов роста, что обуславливает повреждение клеток собирательных трубочек в результате ишемии [14]. Использование ДУВЛ ведет к дисциркуляторным нарушениям в почечной паренхиме вплоть до нарушения ее целостности [15]. Уретеропиелоскопия и РИРХ не повреждают почечной ткани в отличие от ПНЛ, интраоперационное ретроградное заполнение чашечно-лоханочной системы жидкостью и повышение внутрипросветного давления приводят к дисциркуляторным изменениям в почечной паренхиме. Известно, что оксалатиндуцированный оксидативный стресс обуславливает появление изменений в клетках эпителия почечных трубочек и способствует образованию кристаллов оксалата [16]. Использование антиоксидантов, таких, например, как витамин Е, приводит к исходным показателям СРО, снижению гипероксалурии и снижению образования оксалатов кальция в почечных трубочках [17]. С учетом выявленных нарушений в клетках почечных трубочек при кальциево-оксалатном уролитиазе как основном типе конкрементов мочевой системы появилось предположение об использовании АФК в качестве маркера клеточного нарушения при литотрипсии. Известны работы, указывающие на снижение антиоксидантной активности при ДУВЛ [18, 19], однако определение данных показателей при других видах литотрипсии и активное использование АФК в диагностических целях ранее не применялись.

Выводы

1. Определение уровня АФК в моче может стать перспективным показателем в определении степени альтерации мочевой системы и сроков повторных литотрипсий.
2. Уровень АФК в моче после КЛТ, ДУВЛ и комбинации ДУВЛ и КЛТ приближается к исходным показателям на 7-е сутки, а после ПНЛ — на 14-е, что патогенетически обосновывает сроки повторных оперативных вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V. Epidemiology urolithiasis in different regions of Russia according of Official Statistics. Saratovskii scientific medical journal. 2011;7:120. Russian (Аполихин О.В., Сивков А.В., Солнцева Т.В. Эпидемиология МКБ в различных регионах РФ по данным официальной статистики. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011; 7:120).
2. Preminger G.M., Tiselius H.G., Assimos D.G., Alken P., Buck A.C., Gallucci M., Knoll T., Lingeman J.E., Nakada S.Y., Pearle M.S., Sarica K., Türk C., Wolf J.S. Jr; American Urological Association Education and Research, Inc; European Association of Urology. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. Eur. Urol. 2007; 52(6):1610–1631.
3. Albanis S., Ather H.M., Papatsoris A.G., Masood J., Staios D., Sheikh

- T., Akhtar S., Buchholz N. Inversion, hydration and diuresis during extracorporeal shock wave lithotripsy: does it improve the stone-free rare for lower pole stone clearance? Urol. Int. 2009;83:211–216.
4. Turk C.K., Knoll T., Petrik A. et al. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology. 2015; 81 p.
5. Christian B., Noor B. Shock wave lithotripsy for Renal and Ureteric stones. Eur. Urol. Suppl. 2011; 10 (5): 423–432.
6. Farkhutdinov R.R., Tevdoradze S.I. Methods of assessing the antioxidant activity of biologically active substances of therapeutic and preventive appointments. Collection of reports of scientific-practical seminar. M., 2005: 147–154. Russian (Фархутдинов Р.Р., Тевдорадзе С.И. Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: Сборник докладов научно-практ. семинара. М., 2005: 147–154).
7. Danilova L.A. Handbook of laboratory methods Danilova L.A. edition. Spb.: Piter. 2003; 136 p. Russian (Справочник по лабораторным методам исследования. Под ред. проф. Л.А. Даниловой. СПб.: Питер, 2003; 136 с.).
8. Obolenskiy S.V., Malakhova M.Ia. Laboratory diagnosis of intoxication in intensive care practice. St. Petersburg: Publishing Medical Academy of Postgraduate Education. 1993; 16 p. Russian (Оболенский С.В., Малахова М.Я. Лабораторная диагностика интоксикаций в практике интенсивной терапии. Санкт-Петербург: издательство МАПО. 1993; 16 с.).
9. Lutskiy M.A. Oxidative stress in the pathogenesis of stroke. Almanac of clinical medicine. 2005; 8(3):13–15. Russian (Луцкий М.А. Окислительный стресс в патогенезе инсульта. Альманах клинической медицины. 2005; 8(3): 13–15).
10. Eleeva M.A.-K. The condition of prooxidant blood system and medium mass molecules level in the patients under insult. Bulletin of new medical technologies. 2013; 7(1):92–93. Russian (Елеева М.А.-К. Состояние прооксидантной системы крови и уровень молекул средней массы у больных с инсультом. Вестник новых медицинских технологий. 2013; 7(1): 92–93).
11. Adanur S., Ziypak T., Yapanoglu T., Polat O. What should be the ideal time interval between repeated extracorporeal shock wave lithotripsy sessions for renal stone treatment? Urolithiasis. 2014;42(5):471.
12. Baimatov V.N., Farkhutdinov R.R., Bagautdinov A.M. Chemiluminescent methods of investigation of free radical oxidation in agriculture, veterinary medicine and animal husbandry. Ufa: Public health of Bashkortostan. 2009; 104 p. Russian (Байматов В.Н., Фархутдинов Р.Р., Багаутдинов А.М. Хемилиминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в сельском хозяйстве, ветеринарной медицине и животноводстве. Уфа: Здравоохран. Башкортостана; 2009; 104 с.).
13. Vladimirov Y.A., Proskurnina E.V. Lectures on Medical Biophysics: a training manual. Moscow: MSU. 2007; 431 p. Russian (Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В. Лекции по медицинской биофизике: учебное пособие М.: МГУ. 2007; 431 с.).
14. Avdoshin V.P., Andriukhin M.I., Ol'shanskaia E.V. et al. Dopplerographic and radiothermometric evaluation of the impact of the magnetic and laser radiation on renal blood flow in patients with urolithiasis. Laser medicine. 2007;11(4):19–22. Russian (Авдошин В.П., Андриухин М.И., Ольшанская Е.В. и др. Допплерографическая и радиотермометрическая оценка воздействия магнитолазерного излучения на почечный кровоток у больных с мочекаменной болезнью. Лазерная медицина. 2007;11(4):19–22).
15. Adanur S. et al. What should be ideal time interval between repeated extracorporeal shock wave lithotripsy session for renal stone treatment? Urolithiasis. 2014; 42(5): 471.
16. Thamilselvan V., Menon M., Thamilselvan S. Oxalate-induced activation of PKC- α and - δ regulates NADPH oxidase-mediated oxidative injury in renal tubular epithelial cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2009;297(5):1399–1410.
17. Thamilselvan S., Menon M. Vitamin E therapy prevents hyperoxaluria-induced calcium oxalate crystal deposition in the kidney by improving renal tissue antioxidant status. BJU Int. 2005; 96(1):117–126.
18. Auprich M.A., Zitta S., Koschorur G.A. et al. Effects of renal function, lipid peroxidation and antioxidant system caused by extracorporeal

shock wave lithotripsy of kidney stones. Eur Urol. 2003; 1(2 Suppl.):11.

19. *Mohamad Al-Ali B., Pummer K., Auprich M.* Biological effects of extracorporeal shock wave lithotripsy. Eur Urol. 2009; 8(8 Suppl.): 686.

Поступила 01.06.16

Принята в печать 08.11.16

Received 01.06.16

Accepted 08.11.16

Сведения об авторах:

Кутлуев М.М. — к.м.н., врач-уролог отделения урологии многопрофильного медицинского центра ООО «Медсервис»; e-mail: marrat@rambler.ru

Пулин И.Л. — заведующий отделением урологии многопрофильного медицинского центра ООО «Медсервис»; e-mail: ivan.pulin@mail.ru

Ряхов А.Я. — врач-уролог отделения урологии многопрофильного медицинского центра ООО «Медсервис», г. Салават; e-mail: snosdlt@yandex.ru

Мочалов К.С. — к.б.н., старший научный сотрудник ЦНИЛ Башкирского Государственного медицинского университета; e-mail: kostja.mochalov@yandex.ru

Фархутдинов Р.Р. — д.м.н., профессор, заведующий ЦНИЛ Башкирского Государственного медицинского университета; e-mail: farkhutdinov@mail.ru

А. О. Васильев¹, А. В. Говоров¹, И. А. Рева¹, М. Г. Шнейдерман², В. А. Пушкарев³, Д. Ю. Пушкарь¹

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПУТЕМ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИКУ НОВЫХ МОДЕЛЕЙ УРОЛОГИЧЕСКОГО КАТЕТЕРА

¹ Кафедра урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова;

² Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова, Москва;

³ Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа

Автор для связи: А. О. Васильев — к.м.н., ассистент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова; e-mail: alexvasilyev@me.com

Актуальность и цели: проведена оценка первичных результатов внедрения в клиническую практику двух новых моделей уретрального катетера. С точки зрения целесообразности применения была оценена эффективность использования новых моделей уретрального катетера для профилактики и лечения послеоперационных осложнений после радикальной простатэктомии, а также в ходе лечения основных патологических состояний, сопровождающихся инфекционно-воспалительными осложнениями.

Материалы и методы: в исследование были включены 25 пациентов (основная группа), у которых по завершении радикальной простатэктомии (первая подгруппа) или трансуретральной резекции мочевого пузыря/предстательной железы (вторая подгруппа) мочевого пузыря был дренирован специально разработанным уретральным катетером, позволяющим проводить контролируемое наполнение дополнительного баллона, располагающегося в области сформированного везикоуретрального анастомоза (первая подгруппа), и уретральным катетером, предусматривающим возможность орошения мочеиспускательного канала лекарственными препаратами (вторая подгруппа). В контрольной группе (n=22) мочевого пузыря после операции был дренирован стандартным двух- или трехходовым катетером Фолея № 18–22 Ch.

Результаты: ни в одной из групп не было отмечено непереносимости новой модели уретрального катетера. Средний период нахождения уретрального катетера в основной и контрольной группах, равно как и частота развития дизурии, практически не различались. После удаления уретрального катетера у всех пациентов основной и контрольной групп восстановлено самостоятельное мочеиспускание.

Выводы: полученные предварительные данные показали хорошую переносимость новых моделей уретрального катетера. Оценка отдаленной эффективности займет дополнительное время и потребует включения в исследование большего числа больных.

К л ю ч е в ы е с л о в а: уретральный катетер, новая модель, радикальная простатэктомия, везикоуретральный анастомоз, катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Васильев А.О., Говоров А.В., Рева И.А., Шнейдерман М.Г., Пушкарев В.А., Пушкарь Д.Ю. Альтернативные подходы к профилактике и лечению послеоперационных осложнений путем внедрения в практику новых моделей урологического катетера. Урология. 2016;6:5–10

Введение. Обструктивный тип мочеиспускания в послеоперационном периоде радикальной простатэктомии является ведущим симптомом стеноза везикоуретрального анастомоза (ВУА). Помимо отрицательного влияния на здоровье пациента данное послеоперационное осложнение также является выраженным дезадаптирующим фактором, значительно снижающим качество жизни пациента. В большинстве случаев стеноз ВУА проявляется ослаблением струи мочи, частым и болезненным мочеиспусканием, эпизодами острой задержки мочи.

В 2004 г. D. Besarani и соавт. [1] определили стеноз ВУА как узкий циркулярный рубец с точечным отверстием, располагающийся проксимальнее наружного сфинктера уретры. Несмотря на постоянное совершенствование техники наложения анастомоза в ходе радикальной простатэктомии (РПЭ) открытым и лапароскопическим (в том числе

робот-ассистированным) доступом, частота развития послеоперационного стеноза ВУА по-прежнему остается высокой. По мнению Kampanga M. [2], у каждого пятого пациента, перенесшего РПЭ, имеется риск развития стеноза ВУА. Частота развития стеноза ВУА варьируется от 0,7 до 10,6% [3, 4].

Важным моментом, обеспечивающим сохранение высокого качества жизни пациентов после радикальной простатэктомии, является восстановление адекватного мочеиспускания. Единого подхода, направленного на лечение стеноза ВУА, не существует.

Эффективность предложенных методов коррекции разнится и основана лишь на небольших сериях наблюдений [5–7]. Важность стеноза ВУА обусловлена тем, что у ряда пациентов имеется тенденция к рецидивированию стеноза ВУА. В большинстве случаев при развитии стеноза ВУА пациенту может быть предложена эндоскопическая коррекция зоны

ВУА или открытая операция, направленная на реконструкцию ВУА [8, 9].

Уретральный катетер является самым распространенным и востребованным устройством в стационаре. Его применение оправданно как в хирургических отделениях (после перенесенного оперативного лечения), так и в отделениях терапевтического профиля (в случае развития острой задержки мочи, у спинальных больных и т.д.). По мнению Р. Tenke и соавт. [10], до 25% всех госпитализированных пациентов нуждаются по меньшей мере в однократной катетеризации, а спустя 3 дня нахождения уретрального катетера в полости мочевого пузыря в среднем у 10–25% пациентов в моче может быть высеяна бактериальная флора [11].

Катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей (КАИМП) является наиболее распространенной формой инфекции в стационаре и составляет до 40% от всех госпитальных инфекций [11]. Трудно оценить дополнительные расходы, связанные с развитием инфекций мочевыводящих путей (ИМП), на конкретно взятого пациента, однако доказано, что риск развития КАИМП добавляет по крайней мере один день к госпитализации [12].

В течение долгих лет авторами изучались различные варианты уретральных катетеров и материалы, из которых последние были изготовлены; в частности, оценивали влияние покрытия уретрального катетера на частоту бактериурии и симптоматической ИМП [13–15]. Тем не менее доказательств влияния того или иного вида уретрального катетера на частоту бактериальной колонизации и симптоматической ИМП недостаточно [10, 16].

Силикон является самым часто используемым инертным материалом для производства уретральных катетеров. Нанесение на поверхность уретрального катетера тонкого слоя из комбинации золота, палладия и серебра, по мнению ряда авторов, способно уменьшать адгезию бактерий и теоретически снижать частоту симптоматической ИМП [17]. По данным К. Stenzelius и соавт. [18], кратковременная катетеризация (периоперационное дренирование)

мочевого пузыря уретральным катетером с покрытием из благородных металлов обеспечивает снижение частоты ИМП по сравнению с пациентами, которым был установлен стандартный силиконовый катетер.

Согласно D.G. Maki и P.A. Tambyah [17], риск развития КАИМП с каждым днем увеличивается в среднем на 3–7%, а с учетом риска колонизации бактерий в последующем может приводить к развитию вторичной бактериемии. После установки уретрального катетера на его наружной и внутренней поверхностях формируется биопленка, повышающая адгезивную способность микроорганизмов и обуславливающая увеличение колонизации бактерий [19]. Применение антибактериальных препаратов, а также промывание мочевого пузыря и уретрального катетера растворами антисептических средств могут снижать уровень свободно циркулирующих бактерий, а значит, и риск развития КАИМП [20].

Лечение ИМП подразумевает проведение эффективной антибактериальной терапии при условии восстановления нормальной уродинамики и направлено на профилактику уросепсиса и возникновения рецидивов. Исключение составляют КАИМП, в большинстве случаев исчезающие после удаления катетера. Открытым остается вопрос о необходимости антибактериальной терапии пациентов с асимптоматической бактериурией. Большинство урологов считают, что лечение в подобных ситуациях не показано [21].

Поиск альтернативных методов, направленных на лечение пациентов со стенозом ВУА, а также на снижение частоты развития КАИМП, обусловлен высоким числом пациентов с данными патологиями [22]. В ходе нашего исследования была проведена оценка первичных результатов внедрения в клиническую практику двух новых моделей уретрального катетера, разработанных кафедрой урологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова совместно с ФГБУ НЦАГиП им. академика В. И. Кулакова.

Цель исследования. На основании проведенного литературного поиска, а также ретроспективного анализа послеоперационных осложнений, возника-

Т а б л и ц а

Характеристика пациентов

Операция	Количество больных	Средний возраст, годы	Средний срок нахождения катетера, сут	Объем применяемого антисептического раствора, мл/сут	Средний объем экссудата между циклами орошений у 1 пациента, мл/сут
Основная группа					
Первая подгруппа					
Открытая РПЭ	5	61,7	12	—	—
Робот-ассистированная РПЭ	9	58,9	6	—	—
Эндоскопическая зона ВУА	3	58,4	3	—	—
Вторая подгруппа					
ТУР предстательной железы	4	45,3	2,5	60	30
ТУР мочевого пузыря	4	40	2	50	15
Контрольная группа					
Открытая РПЭ	7	60,6	13	—	—
Робот-ассистированная РПЭ	7	55	6	—	—
ТУР предстательной железы	5	46,8	3	—	—
ТУР мочевого пузыря	3	41,1	2	—	—

Примечание. ТУР — трансуретральная резекция.

ющих после РПЭ и других хирургических вмешательств, сопровождающихся формированием ВУА, оценить эффективность внедрения в клиническую практику новых моделей уретрального катетера.

Материалы и методы. В исследование были включены 25 пациентов (основная группа), подписавших информированное согласие и проходивших лечение в клинике урологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова (см. таблицу). В первую подгруппу больных были включены 14 пациентов, перенесших открытую ($n=5$) и робот-ассистированную ($n=9$) РПЭ, а также 3 пациента, которым после ранее перенесенной открытой ($n=2$) и робот-ассистированной ($n=1$) РПЭ выполнена эндоскопическая коррекция зоны ВУА. Всем пациентам по завершении операции мочевого пузыря был дренирован по уретре специально разработанным силиконовым уретральным катетером, предусматривающим возможность контролируемого наполнения дополнительного баллона, располагающегося в области ВУА (рис. 1). В послеоперационном периоде пациентам данной подгруппы проведено дилатирование ВУА: на протяжении всего периода нахождения уретрального катетера в полости мочевого пузыря (см. таблицу) дополнительный баллон наполняли 1,5–2,0 мл жидкости, после чего баллон спускали в зависимости от выраженности субъективных ощущений (в среднем через 4 мин). Процедуру повторяли 2–3 раза в день.

Во вторую подгруппу ($n=8$) вошли пациенты, которым по завершении операции в объеме ТУР мочевого пузыря или предстательной железы мочевого пузыря был дренирован по уретре специально разработанным катетером, предусматривающим возможность орошения слизистой мочеиспускательного канала лекарственными препаратами в послеоперационном периоде (рис. 2). В качестве лекарственного препарата для орошения использовали 0,1%-ный водный раствор хлоргексидина биглюконата, являющийся местным антисептиком с преимущественно бактерицидным действием. Орошение проводилось не реже 2 раз в день (в среднем 3 раза) путем введения 10–20 мл антисептического раствора по специальному рабочему «каналу» уретрального катетера, после чего к рабочему «каналу» подсоединялся мочеприемник, а жидкость выходила через наружное отверстие мочеиспускательного канала в лоток для сбора жидкости. Бактериологический анализ полученного экссудата и мочи (после удаления уретрального катетера) в данном исследовании не проводился.

В контрольной группе ($n=22$) мочевого пузыря после операции был дренирован стандартным двух- или трехходовым катетером Фолея № 18–22 Ch.

Субъективную оценку эффективности новой модели урологического катетера проводили посредством анкетирования с использованием опросника, включившего следующие вопросы:

- переносимость уретрального катетера (1 – хорошая/2 – плохая);
- подтекание мочи мимо катетера (1 – нет/2 – есть);
- ложные позывы (1 – отсутствуют/2 – имеются);
- дизурические явления после удаления катетера (1 – не выражены/2 – выражены).

Для расчетов описательной статистики использована программа Microsoft Excel 2010, с помощью которой проведено объективное сравнение получае-

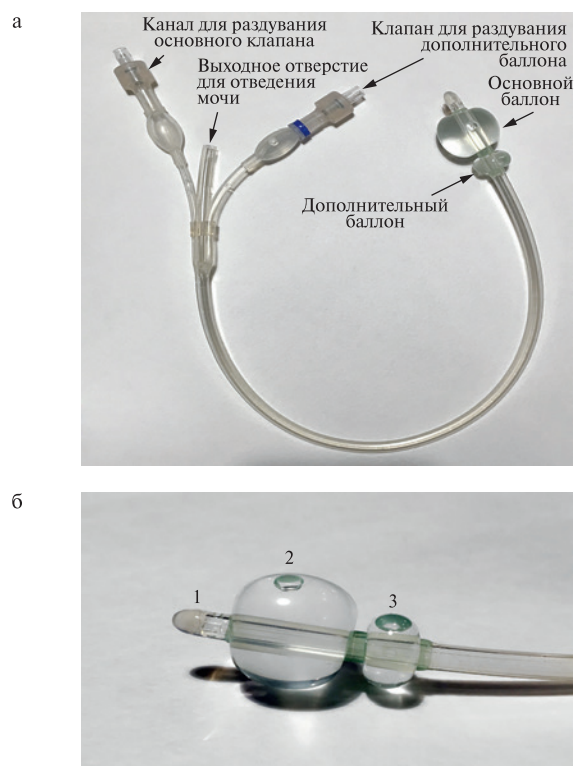


Рис. 1. Общий вид (а) и проксимальная часть (б) новой модели урологического катетера с возможностью контролируемого наполнения дополнительного баллона, располагающегося в области ВУА

1 – рентгеноконтрастный конец урологического катетера; 2 – основной баллон; 3 – дополнительный баллон.

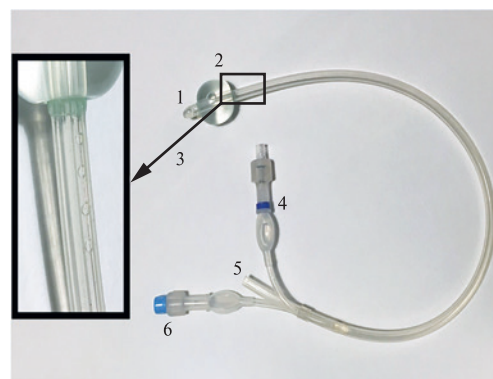


Рис. 2. Новая модель урологического катетера с возможностью контролируемого орошения слизистой мочеиспускательного канала и отведения экссудата

1 – рентгеноконтрастный конец урологического катетера; 2 – баллон катетера; 3 – группа отверстий округлой или полулунной формы; 4 – клапан для раздувания баллона катетера в просвете мочевого пузыря; 5 – выходное отверстие для отведения мочи; 6 – рабочий «канал» для введения антисептических растворов/отведения экссудата.

мых результатов и комплексная оценка достоверности различий в результатах.

Результаты. Анализ результатов использования новой модели урологического катетера показал, что

средний период дренирования мочевого пузыря в основной и контрольной группах практически не различался (см. таблицу, $p > 0,05$). В основной группе больных отмечена хорошая переносимость уретрального катетера, средний суммарный балл при заполнении опросника составил 3,6, в контрольной группе — 5,2 балла. После удаления уретрального катетера в обеих группах восстановлено самостоятельное мочеиспускание; объем остаточной мочи не превышал 20 мл ($p > 0,05$). Частота дизурических явлений (малообъемное мочеиспускание, учащенное мочеиспускание, никтурия и др.) в первые сутки после удаления катетера была выше в контрольной группе (средний суммарный балл составил 6,1, тогда как в основной группе — 4,7 балла, $p > 0,05$).

В позднем послеоперационном периоде (по прошествии 3, 6, 9 и 12 мес) при обследовании пациентов, перенесших РПЭ (первая подгруппа), максимальная скорость мочеиспускания, по данным урофлоуметрии, составила не менее 17 мл/с. Симптомов обструкции ни у одного из пациентов не выявлено.

Данный факт может трактоваться как результат дилатирования зоны ВУА и орошения слизистой уретры. Тем не менее полученные данные предварительные, а разница статистически недостоверна. Оценка эффективности предложенных новых моделей урологического катетера займет дополнительное время и потребует обследования большего числа пациентов.

Обсуждение. В зависимости от степени сужения просвета шейки мочевого пузыря и протяженности рубцового процесса пациентам со стенозом ВУА могут быть выполнены баллонная дилатация, эндоскопическая инцизия «холодным ножом», трансуретральная электрорезекция рубцовой ткани. Выбор метода коррекции стеноза ВУА должен основываться на жалобах, степени выраженности симптомов и индивидуальных анатомических особенностях.

В 2011 г. А. Vanni и соавт. [24] сообщили о выполнении трансуретральной инцизии зоны ВУА «холодным ножом» на 4, 8, 12 или на 3, 6, 9, 12 ч условного циферблата. В каждом случае разрез доходил до появления паравезикальной жировой клетчатки, а просвет шейки мочевого пузыря после инцизии составлял более 26 Fr. В каждом случае рассечение рубцовой ткани сопровождалось инъекцией в зону ВУА 0,3–0,4 мг митомицина С. Эффективность данного метода составила 72%.

Лазерную инцизию гольмиевым лазером стенозированного участка ВУА на 3 и 9 ч условного циферблата с последующей инъекцией в зону анастомоза триамцинолона описали в своем исследовании Е. Eltahawy и соавт. [5]. В 83% случаев не было выявлено признаков рецидива стеноза ВУА. В 2015 г. Н. Öztürk [6] сообщил об эффективном применении плазменной вапоризации в лечении рецидивов стеноза ВУА после баллонной дилатации анастомоза или эндоскопической инцизии анастомоза; при медиане наблюдения 24 мес эффективность составила 89,2%. В качестве альтернативного метода лечения стеноза ВУА была предложена брахитерапия с использованием зерен иридия¹⁹², эффективность которой составила 60% [7].

На сегодняшний день имеются данные об успешном применении различных техник открытой реконструкции анастомоза у пациентов со стенозом или

полной облитерацией ВУА. Однако в большинстве случаев после открытой реконструкции у пациентов развивается тотальное недержание мочи, что в последующем может потребовать имплантации искусственного мочевого сфинктера [25].

К наиболее частым возбудителям ИМП относятся *Escherichia coli*, *Enterococcus species*, *Candida species*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella species*. Среди эндогенных причин, приводящих к развитию КАИ, следует выделить наличие микроорганизмов, расположенных в области меатуса, ануса или влагалища. К экзогенным причинам относят наличие патогенных микроорганизмов на медицинском оборудовании или руках медицинского персонала [26].

В 2012 г. R. Pickard и соавт. [27] были опубликованы данные многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, описавшего частоту развития КАИМП у пациентов ($n=7102$) при использовании латексного уретрального катетера, покрытого серебром (1-я группа), силиконового уретрального катетера, покрытого нитрофураном (2-я группа) и латексного уретрального катетера, покрытого политетрафторэтиленом (3-я группа, контрольная). Показано, что пациенты во всех трех группах не различались по длительности нахождения уретрального катетера. Также не было отмечено различия в эффективности применяемых катетеров, их влияния на риск развития КАИМП и частоту развития симптоматической КАИМП.

Исследуя адгезивную способность *E. coli* при использовании уретральных катетеров, покрытых оксидом серебра и фурацилином, D. Desai и соавт. [28] пришли к выводу, что эффективность их применения достигается лишь в первые 5 дней, а снижение адгезии микроорганизмов к поверхности катетера не приводит к значимому уменьшению числа КАИ. В работе R. Wang и соавт. [29] была изучена эффективность гликонаночастиц серебра. По мнению авторов, при необходимости длительного дренирования мочевого пузыря применение уретрального катетера с замедленным высвобождением серебряных наночастиц, нанесенных на стенку силиконового катетера в 1 или 2 слоя, способно противостоять инкрустации последнего в течение 12 и 45 дней соответственно.

Скорость развития КАИ во многом зависит от времени нахождения уретрального катетера. Так, было показано, что те пациенты, которым уретральный катетер был удален в срок до двух дней, имели более низкий риск развития ИМП по сравнению с теми пациентами, которым катетер был удален в более поздние сроки [30]. Краткосрочное дренирование мочевого пузыря уретральным катетером, импрегнированным оксидом серебра, также снижает скорость развития КАИМП [31]. В случае длительного дренирования мочевого пузыря (или длительной интермиттирующей катетеризации у «лежачих» пациентов) проблема развития КАИМП становится еще более актуальной. Проведенное открытое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование [32] с участием 742 «лежачих» пациентов показало, что использование уретрального катетера с антисептическим покрытием сплава серебра в срок до 30 дней достоверно снижает риск развития КАИМП по сравнению с уретральным катетером без антисептического покрытия.

Заключение. Инфекции мочевыводящих путей являются одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций, затрагивающих 150 млн человек каждый год по всему миру. Сохраняющийся, по мнению ряда авторов, высокий уровень рецидивов и повышение устойчивости к противомикробным препаратам определяют необходимость разработки и внедрения в клиническую практику альтернативных стратегий лечения и профилактики КАИМП.

На сегодняшний день в клинической практике не существует достаточного числа методов профилактики и лечения функциональных осложнений РПЭ [33]. Данная задача может быть решена путем применения новой модели уретрального катетера, препятствующего развитию сужения ВУА в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших РПЭ, а также в процессе лечения пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу рака или аденомы предстательной железы, сопровождавшееся формированием ВУА.

Предварительные результаты оценки эффективности использования новых моделей уретральных катетеров показали хорошую их переносимость.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, соглашение № 16-15-00233.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Besarani D., Amoroso P., Kirby R. Bladder neck contracture after radical retropubic prostatectomy. 2004;94:1245–1247.
2. Kampanga M., Dahmani F., Hakami F. Stenosis of the vesico-urethral anastomosis. Our experience with 114 radical prostatectomies. Prog. Urol. 1994;4(5):683–687.
3. Augustin H., Pummer K., Daghofer F. Patient self-reporting questionnaire on urological morbidity and bother after radical retropubic prostatectomy. Eur. Urol. 2002;42(2):112–117.
4. Wang R., Wood D.P. Jr., Hollenbeck B.K. Risk factors and quality of life for post-prostatectomy vesicourethral anastomotic stenosis. Urology. 2012;79(2):449–457.
5. Eltahawy E., Gur U., Virasoro R. Management of recurrent anastomotic stenosis following radical prostatectomy using holmium laser and steroid injection. BJU Int. 2008;102(7):796–798.
6. Öztürk H. Treatment of recurrent vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy using plasma-button vaporization. Scand J Urol. 2015;19:1–6.
7. Kröppfl D., Olschewski T., Seegenschmiedt M.H. Endourethral brachytherapy for the prevention of recurrent strictures following internal urethrotomy. Urologe A. 2004;43(10):1254–1261.
8. Kochakarn W., Ratana-Olarn K., Viseshsindh V. Vesicourethral strictures after radical prostatectomy: review of treatment and outcome. J Med Assoc Thai. 2002;85(1):63–66.
9. Coburn M. Posterior urethral complications of radical prostatectomy. Can Urol Assoc J. 2013;7(9–10):192–194.
10. Tenke P., Riedl C.R., Jones G.L. Bacterial biofilm formation on urologic devices and heparin coating as preventive strategy. Int. J. Antimicrob. Agents. 2004;23(1):67–74.
11. Stenzelius K., Laszlo L., Madeja M., Pessah-Rasmussen H., Grabe M. Catheter-associated urinary tract infections and other infections in patients hospitalized for acute stroke: A prospective cohort study of two different silicone catheters. Scand. J. Urol. 2016;21:1–6.
12. Tambyah P.A., Knasinski V., Maki D.G. The direct costs of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in the era of managed care. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2002;23:27–31.
13. Lederer J.W., Jarvis W.R., Thomas L., Ritter J. Multicenter cohort study to assess the impact of a silver-alloy and hydrogel-coated urinary catheter on symptomatic catheter-associated urinary tract infections. J. Wound Ostomy Continence Nurs. 2014;41:473–480.
14. Rupp M.E., Fitzgerald T., Marion N., Helget V., Puumala S.,

Anderson J.R. Effect of silver-coated urinary catheters: efficacy, cost-effectiveness, and antimicrobial resistance. Am. J. Infect. Control. 2004;32:445–450.

15. Saint S., Veenstra D.L., Sullivan S.D., Chenoweth C., Fendrick A.M. The potential clinical and economic benefits of silver alloy urinary catheters in preventing urinary tract infection. Arch. Intern. Med. 2000;160:2670–2675.
16. Lam T.B., Omar M.I., Fisher E., Gillies K., MacLennan S. Types of indwelling urethral catheters for short-term catheterisation in hospitalised adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2014;9:CD004013.
17. Maki D.G., Tambyah P.A. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. Emerg. Infect. Dis. 2001;7:342–347.
18. Stenzelius K., Persson S., Olsson U.B., Stjerneblad M. Noble metal alloy-coated latex versus silicone Foley catheter in short-term catheterization: a randomized controlled study. Scand. J. Urol. Nephrol. 2011;45:258–264.
19. Gould C.V., Umscheid C.A., Acgarwal R.K., Kuntz G., Pegues D.A. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. Control Hosp. Epidemiol. 2010;31(4):319–326.
20. Van der Wall E., Verkoooyen R.P., Minfjes-de Groot J., Oostinga J., Van Dijk A., Hustinx W.N., Verbrugh H.A. Prophylactic ciprofloxacin for catheter-associated urinary-tract infection. Lancet. 1992;339:946–951.
21. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R. Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis. 2005;40(5):643–654.
22. Vasilyev A.O., Govorov A.V., Sneiderman M.G., Pushkar D.Y. Initial evaluation of the use of a new model of urinary catheter in patients undergoing radical prostatectomy. Quality-Innovation-Education. Scientific-practical conference «robotic technologies in medicine». 2016;14–19. Russian (Васильев А.О., Говоров А.В., Шнейдерман М.Г., Пушкарь Д.Ю. Первичная оценка результатов использования новой модели урологического катетера у больных, перенесших радикальную простатэктомию. Качество–Инновации–Образование. Научно-практическая конференция “Роботические технологии в медицине”. 2016;14–19).
23. Kochakarn W., Ratana-Olarn K., Viseshsindh V. Vesicourethral strictures after radical prostatectomy: review of treatment and outcome. J. Med. Assoc. Thai. 2002;85(1):63–66.
24. Vanni A.J., Zinman L.N., Buckley J.C. Radial urethrotomy and intralesional mitomycin C for the management of recurrent bladder neck contractures. J. Urol. 2011;186(1):156–160.
25. Nikolavsky D., Blakely S.A., Hadley D.A. Open reconstruction of recurrent vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. Int. Urol. Nephrol. 2014;46(11):2147–2152.
26. Mladenović J., Veljović M., Udovičić I., Lazić S., Segrt Z., Ristić P., Suljagić V. Catheter-associated urinary tract infection in a surgical intensive care unit. Vojnosanit Pregl. 2015;72(10):883–888.
27. Pickard R., Lam T., MacLennan G., Starr K., Kilonzo M., McPherson G., Gillies K., McDonald A., Walton K., Buckley B., Glazener C., Boachie C., Burr J., Norrie J., Vale L., Grant A., N'Dow J.K. Antimicrobial catheters for reduction of symptomatic urinary tract infection in adults requiring short-term catheterisation in hospital: a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2012;1(9857):1927–1935.
28. Desai D.G., Liao K.S., Cevallos M.E. Silver or nitrofurazone impregnation of urinary catheters has a minimal effect on uropathogen adherence. J. Urol. 2010;184(6):2565–2571.
29. Wang R., Neoh K.G., Kang E.T., Tambyah P.A., Chiong E. Antifouling coating with controllable and sustained silver release for long-term inhibition of infection and encrustation in urinary catheters. J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater. 2015;103(3):519–528.
30. Wald H., Ma A., Bratzler D., Kramer A. Indwelling urinary catheter use in the postoperative period: analysis of the National Surgical Infection Prevention Project Data. Arch. Surg. 2008;143:551–557.
31. Trautner B. Management of catheter-associated urinary tract infection (CAUTI). NIH Public Access (PA). 2010;23:76–82.
32. Bonfill X., Rigau D., Jáuregui-Abrisqueta M.L., Barrera Chacón J.M., de la Barrera S.S., Alemán-Sánchez C.M., Bea-Muñoz M., Moraleda Pérez S., Borau Duran A., Espinosa Quiros J.R., Ledesma Romano L., Fuertes M.E., Araya I., Martínez-Zapata M.J. A randomized

controlled trial to assess the efficacy and cost-effectiveness of urinary catheters with silver alloy coating in spinal cord injured patients: trial protocol. BMC Urol. 2013;30:13–38.

33. Rewa I.A., Zhivov A.V., Okishev A.V., Diakov V.V., Bernikov A.N., Bormotin A.V., Pushkar D.Y. Vesicoureteral stenosis and urinary incontinence after radical prostatectomy: relationship and impact on quality of life of patients before and after endoscopic correction. Urologia. 2016;5:32–40. Russian (Рева И.В., Живов А.В., Окишев А.В., Дьяков В.В., Берников А.Н., Бормотин А.В., Пушкар Д.Ю. Стеноз везикоуретрального анастомоза и недержание мочи после радикальной простатэктомии: взаимосвязь и влияние на качество жизни до и после эндоскопической коррекции. Урология. 2016;5:32–40).

Поступила 01.11.16

Принята в печать 08.11.16

Received 01.11.16

Accepted 08.11.16

Сведения об авторах:

Васильев А.О. — к.м.н., ассистент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: alexvasilyev@me.com

Говоров А.В. — к.м.н., доцент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: dr.govorov@gmail.com

Рева И.А. — врач-уролог отделения урологии Клинического медицинского центра МГМСУ им. А.И. Евдокимова; e-mail: rewa-igor@gambler.ru

Шнейдерман М.Г. — к.м.н., акушер-гинеколог, врач гинекологического отделения восстановительного лечения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации; e-mail: innamike@lmi.net

Пушкарёв В.А. — д.м.н., заведующий 8-м хирургическим отделением Республиканского клинического онкологического диспансера, заслуженный врач Республики Башкортостан и Российской Федерации; e-mail: lescha-pushkaryov@mail.ru

Пушкар Д.Ю. — чл.-корр., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: pushkardm@mail.ru



Уро-Ваксом®

капсулы 6 мг



**Эффективная иммунотерапия
инфекций мочевых путей¹**

**На 93% снижает количество
обострений рецидивирующей ИМП¹**

П N011541/01 от 06.10.2011²

1. Лоран О. Б. и соавт. Рациональная терапия рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. Результаты проспективной наблюдательной программы по оценке эффективности и безопасности применения препаратов Цефалор® Солютаб® и Уро-Ваксом® у пациенток с рецидивирующими неосложненными инфекциями нижних мочевых путей (FLORA). Урология, 2015, №4.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Уро-Ваксом (П N011541/01-061011).
С инструкцией можно ознакомиться на сайте ГРЛС: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=4680&t

Информация для специалистов здравоохранения с распространением на специализированных мероприятиях

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56. Факс +7 (495) 737-07-50.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

реклама

UXX2016.0005/RU/Kash

ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ: СВЯЗЬ С ПАРАМЕТРАМИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА У МОЛОДЫХ МУЖЧИН

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр» Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск; ² Красноярский центр репродуктивной медицины, г. Красноярск; ³ Медицинский центр «Эргин», г. Кемерово

Автор для связи: Л. В. Осадчук — д.б.н., профессор, вед. научн. сотр. отдела генетики человека; e-mail: losadch@bionet.nsc.ru

Цель исследования: нарушение целостности ДНК в сперматозоидах является важным фактором, снижающим фертильность мужчины. Цель настоящей работы состояла в изучении фрагментации ДНК сперматозоидов у когорты молодых мужчин-добровольцев ($n=111$; возраст — $21,0 \pm 0,2$ года) из общей популяции и установлении связи между уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов с функциональными показателями сперматогенеза.

Материалы и методы: определение индекса фрагментации ДНК (ИФД) сперматозоидов проводилось методом SCSA (sperm chromatin structure assay) с использованием проточной цитометрии параметры сперматогенеза (концентрация, морфология и подвижность сперматозоидов) оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2010).

Результаты и выводы: в исследуемой когорте мужчин 79,0% имели нормальные показатели ИФД ($\text{ИФД} < 15\%$), 12,4% — пограничные ($15\% \leq \text{ИФД} < 27\%$) и 8,6% — высокие ($\text{ИФД} \geq 27\%$). У группы лиц с нарушениями сперматогенеза наблюдались повышенные значения ИФД ($14,53 \pm 1,43\%$) по сравнению с группой мужчин с нормальными параметрами сперматогенеза ($8,88 \pm 0,77\%$, $p < 0,05$). Выявлена статистически значимая отрицательная взаимосвязь между значением ИФД и концентрацией сперматозоидов в эякуляте ($r = -0,21$, $p < 0,05$), долей подвижных ($r = -0,41$, $p < 0,05$) и морфологически нормальных сперматозоидов ($r = -0,34$, $p < 0,05$). Анализ фрагментации ДНК сперматозоидов методом SCSA может быть использован в эпидемиологических исследованиях мужской фертильности.

К л ю ч е в ы е с л о в а: фрагментация ДНК сперматозоидов, концентрация, подвижность, морфология сперматозоидов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Осадчук Л.В., Татару Д.А., Кузнецова Н.Н., Клещев М.А., Маркова Е.В., Светлаков А.В. Фрагментация ДНК сперматозоидов: связь с параметрами сперматогенеза у молодых мужчин. Урология. 2016;6:118–123

Введение. Проблема бесплодия и субфертильности в условиях стагнации численности населения является важнейшей медико-биологической проблемой. В 1990-х гг., когда Россия вступила в период длительной депопуляции, убыль населения за 1995–2008 гг. составила около 6 млн человек, причем главной причиной убыли стала сверхнизкая рождаемость [1]. В настоящее время в России наблюдается устойчивая тенденция к постепенному повышению рождаемости, но опасение вызывает рост числа супружеских пар репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, которых насчитывается в настоящее время 15–17%, причем в структуре бесплодия до 45% приходится на долю женщин и 40% — мужчин [1]. В промышленно развитых странах, включая Россию, растет количество мужчин репродуктивного возраста с различными нарушениями репродуктивной функции, что нашло отражение в референтных значениях показателей сперматогенеза, предлагаемых ВОЗ. Если в 1921 г. нормальной концентрацией сперматозоидов в эякуляте считалась 100 млн/мл, пограничной — 60 млн/мл, то через 30 лет этот показатель снизился до 40 млн/мл. В 1992 г. нижней границей нормальной концентрации сперматозоидов ВОЗ предлагала считать 20 млн/мл, а в 2010 г. показатель нормы упал до 15 млн/мл [2].

Генетические факторы вносят вклад в нарушение репродуктивной функции у мужчин и могут быть

причиной мужского бесплодия в 10–15% случаев [3]. За последние годы накоплены данные о том, что нарушения в организации генетического материала и структуры хроматина сперматозоидов негативно отражаются на мужской фертильности, способности выносить ребенка и на здоровье потомства. Установлено, что повышенный уровень фрагментации ДНК в сперматозоидах ассоциирован с бесплодием, пониженным уровнем оплодотворения, невынашиванием беременности в супружеской паре [4, 5]. Целостность ДНК в сперматозоидах может нарушаться в результате сбоя дифференцировки мужских гамет при переходе от нуклеосомной организации хроматина к протаминовой, что ведет к нерепарированным разрывам ДНК в сперматозоидах [6]. Фрагментация ДНК в дифференцирующихся половых клетках семенников может быть следствием незавершенного процесса апоптоза [6–8]. Еще один возможный механизм нарушения целостности ДНК в сперматозоидах обусловлен оксидативным стрессом, вызываемым избыточной продукцией свободных радикалов. Многие авторы рассматривают оксидативный стресс как главный механизм, приводящий к появлению в эякуляте сперматозоидов с фрагментированной ДНК [6–10].

Растущая в последние десятилетия частота мужского бесплодия и субфертильности предполагает, что факторы окружающей среды могут вносить

существенный вклад в регуляцию фертильности. Повышенный уровень радиации, загрязнение окружающей среды, а также особенности индивидуального образа жизни служат наиболее вероятной причиной снижения мужской фертильности [10–13]. На сегодняшний день установлено негативное влияние курения, избыточного потребления алкоголя, ожирения, малоподвижности, андрологических заболеваний на сперматогенез и целостность хроматина в сперматозоидах [11–15].

Подавляющее большинство исследований целостности ДНК сперматозоидов проводятся на мужчинах с известным репродуктивным статусом, как правило пациентах репродуктивных центров, страдающих бесплодием, или на донорах сперматозоидов. Популяционных исследований фрагментации ДНК сперматозоидов как возможного индикатора потенциальной фертильности популяции опубликовано незначительное количество [16–19]. Популяционный анализ уровня фрагментации ДНК в сперматозоидах у молодого населения Сибирского региона России не проводился, и представлялось важным охарактеризовать величину и вариабельность этого показателя у мужчин общей популяции, испытывающей влияние разнообразного спектра демографических и средовых факторов. Цель настоящего исследования состояла в оценке уровня фрагментации ДНК сперматозоидов у когорты молодых мужчин из общей популяции и выявлении связи с функциональными показателями сперматогенеза (концентрацией, подвижностью и морфологией сперматозоидов в эякуляте).

Материалы и методы. Формирование выборки мужчин проводилось на основании единых критериев включения: подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании, возраст 18–35 лет, постоянное проживание (не менее 5 лет) в данной местности, отсутствие на момент исследования любых заболеваний в стадии обострения, воздержание от половых контактов и употребления алкоголя в течение 2–3 сут. Выборка мужчин состояла из 111 добровольцев активного репродуктивного возраста (средний возраст – $21,0 \pm 0,2$ года), привлеченных к обследованию по объявлению и в результате прочитанных лекций по репродуктивному здоровью. Основную часть выборки составляли мужчины европеоидной этнической принадлежности (97%), которые на момент обследования являлись студентами высших учебных заведений. В исследованной когорте 24,3% мужчин характеризовались избыточной массой тела или ожирением с $ИМТ \geq 25,0$, 77,5% – употребляли алкогольные напитки, 35,1% – курили; 9,9% обследованных состояли в официальном браке, но никто из вошедших в исследование не имел детей.

Обследование включило физикальный осмотр врачом-андрологом, анкетирование, антропометрию, получение эякулята. Анонимное анкетирование учитывало национальность, особенности сексуальной жизни мужчины, профессиональные вредности, семейное положение. В исследовании эякулята, проведенное в соответствии с рекомендациями ВОЗ [2], входило измерение объема, концентрации, доли подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов (по строгим критериям Крюгера) и определение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов.

Концентрацию сперматозоидов в эякуляте подсчитывали в камере Горяева под световым микроскопом при увеличении 400. Долю подвижных сперматозоидов категории А и Б с прогрессивным прямолинейным движением со скоростью более 25 и 2–25 мкм/с соответственно оценивали с помощью спермоанализатора SFA–500–2 («Биола», Россия). Мазки эякулята окрашивали наборами Diff-Quik («Абрис+», Россия). Морфологию первых 200 сперматозоидов анализировали на микроскопе Carl Zeiss (Германия) при увеличении 1000 под иммерсией в соответствии с критериями нормальности [2].

Уровень фрагментации ДНК в сперматозоидах оценивали методом SCSA (sperm chromatin structure assay – анализ хроматиновой структуры сперматозоида), предложенным [20, 21] с небольшой модификацией [22]. Немедленно после получения эякулята аликвоту объемом 300 мкл замораживали и хранили при температуре -40°C , размораживание не допускалось до проведения анализа [23]. Для анализа фрагментации ДНК сперматозоидов образец подвергали быстрому размораживанию, разводили в TNE-буфере (0,01 М Трис, 1 мМ ЭДТА, 0,15 М NaCl, pH – 7,4) до концентрации сперматозоидов 1 млн/мл. К 100 мкл разведенных в буфере сперматозоидов добавляли 200 мкл кислотного буфера (0,1% Тритон-X-100, 0,15 М NaCl, 0,08 н. HCl, pH – 1,2). После инкубации в течение 30 с добавляли 600 мкл красящего раствора, содержавшего 6 мг/л акридинового оранжевого в растворе 0,2 М Na_2HPO_4 , 1 мМ ЭДТА (дисодиум), 0,15 М NaCl, 0,1 М лимонной кислоты (pH – 6,0). Не позднее одного часа проводили подсчет количества сперматозоидов с красной и зеленой флуоресценцией на флуоресцентном цитометре Guava Easy Cyte Mini («Guava», США). Каждый образец оценивался трижды по 5000 клеток каждый раз. Индекс фрагментации ДНК (ИФД) сперматозоидов рассчитывали как долю клеток с красной флуоресценцией (сперматозоиды с фрагментированной ДНК) от общего количества клеток с красной и зеленой флуоресценцией. Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов был определен у 105 испытуемых из 111, поскольку у 6 мужчин наблюдалась тяжелая олигоспермия (концентрация сперматозоидов $<1,5$ млн/мл) или азооспермия, что не позволяет адекватно оценивать уровень фрагментации ДНК сперматозоидов.

Согласно рекомендациям ВОЗ, заключение о потенциальной фертильности мужчины делается преимущественно по трем показателям – концентрации сперматозоидов в эякуляте, их подвижности и морфологии [2]. Нарушение сперматогенеза характеризуется снижением концентрации сперматозоидов в эякуляте (<15 млн/мл), доли подвижных сперматозоидов ($<40\%$) и доли сперматозоидов с нормальной морфологией ($<4\%$) (одного, попарно или сразу всех). По результатам анализа этих показателей всю когорту мужчин ретроспективно поделили на группы с нормальными показателями сперматогенеза ($n=54$) и с нарушениями сперматогенеза ($n=57$).

Статистическую обработку данных проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа, используя пакет статистических программ Statistica 6.0. В рамках дисперсионного анализа для сравнения групп применяли тест Дункана. Корреляционный

Т а б л и ц а 1

Антропометрические характеристики и показатели сперматогенеза и значения ИФД сперматозоидов у когорты обследованных мужчин

Показатель	Вся когорта мужчин (n=111)	Мужчины с нормальными показателями сперматогенеза (n=54)	Мужчины с нарушениями сперматогенеза (n=57)
ИФД, %	11,62±0,84 (n=105)	8,88±0,77 (n=54)	14,53±1,43*
Возраст, годы	21,0±0,2	21,1±0,3	21,0±0,3
Масса тела, кг	75,6±1,0	76,4±1,3	74,8±1,6
Рост, см	179,0±0,7	180,7±0,8	177,5±1,0
Индекс массы тела, кг/м ²	23,6±0,3	23,4±0,4	23,7±0,4
Объем эякулята, мл	3,6±0,2	3,9±0,3	3,4±0,2
Концентрация сперматозоидов в эякуляте, млн/мл	51,34±3,78	76,49±5,22	27,51±3,07*
Доля подвижных сперматозоидов категории А+В, %	42,3±2,7	66,0±2,1	19,4±2,0*
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией, %	6,52±0,29	8,45±0,33	4,63±0,29*

* Статистическая значимость различий ($p<0,05$) между группами мужчин с нормальными показателями и нарушениями сперматогенеза.

анализ проводили по методу Пирсона. В *таблицах* все исследуемые показатели представлены как средняя арифметическая $\pm$ ошибка средней. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p<0,05$.

Результаты. В *таблице 1* даны значения ИФД сперматозоидов и основные антропометрические и сперматогенные показатели мужчин исследуемой когорты. Средние значения всех показателей сперматогенеза и индекса массы тела для всей группы испытуемых соответствовали норме, а значения ИФД варьировали от 1,89 до 44,98%.

Между группами мужчин с пониженными и нормальными показателями сперматогенеза не наблюдалось достоверных различий по возрасту, росту, массе тела, индексу массы тела и объему эякулята. Группа мужчин с нарушениями сперматогенеза характеризовалась значительным снижением концентрации, подвижности и морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте ($p<0,05$) по сравнению с группой мужчин с нормальными показателями сперматогенеза (*табл. 1*). У мужчин с нарушениями сперматогенеза наблюдалось достоверное повышение ИФД сперматозоидов в 1,6 раза ($p<0,05$) по сравнению с группой с нормальными показателями сперматогенеза (*табл. 1*) и составило в среднем $14,53\pm1,43$.

Данные корреляционного анализа, проведенного на всей когорте исследованных мужчин, указывают

на достоверную взаимосвязь параметров сперматогенеза и уровня фрагментации ДНК сперматозоидов (*табл. 2*). Выявлены статистически значимые ($p<0,05$) отрицательные коэффициенты корреляции между ИФД сперматозоидов и концентрацией ($r=-0,21$), долей подвижных ($r=-0,41$) и морфологически нормальных сперматозоидов ($r=-0,34$). Кроме того, установлена тесная положительная взаимосвязь между основными параметрами спермограммы ($p<0,05$), коэффициент корреляции между концентрацией и долей подвижных сперматозоидов составил 0,80, между концентрацией и долей сперматозоидов с нормальной морфологией — 0,62, а между долей сперматозоидов с нормальной морфологией и подвижностью — 0,70 (*табл. 2*).

Обсуждение. Средние значения ИФД, полученные в нашей работе, сопоставимы с данными, полученными тем же методом SCSA от мужчин с нормальными показателями сперматогенеза — пациентов или доноров репродуктивных центров [24–26]. Например, ИФД сперматозоидов (среднее значение — 8,4%) у доноров с нормальными показателями спермограммы и доказанной фертильностью [26] совпадал со значениями ИФД (8,9%) у мужчин с нормальными показателями сперматогенеза в нашем исследовании. Значения ИФД сперматозоидов, полученные тем же методом SCSA от 277 датских мужчин в возрасте 19–55 лет [16], варьировали от 11,3 до 16,8%, что сопоставимо с нашими

Т а б л и ц а 2

Коэффициенты корреляции между ИФД сперматозоидов и параметрами сперматогенеза у когорты обследованных мужчин

	Концентрация сперматозоидов, млн/мл	Доля подвижных сперматозоидов, %	Доля сперматозоидов с нормальной морфологией, %
ИФД, %	-0,21*	-0,41*	-0,34*
Концентрация сперматозоидов, млн/мл		0,80*	0,62*
Доля подвижных сперматозоидов, %			0,70*

* $p<0,05$.

данными. Среднее значение ИФД сперматозоидов, полученное методом SCSA от 207 мужчин в возрасте 19–40 лет из норвежской популяции, составило 12% [19], что полностью совпадает с нашими данными (11,6%).

Проведенное исследование свидетельствует о том, что у молодых мужчин г. Кемерово пониженные показатели сперматогенеза относительно референтных значений ВОЗ [2] встречаются достаточно часто, так как половина обследованных лиц имели те или иные отклонения от нормальных параметров сперматогенеза. Из-за отсутствия детей у всех обследованных мужчин трудно судить о реальной фертильности, тем не менее высокая доля мужчин с отклонениями от нормальных параметров сперматогенеза, ассоциированная с повышенным уровнем фрагментации сперматозоидов, не может не вызывать опасения в отношении тренда повышения субфертильности среди молодого населения изучаемого региона.

При использовании метода SCSA для оценки фрагментации ДНК сперматозоидов предлагается придерживаться предложенных некоторыми авторами (в основном разработчиками метода) референтных значений нормы ИФД <15%, пограничных значений в интервале $15\% \leq \text{ИФД} < 27\%$ и высоких значений при ИФД $\geq 27\%$ [20, 21, 27]. Такие пороговые значения установлены для ИФД как предиктора способности мужчин к оплодотворению и успешному исходу беременности при естественном оплодотворении или после применения вспомогательных репродуктивных технологий. Согласно данным [20, 21], у обследованных мужчин с ИФД <15% беременность, как правило, заканчивалась успешно, но при ИФД $\geq 27\%$ беременность вообще не наступала и шансы оплодотворения были близки к нулю, что указывает на высокую прогностическую значимость ИФД в отношении диагностики мужского бесплодия. Согласно предлагаемым эмпирическим критериям, в обследуемой когорте нормальные значения ИФД имели 79% мужчин, пограничные – 12,4% и высокие – 8,6%.

Имеющиеся исследования указывают на тот факт, что структурная целостность ДНК в сперматозоидах ассоциирована с параметрами сперматогенеза [9, 10, 27]. Результаты нашего исследования подтверждают тесную взаимосвязь параметров сперматогенеза и уровня фрагментации ДНК сперматозоидов. Применяя метод SCSA для оценки фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов с бесплодием [24], авторы установили, что коэффициенты корреляции между ИФД, концентрацией, подвижностью и морфологией сперматозоидов составили соответственно -0,31, -0,47 и -0,40 ($p < 0,05$), что несколько выше по сравнению с данными, полученными в настоящем исследовании. Коэффициенты корреляции между ИФД и параметрами спермограммы, близкие по значению к нашим, установлены у мужчин с подтвержденной фертильностью [20]. Следует отметить, что, несмотря на вариабельность значений коэффициентов корреляции в разных исследованиях, все они указывают на то, что сперматозоиды мужчин с отклонениями параметров сперматогенеза от нормы имеют повышенные значения уровня фрагментации ДНК. Поскольку основные показатели спермато-

генеза тесно взаимосвязаны, можно предполагать, что в большинстве случаев причиной снижения эффективности сперматогенеза, сопровождающегося повышением ИФД сперматозоидов, может быть действие одного и того же фактора. Увеличение фрагментации ДНК сперматозоидов при нарушениях сперматогенеза у пациентов при некоторых патологических состояниях, обусловленных воспалением, масса незрелых половых клеток и лейкоцитов попадают в эякулят, где служит основным источником свободных радикалов, усиливая процесс фрагментации ДНК в зрелых сперматозоидах [28].

В совокупности имеющиеся в литературе [7, 9, 27] и полученные в данном исследовании факты свидетельствуют о том, что уровень фрагментации ДНК в сперматозоидах является объективным маркером эффективности сперматогенеза. Однако небольшие по величине коэффициенты корреляции между ИФД и параметрами сперматогенеза указывают на то, что уровень фрагментации ДНК в сперматозоидах детерминируется не только параметрами сперматогенеза, но и другими факторами и вследствие этого может служить независимым и дополнительным индикатором качества сперматозоидов. Об этом свидетельствуют данные работы [29], в которой уровень фрагментации ДНК сперматозоидов был значительно выше у мужчин с идиопатическим бесплодием по сравнению с фертильными донорами, причем эти группы не различались по стандартным показателям сперматогенеза. Кроме того, бесплодные пациенты с нарушениями сперматогенеза характеризовались повышенными уровнями повреждений ДНК по сравнению с бесплодными пациентами с нормальными показателями сперматогенеза [24, 25]. Авторы не без основания считают, что анализ фрагментации ДНК сперматозоидов позволяет вскрывать у мужчин с бесплодием отклонения, не выявляемые обычным анализом спермограммы. В практике лечения мужского бесплодия оценка уровня фрагментации ДНК сперматозоидов имеет практическую значимость, так как часто позволяет выявлять причину бесплодия и выбирать адекватную тактику лечения, в том числе с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий [7].

Представляет интерес использовать предложенные референтные значения ИФД сперматозоидов, чтобы оценить их частоты в группах с нормальными и пониженными показателями сперматогенеза у обследованной нами когорты мужчин. У 11,1% мужчин с нормальными показателями сперматогенеза наблюдались пограничные или высокие (9,3 и 1,8% соответственно) значения ИФД и, согласно установленным референтным интервалам, их можно отнести к зоне риска по бесплодию и субфертильности [8, 25]. У 31,4% мужчин с пониженными показателями сперматогенеза наблюдались пограничные или высокие (по 15,7% в обоих случаях) значения ИФД, и они, безусловно, попадают в зону повышенного риска по бесплодию. У остальной части мужчин, несмотря на пониженные показатели спермограммы, выявлены нормальные значения ИФД (<15%), т.е. у них имеются неплохие шансы для достижения беременности. Некоторые авторы [10] считают, что определение целостности ДНК важно только при естественном оплодотворении и оно теряет свою

предсказательную силу при применении вспомогательных репродуктивных технологий, так как даже высокие уровни ИФД не предотвращают беременность при оплодотворении *in vitro*.

Общепринятые функциональные характеристики сперматогенеза, такие как концентрация сперматозоидов в эякуляте, их подвижность и морфологические характеристики (спермограмма), которые служат классическим маркером мужской фертильности, имеют несколько важных ограничений, особенно в отношении оценки потенциальной фертильности популяций человека. Они относительно трудоемки для изучения репродуктивного потенциала популяций, имеют значительную вариабельность и диагностические погрешности. По некоторым оценкам, от 15 до 30% мужчин из бесплодных пар характеризуются, тем не менее, нормальными параметрами спермограммы, что подтверждает ограничение диагностической мощности этого метода [10, 27].

Поиск новых и более эффективных маркеров мужской фертильности привел к пониманию, что целостность ДНК сперматозоидов может являться критическим фактором поддержания высокого репродуктивного потенциала. Так как структурная целостность ДНК жизненно важна для осуществления функции сперматозоида, разработка новых методов по характеристике конденсации и стабильности ДНК сперматозоидов привлекает особое внимание [4, 10]. Накапливающиеся данные о том, что повреждение ДНК сперматозоидов связано с серьезными репродуктивными последствиями [7–9], вызвало значительный интерес к перспективам использования методов оценки целостности ДНК сперматозоидов в эпидемиологических исследованиях мужской фертильности.

Преимущества метода структурного анализа хроматина сперматозоидов (SCSA): быстрая оценка большого количества сперматозоидов, возможность хранить сперматозоиды в замороженном виде и измерять одномоментно много образцов, высокая чувствительность и воспроизводимость результатов, делают его незаменимым в эпидемиологических исследованиях [16–19]. В дополнение к рутинным методам оценки сперматогенеза, которые применяются для популяционной оценки потенциальной мужской фертильности, определение ИФД сперматозоидов методом SCSA в репрезентативных выборках мужчин дает дополнительную прогностическую информацию о репродуктивном потенциале.

Работа выполнена при финансовой поддержке РАН (Комплексная программа сибирского отделения РАН II.2, грант № 0324-2015-0030).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Apolikhin O.I., Moskaleva N.G., Komarova V.A. Contemporary demographic situation and problems of improving the reproductive health of Russian population. *Experimental and Clinical Urology*. 2015; (4): 4–14. Russian (Аполихин О.И., Москалева Н.Г., Комарова В.А. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015. (4): 4–14).
2. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5-th edition. 2010. WHO: Cambridge Univer. Press.
3. Krausz C., Escamilla A.R., Chianese C. Genetics of male infertility: from research to clinic. *Reproduction*. 2015. 150: R159–R174.
4. Bungum M., Bungum L., Giwercman A. Sperm chromatin structure assay (SCSA): a tool in diagnosis and treatment of infertility. *Asian J. Androl*. 2011; 13: 69–75.
5. Robinson L., Gallos I.D., Conner S.J., Rajkhowa M., Miller D., Lewis S., Kirkman-Brown J., Coomarasamy A. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod*. 2012; 27: 2908–2917.
6. Aitken R.J., De Iuliis G.N. On the possible origins of DNA damage in human spermatozoa. *Mol. Hum. Reprod*. 2010; 16: 3–13.
7. Agarwal A., Said T.M. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum. Reprod. Update*. 2003; 9: 331–345.
8. Tamburrino L., Marchiani S., Montoya M., Elia Marino F., Natali I., Cambi M., Forti G., Baldi E., Muratori M. Mechanisms and clinical correlates of sperm DNA damage. *Asian J. Androl*. 2012. 14: 24–31.
9. Erenpreiss J., Spano M., Erenpreiss J., Bungum M., Giwercman A. Sperm chromatin structure and male fertility: biological and clinical aspects. *Asian J. Androl*. 2006. 8: 11–29.
10. Schulte R.T., Ohl D.A., Sigman M., Smith G.D. Sperm DNA damage in male infertility: etiologies, assays, and outcomes. *J. Assist. Reprod. Genet*. 2010; 27: 3–12.
11. La Vignera S., Condorelli R.A., Balercia G., Vicari E., Calogero A.E. Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. *Asian J. Androl*. 2013; 15: 221–225.
12. Sharma R., Biedenharn K.R., Fedor J.M., Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2013. 11: 66.
13. Campbell J.M., Lane M., Owens J.A., Bakos H.W. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. BioMed. Online*. 2015; 31: 593–604.
14. Osadchuk L.V., Erkovich A.A., Tataru D.A., Markova E.V., Svetlakov A.V. 2014. Level of DNA fragmentation in human sperm cells in varicocele and prostatitis. *Urologiia*. 2014; (3): 37–43. Russian (Осадчук Л.В., Еркович А.А., Татару Д.А., Маркова Е.В., Светлаков А.В. Уровень фрагментации ДНК в сперматозоидах человека при варикоцеле и простатите. *Урология*. 2014; (3): 37–43).
15. Andersen J.M., Herning H., Aschim E.L., Hjelmestaeth J., Mala T., Hanevik H.I., Bungum M., Haugen T.B., Witczak O. Body mass index is associated with impaired semen characteristics and reduced levels of Anti-Müllerian hormone across a wide weight range. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0130210.
16. Spano M., Kolstad A.H., Larsen S.B., Cordelli E., Leter G., Giwercman A., Bonde J.P. The applicability of the flow cytometric sperm chromatin structure assay in epidemiological studies. *Hum. Reprod*. 1998; 13: 2495–2505.
17. Selevan S.G., Borkovec L., Slott V.L., Zudov Z., Rubes J., Evenson D.P., Perreault S.D. Semen quality and reproductive health of young Czech men exposed to seasonal air pollution. *Environmental Health Perspectives*. 2000; 108: 887–894.
18. Rubes J., Selevan S.G., Evenson D.P., Zudova D., Vozdova M., Zudova Z., Robbins W.A., Perreault S.D. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Human Reproduction*. 2005; 20: 2776–2783.
19. Rylander L., Wetterstrand B., Haugen T.B., Malm G., Malm J., Bjørsvik C., Henriksen T., Sæther T., Giwercman A. Single semen analysis as a predictor of semen quality: clinical and epidemiological implications. *Asian J. Androl*. 2009; 11: 723–730.
20. Evenson D.P., Jost L.K., Marshall D., Zinaman M.J., Clegg E., Purvis K., de Angelis P., Claussen O.P. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum. Reprod*. 1999; 14: 1039–1049.
21. Evenson D.P. The sperm chromatin structure assay (SCSA) and other sperm DNA fragmentation tests for evaluation of sperm nuclear DNA integrity as related to fertility. *Anim. Reprod. Sci*. 2016; 169: 56–75.
22. Sheina Iu.I., Zaitseva T.A., Makhalova N.A., Novosel'tseva A.V., Markova E.V., Svetlakov A.V. The analysis of sperm DNA

- fragmentation in infertility patients with the help of acridine orange staining. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2012. (5): 74–79. Russian (Шейна И.Ю., Зайцева Т.А., Махалова Н.А., Новосельцева А.В., Маркова Е.В., Светлаков А.В. Анализ фрагментации ДНК в сперматозоидах с помощью окраски акридиновым оранжевым у пациентов с бесплодием. *Проблемы репродукции*. 2012; (5): 74–79).
23. Tataru D.A., Markova E.V., Osadchuk L.V., Sheina E.V., Svetlakov A.V. The optimal conditions of storage of spermatozoa for analysis of DNA fragmentation. *Klin. Lab. Diagn.* 2015; 60 (4): 52–56. Russian (Татару Д.А., Маркова Е.В., Осадчук Л.В., Шейна И.Ю., Светлаков А.В. Оптимальные условия хранения сперматозоидов для анализа фрагментации ДНК. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60 (4): 52–56).
 24. Saleh R.A., Agarwal A., Nada E.A., El-Tonsy M.H., Sharma R.K., Meyer A., Nelson D.R., Thomas A.J. Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. *Fertil. Steril.* 2003; 79, SUPPL. 3: 1597–1605.
 25. Erenpreiss J., Elzanaty S., Giwercman A. Sperm DNA damage in men from infertile couples. *Asian J. Androl.* 2008; 10: 786–790.
 26. Nicopoullos J.D., Gilling-Smith C., Almeida P.A., Homa S., Norman-Taylor J.Q., Ramsay J.W. Sperm DNA fragmentation in subfertile men: the effect on the outcome of intracytoplasmic sperm injection and correlation with sperm variables. *BJU Int.* 2008; 101(12): 1553–1560.
 27. Evgeni E., Charalabopoulos K., Asimakopoulos B. Human sperm DNA fragmentation and its correlation with conventional semen parameters. *J. Reprod. Infertil.* 2014; 15 (1): 2–14.
 28. Alvarez J.G., Sharma R.K., Ollero M., Saleh R.A., Lopez M.C., Thomas A.J., Evenson D.P., Agarwal A. Increased DNA damage in sperm from leukocytospermic semen samples as determined by the sperm chromatin structure assay. *Fertil. Steril.* 2002; 78: 319–329.
 29. Saleh R.A., Agarwal A., Nelson D.R., Nada E.A., El-Tonsy M.H., Alvarez J.G., Thomas A.J.Jr, Sharma R.K. Increased sperm nuclear DNA damage in normozoospermic infertile men: a prospective study. *Fertil. Steril.* 2002; 78: 313–318.

Поступила 04.07.16

Принята в печать 08.11.16

Received 04.07.16

Accepted 08.11.16

Сведения об авторах:

Осадчук Л.В. — д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН; отдел генетики человека; e-mail: losadch@bionet.nsc.ru

Татару Д.А. — биолог-генетик, ООО «Красноярский центр репродуктивной медицины»; e-mail: tataru_dasha@inbox.ru

Кузнецова Н.Н. — к.м.н., директор ООО «Медицинский центр «Эргин»; e-mail: ergin1@dscom.ru

Клещев М.А. — младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН; e-mail: max82cll@bionet.nsc.ru

Маркова Е.В. — к.б.н., зам. директора по науке, руководитель лаборатории генетики ООО «Красноярский центр репродуктивной медицины»; e-mail: markova88@mail.ru

Светлаков А.В. — к.б.н., директор ООО «Красноярский центр репродуктивной медицины»; e-mail: krasivf@kcrm.ru

Отдохни, ургентность не торопит!



- Самый назначаемый препарат для лечения ГМП¹
- Устраняет все симптомы ГМП при оптимальной переносимости²
- Обеспечивает лучшую приверженность к терапии³

1. Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Синовейт Комкон», и действительна по состоянию на апрель 2016 года.

2. Chapple C. R. et al. Int J Clin Pract 2006; 60: 959–966; 3. Wagg A. et al. BJ Urol 2012; 110: 1767–4.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56. Факс +7 (495) 737-07-50.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

ЛС-000687 от 05.07.2010
RUS/05.2016/1/VEZ/KASH/798

реклама

Информация для специалистов здравоохранения

А. С. Самойлов, А. Г. Мартов, П. С. Кызласов, М. В. Забелин, А. А. Кажера

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ У СПОРТСМЕНОВ РАЗНЫМИ МЕТОДАМИ: ОПЕРАЦИИ МАРМАРА И ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО КЛИПИРОВАНИЯ ЯИЧКОВОЙ ВЕНЫ

Кафедра урологии и андрологии ИППО ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России (зав. кафедрой — проф. А.Г. Мартов)

Автор для связи: П. С. Кызласов — к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

Введение: варикоцеле — одно из наиболее распространенных заболеваний среди мужчин и является доказанной причиной мужского бесплодия, которое прямо пропорционально его клинической степени. Целью данного исследования было оценить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения варикоцеле у спортсменов разными методами.

Материалы и методы: были прооперированы 165 спортсменов с варикоцеле. В 1-ю группу вошли 82 пациента, которым была выполнена операция Мармара, во 2-ю — 83 пациента, перенесших лапароскопическое клипирование яичковой вены (эндоскопический аналог открытой операции Иванисевича).

Результаты: частота послеоперационных осложнений в 1-й группе составила 1,2%, во 2-й — 8,4%, частота рецидива через 6 мес после операции — 4,9 и 14,5% соответственно. По результатам исследования отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение показателей спермограммы в обеих группах по сравнению с дооперационными значениями.

Выводы: после операции Мармара длительность пребывания больных в стационаре, сроки послеоперационной реабилитации были меньше, чем у пациентов 2-й группы, кроме того, выполнение операции Мармара при варикоцеле экономически эффективно и оправданно.

К л ю ч е в ы е с л о в а: варикоцеле, варикоцеле у спортсменов, операция Мармара, лапароскопическое клипирование яичковой вены

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Самойлов А.С., Мартов А.Г., Кызласов П.С., Забелин М.В., Кажера А.А. Сравнительная характеристика эффективности хирургического лечения варикоцеле у спортсменов разными методами: операции мармара и лапароскопического клипирования яичковой вены. Урология. 2016;6:44–46

Введение. Варикоцеле до настоящего времени остается интересным и неоднозначно трактуемым урологическим заболеванием, одним из наиболее распространенных заболеваний среди мужчин, частота встречаемости которого колеблется от 2,3 до 30,0% [1, 2]. Варикоцеле является доказанной причиной мужского бесплодия, частота которого прямо пропорционально клинической стадии заболевания [1, 3].

В настоящее время повышенный интерес клиницистов вызывают нарушение функциональной состоятельности яичек, связанное с изменениями в мошонке при варикоцеле, а также чрезвычайная социальная значимость патологии, так как свыше 40% бесплодных браков обусловлены мужским бесплодием, а в 40–80% случаев причиной снижения фертильности служит варикоцеле [2].

Наиболее часто варикоцеле встречается в возрасте 15–30 лет, а также среди спортсменов и работников физического труда. Спортсмены, особенно профессиональные, находятся в зоне риска, так как длительное напряжение мышц брюшной стенки, сопровождающееся увеличением внутрибрюшного давления и затруднением оттока крови в нижнюю полую вену, — один из механических факторов развития варикоцеле [4].

Специфической профилактики и консервативного лечения варикоцеле не существует. Лечение варикоцеле только хирургическое. В мире известно около 120 видов оперативных вмешательств по поводу варикоцеле, однако большинство из них имеет толь-

ко историческое значение в связи с высокой частотой развития рецидивов [5].

Наиболее часто в настоящее время применяются селективные супраингвинальные (лапароскопическое клипирование яичковой вены), субингвинальные (операции Мармара) и эндоваскулярные (флебосклерозирование) оперативные методы лечения варикоцеле, что связано с их безопасностью и эффективностью [5]. Единого мнения о преимуществах той или иной методики не существует, что обуславливает актуальность проведения дальнейших исследований.

Цель работы: оценить непосредственные и отдаленные результаты различных способов хирургического лечения варикоцеле у спортсменов разными методами.

Материалы и методы. С января 2011 по декабрь 2015 г. на базе ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России были прооперированы 165 профессиональных спортсменов (45 баскетболистов, 55 футболистов, 41 хоккеист, 24 легкоатлета) с варикоцеле. С января 2011 по июнь 2013 г. пациентам выполнено лапароскопическое клипирование яичковой вены (эндоскопический аналог операции Иванисевича) — 2-я группа, с июля 2013 по декабрь 2015 г. — операция Мармара — 1-я группа. Показанием к операции стали наличие у спортсменов варикоцеле 1–2-й степеней, подтвержденное положительной пробой Вальсальвы, венозным рефлюксом и увеличением диаметра вен более чем на 0,5 мм при доплерогра-

фическом исследовании сосудов семенных канатиков, наличие патоспермии в спермограмме.

По клинико-лабораторным данным и по возрасту группы больных были однородными: средний возраст пациентов 1-й группы составил 23 (18–28) года, 2-й – 23,5 (18–29) года ($p>0,05$), индекс массы тела – 24 (21–28) и 24,5 (20–29) соответственно ($p>0,05$). У всех пациентов преобладала циклическая физическая нагрузка.

Варикоцеле является доказанной причиной патоспермии, как правило проявляющейся олиго-, терато-, астенозооспермией или сочетанием всех трех вариантов – олигоастенотератозооспермией. В связи с этим при изучении спермограммы учитывали общую концентрацию сперматозоидов в эякуляте (норма >39 млн/эякулят и более), долю патологических форм (индекс фертильности Крюгера ниже 30% расценивали как патологию), подвижность (общая подвижность сперматозоидов учитывали подвижность типа А и А+В; наличие $<32\%$ постепенно движущихся, $<40\%$ подвижных спермиев расценивали как патологию). Оценку спермограммы производили согласно рекомендациям ВОЗ (2010).

Операции выполнены по стандартной методике. Лапароскопическое клипирование яичковой вены проведено под наркозом. Использованы стандартные лапароскопические инструменты и оборудование: видеокамера и монитор, инсуффлятор для введения углекислого газа, игла Вереща, лапароскоп 10 мм (30°), троакары (два 10 мм и один 5 мм), лапароскопические ножницы, лапароскопические диссекторы, клипер для наложения малых клипс (9 мм), игла с ниткой. Троакары располагались: 1-й – на 1 см выше пупка, 2-й – в правой подвздошной области на 3–4 см ниже пупка и латерально, 3-й – на 2–3 см ниже пупка по левой параректальной линии. После мобилизации внутренней семенной вены на протяжении на расстоянии 2,5 см на вену накладывали 2–4 титановые клипсы. Между клипсами осуществляли иссечение вены. Операцию завершали тщательной ревизией, лигированием или клипированием тонких стволов при их наличии.

Операцию Мармара выполняли под местной анестезией лидокаином 1% 20 мл. Хирургический доступ не более 2–3 см в области наружного кольца пахового канала (в месте выхода семенного канатика) с отступом от основания полового члена в 1 см. После рассечения кожных покровов и подкожной жировой клетчатки выделяли семенной канатик и перевязывали его вены. Послойно ушивали рану.

В послеоперационном периоде оценивали частоту интра- и послеоперационных осложнений, длительность пребывания больного в стационаре, сроки реабилитации, изменения в спермограмме, частоту рецидивов. Оценку показателей спермограммы и частоту рецидива заболевания при доплерографическом исследовании проводили через 6 мес после операции.

Во время госпитализации медикаменты, входящие в список запрещенных препаратов для спортсменов, не применялись. В расчет стоимости лечения были включены длительность пребывания больного

в стационаре, стоимость оперативного пособия, стоимость расходного материала.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ для Windows Statistica 6.0 («StatSoft Inc». США). Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (25–75%). С целью выявления значимости различий между показателями сравниваемых групп использовали непараметрические критерии (критерий Вилкоксона, U -критерий Манна–Уитни, критерий χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. У 100 пациентов-спортсменов, которые ни на что не жаловались, варикоцеле было выявлено в ходе профилактического осмотра, 7 пациентов предъявляли жалобы на бесплодный брак более 2 лет, остальные 58 имели клинические проявления: жалобы на периодические боли и дискомфорт в мошонке при физической нагрузке.

Длительность оперативного вмешательства в 1-й группе (операция Мармара) составила 49,6 (30–70) мин, во 2-й (лапароскопическое клипирование яичковой вены) – 98,5 (89–120) мин ($p<0,05$) Интраоперационных осложнений ни в одной из групп зарегистрировано не было.

В послеоперационном периоде в 1-й группе у 1 (1,2%) пациента развилось кровотечение из яичковой вены, потребовавшее ревизии и перевязки сосуда, во 2-й группе у 7 (8,4%) пациентов констатировали развитие водянки левого яичка, ликвидированное консервативной терапией.

После операции Мармара все пациенты выписаны на 1-е сутки после операции (кроме пациента, у которого имелось послеоперационное осложнение, – он выписан на 3-и сутки). После лапароскопического клипирования яичковой вены большинство пациентов выписаны на 3-и сутки после операции ($p<0,05$). Семь пациентов с осложненным течением послеоперационного периода выписаны на 5-е сутки после операции.

Продолжительность периода ограничения физических нагрузок, занятий спортом для пациентов 1-й группы составила 7 дней, 2-й группы – 13 дней ($p<0,05$).

Стоимость пребывания и лечения в стационаре пациентов первой группы с неосложненным течением послеоперационного периода составила 20 100 руб., пациентов 2-й группы – 40 700 руб. ($p<0,05$).

Через 6 мес после операции частота рецидива заболевания в 1-й группе составила 4,9% (4 пациента), во 2-й – 14,5% (12 пациентов; $p<0,05$). Все пациенты были успешно оперированы повторно, была выполнена операция Мармара. По результатам исследования было отмечено статистически значимое ($p<0,05$) улучшение показателей спермограммы в обеих группах пациентов по сравнению с дооперационными значениями, а также показателей пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й (см. таблицу).

Концентрация сперматозоидов до операции Мармара составляла 109 (56–147) млн, до лапароскопического клипирования яичковой вены – 114 (65–150) млн ($p>0,05$), после операции – 157 (98–205) и 127 (83–165) млн соответственно ($p<0,05$

Т а б л и ц а

Показатели морфологии и кинетики сперматозоидов пациентов групп исследования до и после операции

Показатель	До операции		После операции	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Количество пациентов без патологических форм сперматозоидов, %	30	28	75*, **	45*
Количество пациентов без нарушения подвижности сперматозоидов, %	24	28	80*, **	52*

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий: * — по сравнению с дооперационными показателями, ** — по сравнению с первой группой при $p < 0,05$.

по сравнению с 1-й группой). Отмечено статистически значимое увеличение общей подвижности сперматозоидов у пациентов 1-й группы в 2,5 раза по сравнению с исходными показателями. У пациентов 2-й группы подвижность увеличилась в 1,6 раза ($p < 0,05$), доля патологических форм сперматозоидов у пациентов 1-й группы снизилась в 3,3 раза, 2-й группы — в 1,8 ($p < 0,05$).

Выводы

1. Выполнение операции Мармара способствует уменьшению общей частоты послеоперационных осложнений, длительности пребывания больных в стационаре, сроков послеоперационной реабилитации и частоты рецидивов заболевания в послеоперационном периоде по сравнению с лапароскопическим клипированием яичковой вены. Кроме того, после операции Мармара отмечено более продуктивное улучшение показателей спермограммы.
2. Выполнение операции Мармара при варикоцеле экономически эффективно и оправданно.
3. Операция Мармара может быть рекомендована как основной метод лечения варикоцеле у спортсменов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Artyukhin A.A. Fundamentals of vascular andrology. M.: Akademiya, 2008. 222 p. Russian (Артюхин А.А. Фундаментальные основы сосудистой андрологии. М.: Академия, 2008. 222 с.).
2. Clinical guidelines. Urology. Ed. Lopatkin N.A. M.: «Geotar-Media», 2007. 368 p. Russian (Урология. Клинические рекомендации / Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: «Гэотар-Медиа», 2007. 368 с.).

3. Majzoub A., Elbardisi H., Arafa M., Agarwal A., Al Said S., Al Rumaihi K. Does the number of veins ligated during varicocoele surgery influence post-operative semen and hormone results? Andrology. 2016;4(5):939–43. doi: 10.1111/andr.12226.
4. Zampieri N., Dall'Agnola A., Subclinical varicocoele and sports: a longitudinal study. Urology. 2011;77(5):1199–202. doi: 10.1016/j.urology.2010.09.057.
5. Kadyrov Z.A., Mingbolatov F. Sh., Ishonakov Kh.S. The effectiveness of the methods of surgical treatment of varicocoele // In the book: «New methods of diagnosis and treatment in clinical practice». Sbornik nauchnykh rabot nauchno-prakticheskoi konferentsii. M., 2005. Russian (Кадыров З.А., Минголатов Ф. Ш., Ишонаков Х.С. Эффективность методов оперативного лечения варикоцеле // В кн: «Новые методы диагностики и лечения в клинической практике». Сборник научных работ научно-практической конференции. М., 2005).

Поступила 01.10.16

Принята в печать 08.11.16

Received 01.10.16

Accepted 08.11.16

Сведения об авторах:

Самойлов А.С. — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой восстановительной медицины, лечебной физкультуры и спортивной медицины, курортологии и физиотерапии ИПК ФМБА России; e-mail: lafrus@mail.ru

Мартов А.Г. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; e-mail: martovalex@mail.ru

Кызласов П.С. — к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

Забелин М.В. — д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом онкологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; e-mail: maximzabelin@mail.ru

Кажера А.А. — ординатор кафедры урологии и андрологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; e-mail: kazhera@inbox.ru

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ В ОБОСНОВАНИИ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕФРОТУБЕРКУЛЕЗА

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Екатеринбург

Автор для связи: Б. И. Новиков — к.м.н., вед. науч. сотр., рук. Центра внелегочного туберкулеза ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; e-mail: binovikov@mail.ru

Цель: изучить клинико-морфологические варианты нефротуберкулеза в обосновании тактики хирургического лечения.

Материалы и методы: обследованы 107 больных деструктивным (кавернозным и поликавернозным) туберкулезом почек, оперированных в различные фазы активности туберкулезного процесса. Мужчин было 56 (52,3%), женщин — 51 (47,7%). Возраст пациентов варьировался от 23 до 84 лет, средний возраст — 57,6 года. Всем больным проводилось комплексное обследование, включившее рентгенологическое и ультразвуковое исследования (УЗИ), компьютерную томографию (КТ, выборочно), бактериологическое исследование мочи, морфологическое исследование удаленных почек или их резектатов.

Результаты и обсуждение: из 107 больных кавернозным и поликавернозным туберкулезом почек открытые хирургические вмешательства проведены в следующем объеме: органудаляющие (нефрэктомии) — у 86 (80,4%), органосохраняющие (кавернэктомии, резекции почки) — у 21 (19,6%) больных. Микобактерии туберкулеза выявлены методом посева у 68,6% больных с кавернозным и у 76,3% — поликавернозным туберкулезом почки. По результатам патоморфологических исследований представленных препаратов было выделено 3 группы, каждая из которых отличалась особенностями строения стенки каверны: I группа (74 препарата) — стадия активного прогрессирующего нефротуберкулеза; II группа (20 препаратов) — фаза умеренной активности и III группа (13 препаратов) — фаза заживления туберкулезных каверн. Проведенные результаты морфологических исследований позволили обоснованно подойти к выбору тактики хирургического лечения. Установлено, что чем дольше проводится специфическая антибактериальная терапия, тем меньше частота прогрессирования туберкулезного процесса. Однако при изолированном очаге деструкции почки («замкнутой» каверне) проведение адекватного и длительного курса химиотерапии нецелесообразно. Лишь оперативное вмешательство, направленное на удаление очага инфекции, в сочетании с туберкулостатической терапией позволяет достигать положительных результатов.

Ключевые слова: туберкулез почек, деструктивные формы нефротуберкулеза, морфологические исследования, тактика лечения

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Новиков Б.И., Скорняков С.Н., Бердников Р.Б., Савельев А.В. Клинико-морфологические параллели в обосновании тактики хирургического лечения нефротуберкулеза. Урология. 2016;6:47–52

Введение. Заболеваемость туберкулезом мочевых и мужских половых органов (ТМПО), по данным официальной статистики, на протяжении многих лет остается стабильно низкой и не превышает 1 на 100 тыс. населения. Однако именно эти формы диагностируются труднее всего и в большинстве регионов России у 31–82% впервые выявленных больных ТМПО выявляются деструктивные, распространенные и осложненные формы, требующие длительного, непростого, часто оперативного лечения, приводящие к инвалидности [1–4]. Дефекты диагностики служат причиной того, что более чем в половине случаев такие запущенные формы становятся малоперспективными для специфической антибактериальной терапии (АБТ) и подлежат в основном хирургическому лечению. По данным ряда авторов [5–11], низкая эффективность АБТ у больных деструктивным туберкулезом почек связана с высоким удельным весом (20–84,7%) распространения специфического процесса на мочевыводящие пути (туберкулезные уретериты) с формированием стриктур. В структуре причин образования стриктур мочеточника доля туберкулеза достигает 9–12,3% [12, 13].

Интенсивная АБТ при распространенных и осложненных формах ТМПО зачастую не препятствует

прогрессированию распада и последующему формированию фиброзной ткани [14], что приводит к необратимым рубцово-склеротическим изменениям мочевых путей и завершается функциональной гибелью пораженного органа [15, 16].

Основным методом лечения таких больных остаются операции, направленные на ликвидацию патологического очага (нефрэктомия, кавернэктомия, резекция почки) либо устранение обструкции и нормализацию уродинамики верхних мочевых путей (реконструктивно-пластические операции на почке и мочеточнике). По данным большинства авторов, эти вмешательства являются патогенетически обоснованными [8, 17, 18].

Цель исследования: изучение клинико-морфологических вариантов нефротуберкулеза в обосновании тактики хирургического лечения.

Материалы и методы. Обследованы 107 больных деструктивным (кавернозным и поликавернозным) туберкулезом почек, оперированных в различные фазы активности туберкулезного процесса. Мужчин было 56 (52,3%), женщин — 51 (47,7%). Возраст пациентов варьировался от 23 до 84 лет (средний возраст — 57,6 года).

Всем больным проводилось комплексное обследование, включившее рентгенологическое, ультразвуковое

исследования (УЗИ), компьютерную томографию (КТ; выборочно), бактериологическое исследование мочи, морфологическое исследование удаленных почек или их частей. В туберкулезный процесс 26,2% больных всеми формами ТМПО был вовлечен мочеточник, 21,5% – мочевого пузыря. У 41,1% мужчин туберкулез почек сочетался с туберкулезом половых органов. У 2/3 из них острый эпидидимит (эпидидимоорхит) стал первым симптомом заболевания. Рентгеновское исследование проводилось по стандартной методике. При неясной или сомнительной рентгенологической картине выполняли ретроградную пиелографию (РПГ) или КТ. Компьютерную томографию выполняли на компьютерных томографах SOMATOM Smile («Siemens») или AQUILIONTSX – 101A («Toshiba»). Режимы: нативный и после внутривенного контрастного усиления. Динамическое наблюдение за эволюцией деструктивных изменений в почках и мочевыводящих путях осуществлялось путем выполнения УЗИ почек каждые 1,0–1,5 мес. При прогрессировании ретенционных изменений провели экскреторную урографию (ЭУ). Отдаленные результаты оперативного лечения больных ТМПО изучали на основании жалоб, данных клинико-лабораторных и ультразвукового исследований. Полученные показатели ретроспективно сравнивали с морфологическими данными.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для описания средних групповых значений признаков рассчитали средние арифметические, их стандартные ошибки и 95% доверительные интервалы. Для анализа межгрупповых различий применяли *t*-критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий) приняли равным 0,05. Расчеты выполнены с использованием программ прикладного статистического анализа Statistica For Windows v 5.0 и Graph Pad In Stat tm, 1994.

Результаты и обсуждение. Из 107 больных кавернозным и поликавернозным туберкулезом почек открытые хирургические вмешательства произведены в следующем объеме: органосохраняющие (нефрэктомия) – у 86 (80,4%), органосохраняющие (кавернэктомия, резекции почки), традиционные и малоинвазивные ретроперитонеоскопические – у 21 (19,6%) больного. Абсолютные показания к нефрэктомии: распространенные деструктивные формы нефротуберкулеза с потерей почечной функции, вторично сморщенная почка с обусловленной ею ренальной гипертензией, кавернозный туберкулез почки в сочетании с туберкулезным уретеритом и циститом [16]. Показания к органосохраняющим операциям (резекция почки, кавернэктомия): каверны с клинико-рентгенологическими признаками сегментарного выключения туберкулезного очага или имеющие явную тенденцию к «выключению» солитарные каверны, ограниченные очаги деструкции, располагающиеся в полюсе (полюсах) почки, если, несмотря на специфическую АБТ, они остаются источником выделения МБТ, пиурии и интоксикации [6, 8, 11, 17, 18]. Поражение правой почки имело место у 51 (47,7%) больного, левой – у 56 (52,3%). При двустороннем поражении поликавернозный или кавернозный туберкулез в одной почке и туберкулезный папиллит в контралатеральной

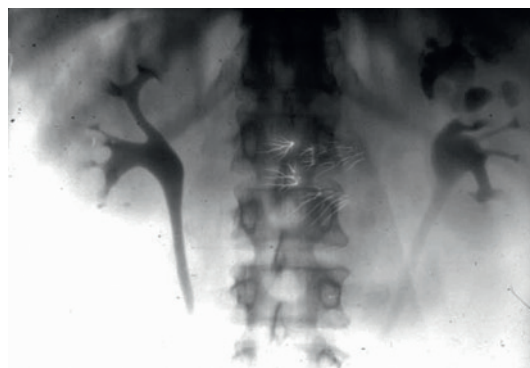


Рис. 1а. Экскреторная урограмма



Рис. 1б. КТ с контрастированием в режиме MPR MIP при каверне «открытого» типа. Выявляется неправильной формы каверна верхнего полюса левой почки, дренирующаяся из деформированной верхней малой чашечки

почке выявлен у 19 (17,8%) человек, кавернозный – у 12 (11,2%). У 70 (65,4%) больных диагностирован туберкулез двух сегментов почки, у 20 (18,7%) – трех. У 4 (3,7%) пациентов выявлено тотальное разрушение паренхимы почки. Давность заболевания до года была у 14 (13,1%) больных, до 3 лет – у 34 (31,8%), до 5 – у 35 (32,7%), 6–10 лет – у 14 (13,1%) и свыше 10 лет – у 10 (9,3%). Микобактерии туберкулеза (МБТ) выявлены методом посева у 68,6% больных кавернозным и у 76,3% – поликавернозным туберкулезом почки. Комплексное исследование функционального состояния почек выявило различную степень хронической почечной недостаточности (ХПН). Латентная стадия ХПН констатирована у 13 (12,1%) человек, компенсированная – у 9 (8,4%), интермиттирующая – у 5 (4,7%).

Кавернозный туберкулез почки. По характеру рентгенологической картины выделено два варианта туберкулезной деструкции почек: туберкулезная каверна, сообщающаяся с чашечно-лоханочной системой (ЧЛС), «открытая» каверна и каверна, не сообщающаяся с ЧЛС, «замкнутая» каверна. «Открытые» каверны были диагностированы у 32 (29,9%) больных. Комплексное лучевое исследование во всех случаях позволило установить диагноз туберкулеза почек. Каверны выглядели как полостные жидкостные образования в мозговом слое паренхимы почек. Сообщение каверн с ЧЛС доказывалось методом контрастирования при сохранности функции почки и отсутствии стенозов ЧЛС (рис. 1). Ультразвуковое исследование при кавернах чаще всего было информативным. В ряде случаев для уточнения диагноза возникала необходимость сопоставления

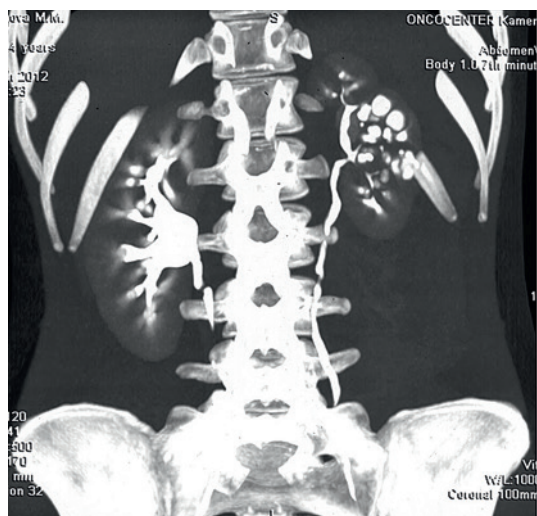


Рис. 2а. Данные КТ с «усилением» в режиме 3D

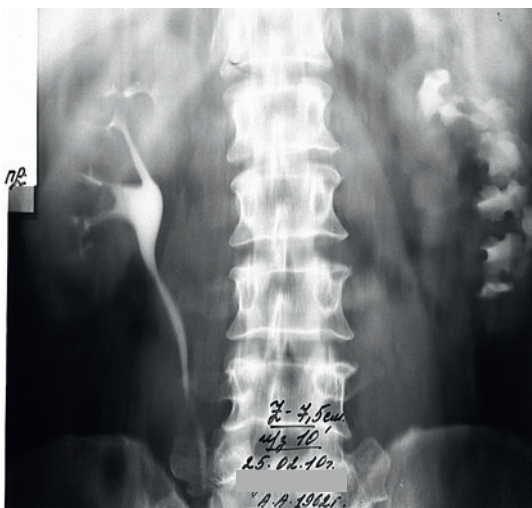


Рис. 2б. Экскреторная урография при поликавернозном туберкулезе левой почки

Левая почка уменьшена в размерах с множественными полостями деструкции (каверны). Отмечается рубцовая стриктура правого мочеточника.

УЗ-картины и результата ЭУ (в случаях, когда каверна визуализировалась как объемное образование). При КТ с контрастным усилением сообщающиеся каверны визуализировались как жидкостные образования, локализованные в паренхиме. Истончение паренхимы почки в зоне поражения подтверждало ее локализацию. «Замкнутые» каверны диагностированы у 12 (11,2%) пациентов. При УЗИ и КТ они визуализировались как жидкостные образования с неровными контурами и неоднородным содержанием (рис. 2). Компьютерная томография с ангиографической фазой позволяла с большей долей вероятности предположить «замкнутую» паренхиматозную каверну почки. В последующем диагноз в таких случаях подтвержден гистологически. Косвенным признаком специфического поражения почек стала кальцинация по контуру каверн.

Поликавернозный туберкулез почки выявлен у 59 (55,1%) пациентов. Клинические проявления у этих больных характеризовались длительным, волнообразным течением воспалительного процесса в почках. В периоды обострений у больных возникали боль, гематурия, дизурия. Если функция почки сохранялась, поликавернозный туберкулез выявлялся уже по данным ЭУ. Рентгенологическая картина была настолько типичной, что не требовалось дообследования с использованием других методик (рис. 3). При поликавернозном туберкулезе, когда функция почки отсутствовала, дополнительно выполняли РПГ или КТ (МСКТ).

Поликавернозный туберкулез почки с прогрессирующей гидронефротической трансформацией выявлен у 4 (3,7%) больных, из них у 3 изначально был выявлен поликавернозный туберкулез, осложненный вовлечением в специфический процесс мочеточника и мочевого пузыря. Прогрессирующая гидронефротическая трансформация на фоне проводимой интенсивной специфической АБТ обусловила прогрессирование распада почечной ткани вплоть до полного «выключения» почки.

Следует подчеркнуть, что результаты традиционных методов лучевой диагностики, к коим относятся ЭУ и УЗИ, не всегда были достаточно информативными, нередко клинико-рентгенологическая форма уточнялась и пересматривалась после дополнительных методов обследования (РПГ, КТ) или даже при патоморфологическом исследовании. В частности, это касалось диагностики каверн, возникающих из кортикальных туберкулезных очагов (4 случая), и поликавернозного нефротуберкулеза (17 случаев).

По результатам патоморфологических исследований представленных препаратов было выделено три группы, каждая из которых отличалась особенностями строения стенки каверны.

I группа (74 препарата) — стадия активного прогрессирующего нефротуберкулеза. Каверны в активной стадии процесса имеют трехслойное строение (рис. 4): хорошо выраженный внутренний казеозно-некротический слой, обильно инфильтрированный полинуклеарами с распадающимися нейтрофильными гранулоцитами; средний слой, представленный грануляционной тканью специфического вида с эпителиоидными клетками (ЭК), ЭК-гранулемами и гигантскими клетками (ГК) Лангханса; наружный слой из фиброзной ткани различной толщины. В случаях прогрессирования туберкулезного процесса наблюдается истончение слоя грануляционной ткани, подвергающейся некробиотическим процессам, разволокнение и фибриноидный некроз наружного фиброзного слоя. В ткани почек при этом определяются ЭК-гранулемы с некрозом и без, а также «свежие» очажки казеозного некроза с ЭК-валом по периферии и нередко нейтрофильной инфильтрацией казеозных масс.

II группа (20 препаратов) — фаза умеренной активности (рис. 5): внутренний казеозный слой становится тоньше, компактнее, обнаруживается лишь на некоторых участках. Фрагменты казеоза могут подвергаться обызвествлению. Слой специфической грануляционной массы выражен хорошо, широкий. В ткани почки обнаруживаются инкапсулированные очаги казеозного некроза с плотными казеозными

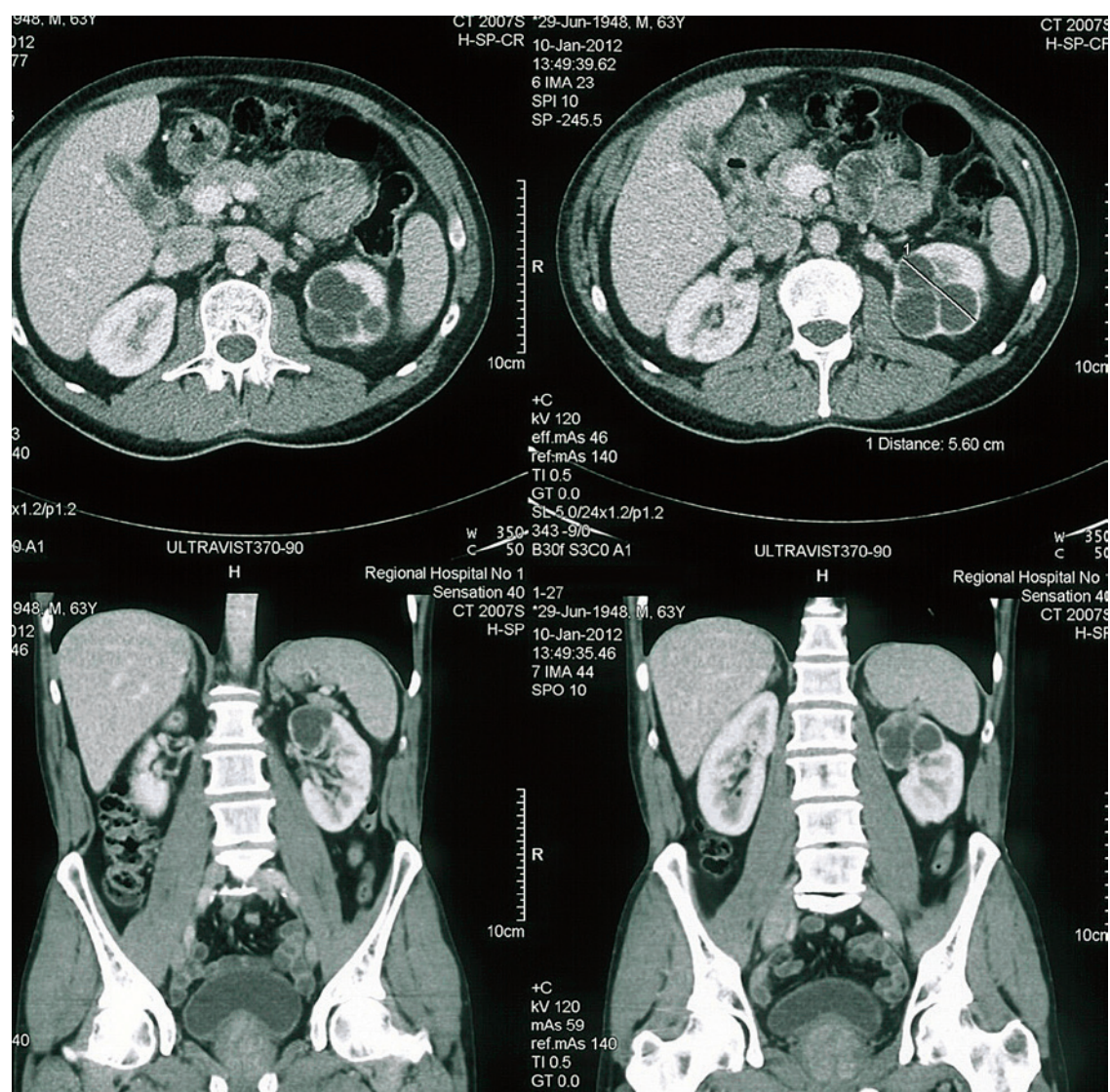


Рис. 3. Данные КТ с контрастированием при каверне «закрытого» типа: в верхней трети левой почки определяется округлое объемное образование, не накапливающее контрастное вещество

массами; ЭК-гранулемы и ГК Лангханса, часть из которых с некрозом; диффузно-очаговые лимфоцитарно-плазмоцитарные инфильтраты; интерстициальный склероз; склероз большого числа клубочков.

III группа (13 препаратов) — фаза заживления туберкулезных каверн, характеризуется формированием санированных каверн. Микроскопически эти каверны лишены казеозного слоя, слой грануляционной ткани узкий и часто исчезает совсем. Фиброзно-казеозные очажки в ткани почек подвергаются кальцинозу, в корковом слое большинство клубочков гиалинизировано, выявляется артериоартериолосклероз.

Таким образом, посредством углубленного изучения резекционного материала более детально определена морфологическая сущность специфических (туберкулезных) изменений в почках, по поводу которых выполняются операции. Разделив больных на перечисленные группы, мы оценили объем произведенных вмешательств и эффективность лечения в каждой из них. При этом было установлено, что чем активнее процесс в почке, тем чаще производились функционально невыгодные обширные резекции либо нефр-

эктомии. Так, из 74 больных в фазе прогрессирования процесса относительное выздоровление наступило у 69 (93,2%), в 5 (6,8%) наблюдениях имели место осложнения в послеоперационном периоде, потребовавшие более длительного лечения и пребывания в стационаре. Больным, оперированным в фазе умеренной активности (20 больных), нефрэктомия не производилась. Им выполнены органосохраняющие операции — кавернэктомии или резекции почки, в основном с клинко-рентгенологическими признаками сегментарного выключения туберкулезного очага. У 18 (90%) из них клинко-рентгенологического прогрессирования процесса не было, у 2 (10%) отмечена отрицательная динамика. У 13 больных, оперированных в фазе заживления туберкулезного процесса с формированием санированных каверн, осложнений не было. Все они выписаны в удовлетворительном состоянии со значительным улучшением. Среди больных со сроком предоперационной туберкулостатической терапии 2–3 мес (завершение фазы интенсивной терапии) прогрессирование было выявлено в 70,3% случаев, по завершении основного курса (4–6 мес) — в

41,7%. Из этого следует, что чем длительнее специфическая АБТ, тем ниже частота прогрессирования туберкулезного процесса. Однако следует отметить, что при наличии изолированного очага деструкции почечной ткани или при «замкнутой» каверне проведение адекватного и длительного курса специфической АБТ по стандартным режимам нецелесообразно. Лишь оперативное вмешательство, направленное на санацию очага инфекции, в сочетании с длительной туберкулостатической терапией позволяет добиваться положительных результатов лечения.

Для больных кавернозным и поликавернозным туберкулезом почек, у которых в удаленной части почки или всей почки была констатирована фаза прогрессирования процесса (I группа), характерны большая длительность заболевания. Кроме того, имели место прогрессирующее течение туберкулезного процесса на фоне АБТ и поздний перевод больного в хирургическое отделение. Туберкулезные каверны в почке с последующим фиброзированием стенки каверны не подлежат самостоятельному рассасыванию и не поддаются или очень плохо поддаются лечению специфическими препаратами, так как проникновение антибиотика в казеоз невозможно. Необратимость фиброзных изменений и крайне ограниченные возможности АБТ при фиброзно-кавернозном туберкулезе заставляют возлагать большие надежды на хирургию. Современная хирургия, в том числе малоинвазивные методы лечения по поводу ограниченно деструктивного туберкулеза почки, дают возможность полностью излечить больного от туберкулеза с полной функциональной реабилитацией. Однако хирургическое лечение больных хроническими формами ТМПО сопряжено с большими трудностями в связи с распространенностью процесса и осложнениями, а также наличием сопутствующих заболеваний, пожилым возрастом и т.д.

Выводы

1. Морфологические исследования препаратов почек, удаленных у больных кавернозным (поликавернозным) туберкулезом, позволили установить, что эти формы неоднородны. В зависимости от фазы активности туберкулезного процесса в стенке каверны (каверн) и в окружающей почечной ткани нами выделено три группы. Больные кавернозным (поликавернозным) туберкулезом почки в фазе прогрессирования (I группа, 69,2%), в фазе умеренной активности (II группа, 18,7%) и в фазе заживления (III группа, 12,1%), что и определяет показания к применению хирургических технологий.
2. Критериями оценки результатов лечения были характер туберкулезного процесса с оценкой функционального состояния почки, общее самочувствие больного, жалобы. Установлено, чем длительнее консервативная противотуберкулезная терапия, тем меньше частота выявления прогрессирования туберкулезного процесса.
3. Фиброзно-кавернозный туберкулез почки по своим морфологическим особенностям нередко становится причиной прогрессирования туберкулезного процесса, что существенно снижает вероятность излечения его терапевтическими средствами и диктует необходимость проведения раннего

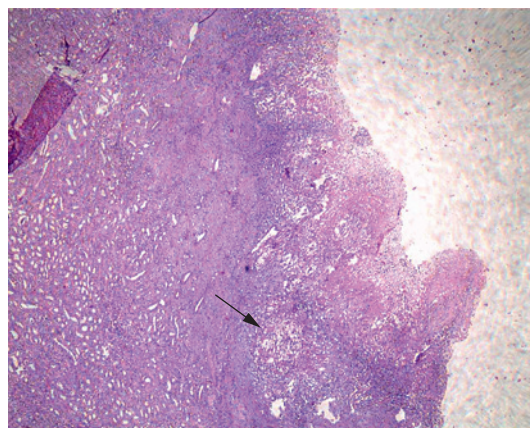


Рис. 4. Стенка активной каверны трехслойного строения. Грануляционная ткань специфического вида с ЭК-гранулемой (обозначена стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином, x100

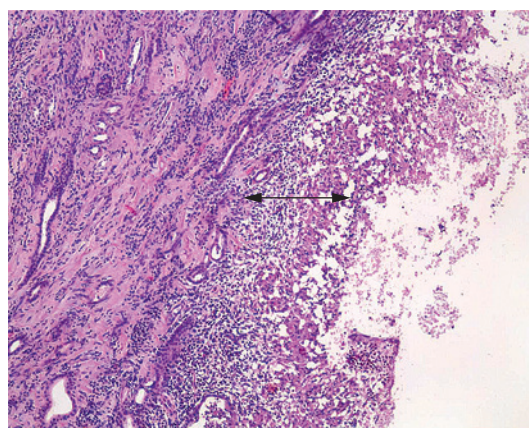


Рис. 5. Туберкулезная каверна почки в фазе стихающей активности двуслойного строения. Некротический слой встречается лишь на небольших участках. Стрелкой обозначен слой специфической грануляционной ткани с ЭК-валом по внутреннему контуру.

хирургического лечения, направленного на санацию туберкулезного очага.

Выражаем искреннюю признательность Рохлину Льву Рафаиловичу — канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врачу-ординатору рентгеноэндоскопического отделения ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России за помощь в подборе необходимого рентгеновского материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Golubev D.N., Skorniyakov S.N., Novikov B.I. i dr. Features of treatment strategy and outcomes of tuberculosis of the male urogenital organs. Ural'skii meditsinskii zhurnal. 2008;14 (54):42–46. Russian (Голубев Д.Н., Скорняков С.Н., Новиков Б.И. и др. Особенности тактики лечения и исходы туберкулеза мочевых и мужских половых органов. Уральский медицинский журнал. 2008;14 (54):42–46).
2. Lopatkin N.A., Shabad A.L. Tuberculosis of the kidney. Urological kidney disease in women. M.: Meditsina, 1985. S. 148–165. Russian (Лопаткин Н. А., Шабад А. Л. Туберкулез почки. Урологические заболевания почек у женщин. М.: Медицина, 1985. С. 148–165).

3. *Novikov B.I., Skorniyakov S.N., Zhuravlev V.N. i dr.* Clinical features and treatment strategy for tuberculosis of the male urogenital organs. *Ural'skii meditsinskii zhurnal.* 2013;02(107):89–93. Russian (Новиков Б.И., Скорняков С.Н., Журавлев В.Н. и др. Особенности клинического течения и тактика лечения при туберкулезе мочевых и мужских половых органов. *Уральский медицинский журнал.* 2013;02(107):89–93).
4. *Batyrov F.A., Nersesyan A.A., Merkur'eva Ya.A.* Urogenital tuberculosis: problems of present-day diagnosis and treatment. *Urologiia.* 2004;5:16–24. Russian (Батыров Ф.А., Нерсисян А.А., Меркурьева Я.А. Проблемы своевременной диагностики и лечения урогенитального туберкулеза. *Урология.* 2004;5:16–24).
5. *Tkachuk V.N., Yagafarova R.K., Al'-Shukri S.Kh.* Tuberculosis of the genitourinary system. Spb: «SpetsLit», 2004. 320 s. Russian (Ткачук В.Н., Ягафарова Р.К., Аль-Шукри С.Х. Туберкулез мочеполовой системы. СПб.: СпецЛит, 2004. 320 с.).
6. *Nersesyan A.A.* Clinical features, diagnosis and treatment of genitourinary tuberculosis: Dr.Med.Sci. Thesis. M., 2007. Russian (Нерсисян А.А. Особенности клинического течения, диагностики и лечения мочеполового туберкулеза: Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 2007).
7. *Volkov A.A.* Obstructive uropathy in patients nephrotuberculosis: PhD Thesis. SPb., 2008. 22 p. Russian (Волков А.А. Обструктивная уропатия у больных нефротуберкулезом: Автореф. канд. мед. наук. СПб., 2008. 22 с.).
8. *Zuban' O.N., Murav'ev A.N., Volkov A.A.* Surgical treatment of nephrotuberculosis in the current epidemiological settings. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova.* 2008;1:92–95. Russian (Зубань О.Н., Муравьев А.Н., Волков А.А. Хирургическое лечение нефротуберкулеза в современных эпидемиологических условиях. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2008;1:92–95).
9. *Zuban' O.N.* Surgical treatment of tuberculosis of the urogenital systems. In book: *Guidelines for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis.* SPb.: ELBI-SPb.; 2008. S. 527–538. Russian (Зубань О.Н. Хирургическое лечение туберкулеза органов мочевыделительной и половой систем. В кн.: *Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу.* СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2008. С. 527–538).
10. *Kulchavenya E.V., Filimonova P.N., Shvetsova O.P.* Atlas of genitourinary tuberculosis and other extrapulmonary locations. Novosibirsk, 2007. Russian (Кульчаვენя Е.В., Филимонова П.Н., Швецова О.П. Атлас туберкулеза мочеполовой системы и других внелегочных локализаций. Новосибирск, 2007).
11. *Merkur'eva Ya.A.* The diagnosis and treatment of newly-onset nephrotuberculosis, complicated by tuberculosis urethritis: PhD Thesis. M., 2009. Russian (Меркурьева Я.А. Особенности диагностики и лечения, впервые выявленного нефротуберкулеза, осложненного развитием туберкулезного уретерита: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2009).
12. *Traenzg E., Traenzg E.T., Buzulic R., Drigoj G., Nicolescu I.* The place and the role of histological examination in diagnostic algorithm of urinary system tuberculosis. *Rom J Morphology Embryol.* 2005;46(2):105–108.
13. *Gulwani H., Jain A.* Primary papillary mutinous adenocarcinoma of the ureter mimicking genitourinary tuberculosis. *Patholog. Res. Int.* 2010;16:7384–7407.
14. *Kulchavenya E.V.* Difficulties in diagnosis of tuberculosis of the genitourinary system. Novosibirsk: «Yupiter», 2004. 108 s. Russian (Кульчаვენя Е.В. Трудности диагностики туберкулеза мочеполовой системы. Новосибирск: «Юпитер», 2004. 108 с.).
15. *Komyakov B.K., Guliev B.G.* Surgery of extended ureteral strictures. SPb.: «Dialekt», 2005. 257 s. Russian (Комяков Б.К., Гулиев Б.Г. Хирургия протяженных стриктур мочеточников. СПб.: Дialekt, 2005. 257 с.).
16. *Komyakov B.K., Guliev B.G.* Recanalization of the upper urinary tract. SPb.: «Dialekt», 2011. 220 s. Russian (Комяков Б.К., Гулиев Б.Г. Реканализация верхних мочевых путей. СПб.: Дialekt, 2011. 220 с.).
17. *Nersesyan A.A., Merkur'eva Ya.A., Laryushin S.I. i dr.* Disability of patients with urogenital tuberculosis. *Problemy tuberkuleza.* 2005;8:32–35. Russian (Нерсисян А.А., Меркурьева Я.А., Ларюшин С.И. и др. Инвалидизация больных урогенитальным туберкулезом. *Проблемы туберкулеза.* 2005;8:32–35).
18. *Mochalova T.P.* Tuberculosis of the genitourinary system. M.: Meditsina. 1993. 253 s. Russian (Мочалова Т.П. Туберкулез мочеполовой системы. М.: Медицина. 1993. 253 с.).
19. *Kamyshan I.S.* Handbook of tuberculosis of urogenital organs. Kiev, 2003. S. 286–328. Russian (Камышан И.С. Руководство по туберкулезу урогенитальных органов. Киев, 2003. С. 286–328).
20. *Kamyshan I.S., Kirichenko S.A., Kamyshan E.I.* Tuberculosis of the urinary and reproductive organs. Kiev, 1995. 352 p. Russian (Камышан И.С., Кириченко С.А., Камышан Е.И. Туберкулез мочевых и половых органов. Киев, 1995. 352 с.).
21. *Zuban' O.N., Murav'ev A.N., Volkov A.A.* Surgical treatment of nephrotuberculosis in current epidemiological conditions. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova.* 2008;1:92–95. Russian (Зубань О.Н., Муравьев А.Н., Волков А.А. Хирургическое лечение нефротуберкулеза в современных эпидемиологических условиях. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2008;1:92–95).

Поступила 04.08.16

Принята в печать 08.11.16

Received 04.08.16

Accepted 08.11.16

Сведения об авторах:

Новиков Б.И. — к.м.н., вед. науч. сотр., руководитель Центра внелегочного туберкулеза ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; e-mail: binovikov@mail.ru

Скорняков С.Н. — д.м.н., проф., директор ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Бердников Р.Б. — к.м.н., ст. науч. сотр., зав. патологоанатомическим отд. ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Савельев А.В. — к.м.н., ст. науч. сотр., зав. рентгено-эндоскопическим отд. ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Везомни
солифенацин/тамсулозин

Двойная сила в одной таблетке

Краткая информация по применению лекарственного препарата для медицинского применения Везомни ЛП -003196 от 14.09.2015. Торговое название препарата: Везомни. Группировочное название: Солифенацин+Тамсулозин. Показания для применения. Лечение симптомов наполнения (ирритативных симптомов), от умеренных до сильно выраженных (ургентные позывы к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание), и симптомов опорожнения (обструктивных симптомов), связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы у мужчин. Противопоказания. Повышенная чувствительность к активным веществам или любому из вспомогательных веществ, проведение гемодиализа, тяжелая печеночная недостаточность или умеренная печеночная недостаточность при одновременном лечении сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом); тяжелые желудочно-кишечные заболевания (включая токсический мегаколон), миастения и закрытоугольная глаукома, ортостатическая гипотензия, детский возраст (отсутствие данных по эффективности и безопасности). С осторожностью. Тяжелая печеночная недостаточность, умеренная печеночная недостаточность, риск задержки мочеиспускания, желудочно-кишечные обструктивные заболевания, риск пониженной моторики желудочно-кишечного тракта, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальный рефлюкс, одновременный прием препаратов, которые могут вызвать или усилить эзофагит, автономная нейропатия. У пациентов с синдромом удлинения интервала QT и гипоталамией, наблюдалась пролонгация интервала QT и тахикардия типа «пируэт». У некоторых пациентов, получавших лечение солифенацином после регистрации препарата, была отмечена анафилактическая реакция. Возможно снижение артериального давления, которое в редких случаях может привести к обморочному состоянию. Не рекомендуется Везомни пациентам, которым запланирована операция по поводу катаракты или глаукомы (из-за возможного развития синдрома интраоперационной нестабильности радужной оболочки глаза). В комбинации с сильными и умеренными ингибиторами CYP3A4 (верапамил, кетоконазол, ритонавир, нефинавир, итраконазол) применять Везомни с осторожностью. Не применять при нарушениях метаболизма изофермента CYP2D6 в комбинации с сильными ингибиторами CYP3A4 или сильными ингибиторами CYP2D6, например, пароксетином. Способ применения и дозы: внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Таблетка должна быть принята целиком. Побочное действие. Может вызвать побочные эффекты, связанные с м-холиноблокацией: действие солифенацина, чаще слабой или умеренной выраженности (наиболее часто в ходе клинических исследований сообщалось о сухости во рту (9,5%), запорах (3,2%) и диспепсии). К другим общим нежелательным реакциям относятся головокружение (1,4%), нечеткость зрения (1,2%), усталость (1,2%) и расстройства эякуляции (включая ретроградную эякуляцию – 1,5%), острая задержка мочеиспускания (0,3%, редко). Частота возникновения нежелательных реакций при приеме Везомни: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) – головокружение, нечеткость зрения, сухость во рту, диспепсия, запор, нарушения эякуляции, усталость; нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) – зуд, неизвестно: задержка мочеиспускания; Частота возникновения НР относительно отдельных активных веществ. Солифенацин 5 мг и 10мг: очень часто ($\geq 1/10$) – сухость во рту; часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) – нечеткость зрения, диспепсия, запор, тошнота, боль в животе, нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) – инфекции мочевыводящих путей, цистит, сонливость, дисгевзия, сухость глаз, ГЭРБ, сухость в горле, затруднение мочеиспускания, усталость, периферический отек; редко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$) – головокружение, головная боль, рвота, толстокишечная непроходимость, копростаз, зуд, сыпь, задержка мочеиспускания; очень редко ($< 1/10,000$) – галлюцинации, психоз, аллергическая сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, мультиформная эритема; неизвестно: анафилактическая реакция, снижение аппетита, гиперкалемия, бред, глаукома, тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT на электрокардиограмме, дисфония, кишечная непроходимость, дискомфорт в области живота, нарушение функции печени, повышение уровня печеночных ферментов, эксфолиативный дерматит, мышечная слабость, почечная недостаточность. Тамсулозин 0,4 мг. Часто – головокружение, нарушения эякуляции; нечасто – головная боль, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, ринит, запор, тошнота, диарея, рвота, зуд, сыпь, аллергическая сыпь, астенция; редко – обморок, отек Квинке; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона; неизвестно – интраоперационная нестабильность радужной оболочки глаза, фибрилляция предсердий, аритмия, тахикардия, одышка.

Информация для специалистов здравоохранения

Инструкция по применению лекарственного препарата
для медицинского применения Везомни РУ ЛП -003196 от 14.09.2015.
С инструкцией можно ознакомиться на сайте www.grls.rosminzdrav.ru

АО «Астеллас Фарма».
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16.
Тел. +7 (495) 737-07-56. Факс +7 (495) 737-07-50.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ОСОБЕННОСТИ ПОДХОДА К ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Клиника урологии, НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (ректор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. П. В. Глыбочко)

Автор для связи: З. К. Гаджиева — д.м.н., e-mail: zgadzhiyeva@ooorou.ru

В обзоре дана краткая характеристика препаратов, наиболее часто используемых для профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей (ИМВП). Показано, что лечение и профилактика ИМВП должны быть комплексными и включать восстановление нормальной анатомии органов уrogenитального тракта, а также использование помимо антибактериальных и противовоспалительных препаратов средств, нормализующих функцию нижних мочевыводящих путей, препаратов для местной и системной иммунопрофилактики, защиты уретеля от рецидива инфекции, местной заместительной гормонотерапии в климактерии, а также БАД с целью подкисления мочи.

Ключевые слова: цистит, инфекции нижних мочевыводящих путей, бактериурия, антибиотикотерапия, иммунопрофилактика, заместительная гормональная терапия, препараты клюквы, пробиотики, транспозиция уретры

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. Для цитирования: Гаджиева З.К., Казиров Ю.Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Урология. 2016;3(Приложение 3):65—76

Хронический цистит (ХЦ) — заболевание, характеризующееся длительно существующей воспалительной реакцией в ткани мочевого пузыря [1]. Воспаление мочевого пузыря превалирует в структуре заболеваний мочевыводящих путей у женщин [1–4]. Проблема стойкой дизурии у женщин остается одной из наиболее актуальных в медицине. Это связано прежде всего с большой распространенностью среди женщин ХЦ, составляющего до 30% от всех урологических заболеваний [5]. От 40 до 50% женщин хотя бы раз в жизни имели эпизод острого цистита, а в постменопаузе — 8–10% [6]. Расстройства мочеиспускания у женщин, страдающих рецидивирующими инфекциями нижних мочевыводящих путей (ИМВП), являются серьезной проблемой, решения которой, несмотря на большое количество работ, посвященных этой теме, до сих пор не найдено [5, 7]. В большинстве случаев заболевание встречается среди работоспособного контингента, может приводить к утрате трудоспособности и развитию неврозоподобного состояния, лишает женщин полноценного ночного сна и привычного образа жизни [8]. Диагноз «рецидивирующий цистит» подразумевает 2 обострения цистита в течение 6 мес или 3 — в течение года [9]. Рецидивом считают развитие симптомной ИМВП в течение 3 мес после выздоровления, а реинфекцией — новую ИМВП (*de novo*), возникшую спустя 3 мес после предыдущей инфекции и, как правило, вызванную новым штаммом возбудителя ИМВП.

Предрасполагающие факторы развития цистита [6]:

- естественные анатомо-физиологические особенности женского организма (короткий и широкий мочеиспускательный канал, близость к естественным резервуарам инфекции — анусу и влагалищу);
- активная половая жизнь;

- сопутствующие гинекологические заболевания, изменяющие нормальную экосистему влагалища (воспалительные процессы, гормональные нарушения);
- использование контрацептивов, содержащих спермициды;
- ослабление локальных антибактериальных механизмов мочеполювой системы;
- анатомические варианты и аномалии строения уретры;
- нарушения уродинамики ИМВП;
- низкий уровень гигиены;
- сухость слизистой оболочки (урогенитальная атрофия) на фоне эстрогенного дефицита в климактерии.

В подавляющем большинстве наблюдений возбудителями острого цистита являются *E. coli*, другие грамотрицательные энтеробактерии, а также коагулазонегативные стафилококки [10]. Говоря о бактериурии, очень важно подчеркнуть, что обнаружение в моче даже первичных уропатогенов не служит основанием для постановки окончательного диагноза. Для подтверждения истинной бактериурии необходимо доказать, что концентрация бактерий в моче достаточно высока. Клинически значимой бактериурией считается в случае выявления монокультур *E. coli* и *Staphylococcus saprophyticus* в титре $\geq 10^3$ КОЕ/мл, монокультур других бактерий в титре $\geq 10^4$ КОЕ/мл, смешанных культур двух бактерий в титре $\geq 10^5$ КОЕ/мл [11].

Механизмы защиты от ИМВП: кислая реакция мочи, механическое удаление бактерий потоком мочи, слизь в мочеиспускательном канале, клетки и антитела, задерживающие и уничтожающие бактерии.

Основными бактериальными агентами, которые обнаруживают в моче у пациенток, страдающих

ИНМВП, по данным [12], являются *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp. Результаты международного исследования ECO-SENS Project, выполненного в 252 клиниках 16 стран Европы и Канады, в ходе которого обследованы 4734 женщины с неосложненной ИНМВП, оказались практически аналогичными [13].

Wright и соавт. [14] также подчеркивают, что восходящее инфицирование мочевого пузыря, ослабление локальных антибактериальных механизмов мочеполовой системы, анатомические варианты и аномалии строения уретры, нарушения уродинамики НМВП, низкий уровень гигиены — основные факторы, вызывающие воспалительный процесс в НМВП.

Важной проблемой является бессимптомная бактериурия у беременных, которая выявляется в 6% (2–11%) наблюдений. В отсутствие лечения у 40% из них развивается острый пиелонефрит. Бессимптомная бактериурия может приводить к преждевременным родам, анемизации беременной, преэклампсии, гипотрофии новорожденного и внутриутробной смерти плода [14, 15]. Риск рождения детей с низкой массой тела и преждевременных родов у беременных с нелеченой бессимптомной бактериурией соответственно в 1,5 и 2,0 раза выше, чем у женщин без нее [16]. Бессимптомная бактериурия наиболее значима в развитии ИНМВП между 9-й и 17-й неделями беременности [17]. Адекватная антибактериальная терапия бактериурии на ранних сроках беременности предотвращает развитие пиелонефрита в 70–80% наблюдений, а также невынашивание (5–10% всех случаев) [18].

За последнее время в литературе появились сообщения об увеличении числа пациентов с сохраняющимися расстройствами мочеиспускания, несмотря на нормализацию анализов мочи и ликвидацию бактериурии [19]. Эффективное этиотропное лечение цистита не всегда приводит к устранению нарушений мочеиспускания. В связи с этим для уточнения характера этих изменений и выбора дальнейшей тактики лечения таких больных представляется целесообразным проведение уродинамических исследований [20–26]. Выявляемые нарушения касаются как резервуарной, так и эвакуаторной функций мочевого пузыря. Причиной функциональных нарушений НМВП могут быть различные процессы, сопровождающиеся изменением нервной регуляции их деятельности. Однако значительно чаще встречаются и имеют большее значение расстройства мочеиспускания вследствие хронической мочевого инфекции, вызывающие стойкие изменения нервно-мышечного аппарата детрузора, сфинктеров и мышц тазового дна [26].

Отсутствие единого системного подхода к оценке расстройств мочеиспускания у пациентов, страдающих ХЦ, приводит к неправильной трактовке клинических проявлений заболевания и выработке ошибочной лечебной тактики [26–30]. При назначении лечения и профилактики больным ХЦ часто не учитывается роль вегетативной нервной системы в регуляции сократительной функции мочевого пузыря. Согласно классической концепции нейрофизиологии, моторная функция мочевого пузыря обеспечивается антагонистическим взаимодействием симпатического и парасимпатического отделов нерв-

ной системы. На сегодняшний день известно немало способов коррекции нарушений функции НМВП с применением холинергических и адренергических средств. Однако их системное действие делает их не всегда применимыми [31–40]. По данным некоторых авторов [39], возникновение стойкой дизурии у женщин с ХЦ обусловлено развивающимися микроциркуляторными, морфологическими и уродинамическими нарушениями, приводящими к нарушению функции уротелия и повышению его проницаемости. В связи с этим для лечения ХЦ показано комплексное использование различных групп препаратов. По результатам выполненного нами уродинамического обследования пациенток, страдающих рецидивирующим циститом, нестабильность уретры выявлена в 45,68% наблюдений, гиперактивность детрузора — в 8,62%, сочетание гиперактивности детрузора и нестабильности уретры — в 22,4%, признаки детрузорно-сфинктерной диссинергии — в 25% [23].

Инфекция мочевыводящих путей является наиболее частым урологическим осложнением при сахарном диабете (СД). Один из специфических процессов при СД — повышение концентрации глюкозы в моче на фоне гипергликемии, что служит фактором риска повреждения уротелия, его серозно-мукоидного слоя. К основным патогенетическим факторам, обуславливающим развитие ИНМВП и воспалительных заболеваний мочеполовой системы при СД, относятся [41]:

- токсическое и дисметаболическое воздействия гипергликемии;
- микро- и макроангиопатии, способствующие ишемии тканей мочеполовой системы;
- специфическая полинейропатия, приводящая к нейрогенной дисфункции мышечного слоя с дальнейшим развитием ретенции мочи;
- сниженная фагоцитарная активность лейкоцитов и бактерицидность мочи на фоне гиперглюкозурии.

В основе воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке и подслизистом слое стенки мочевого пузыря лежит повреждение межуточной субстанции соединительной ткани вследствие разных причин как врожденного, так и приобретенного характера. Вне зависимости от этих причин исходом является нарушение физиологической регенерации эпителия мочевого пузыря с нарушением барьерной функции переходного эпителия. Разрушение защитного слоя уротелия происходит по разным причинам: лучевая терапия, частые урогенитальные инфекции, недостаточность женских половых гормонов и т.д. Лечение и профилактика ХЦ неэффективны без восстановления внутреннего слоя мочевого пузыря. При патологических процессах снижается концентрация гиалуроновой кислоты в тканях из-за нарушения баланса, замедляется процесс выздоровления. Гиалуроновая кислота — компонент гликозаминогликанового слоя, который находится в высоких концентрациях в субэпителиальном слое стенки мочевого пузыря и предназначен для защиты стенки мочевого пузыря от раздражающих компонентов мочи. Главная задача гликозаминогликанового слоя — защита собственной пластинки (*lamina propria*) и нервных окончаний от токсического действия мочи и всего, что в ней находится. Кроме того, гиалуроновая кислота свя-

зывает свободные радикалы и выступает в качестве иммуномодулятора. Для восстановления защитного внутреннего слоя мочевого пузыря разработаны и выпускаются препараты на основе гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, основным компонентом которого является гиалуроновая кислота.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлен зарегистрированный препарат гиалуроновой кислоты Уро-гиал, разработанный МКС Laboratories. Уро-гиал — стерильный, апиогенный, прозрачный, упруговязкий буферизованный физиологический раствор гиалуроната натрия неживотного происхождения (рН — 6,5–7,5); 1 мл раствора содержит 0,8 мг гиалуроновой кислоты, 0,45 мг натрия дигидрофосфат моногидрата, 2 мг динатрия фосфата безводного, $8,5 \pm 0,05$ мг натрия хлорида и деионизированную воду (q.s.). Препарат вводится в мочевой пузырь 1 раз в неделю, далее 1 раз в месяц при необходимости. Курс составляет от 4 до 12 инстилляций. Разумеется, при лечении рецидивирующих циститов до проведения инстилляций необходимо добиваться эрадикации возбудителя. Применение гиалуроновой кислоты стало новым перспективным и патогенетически обоснованным направлением в лечении и профилактике рецидивирующих циститов, так как в настоящее время это единственный метод, способствующий восстановлению защитного слоя уротелия у этой сложной категории больных. Можно надеяться, что по мере накопления данных рандомизированных клинических исследований препарат Уро-гиал может занять ключевое место в противорецидивной терапии ИНМВП.

В профилактике рецидивов ХЦ важным является определение тактики подхода к больным, страдающим данным заболеванием. Выявление факторов риска у больной и их устранение позволяют удлинить период ремиссии заболевания.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, с целью профилактики ИНМВП возможно применение следующей тактики.

1. Первичная профилактика. Общие рекомендации (эффективность в рандомизированных клинических исследованиях не доказана):

- увеличение суточного диуреза — употребление некалорийной жидкости более 2 л/сут;
- своевременное опорожнение мочевого пузыря;
- соблюдение правил личной гигиены (подмываться и использовать туалетную бумагу только движением спереди назад, чтобы не допустить переноса патогенной флоры в уретру; регулярно менять гигиенические прокладки и нижнее белье, особенно во время менструаций; предпочтительнее использовать прокладки, а не тампоны во время менструации; не носить тесное и натирающее белье);
- исключение переохлаждений;
- коррекция нарушений уродинамики;
- по возможности избегать катетеризаций мочевого пузыря;
- адекватное лечение СД;
- исключение частого приема нестероидных противовоспалительных препаратов;
- устранение очаговой инфекции, включая воспалительные изменения и бактериальный вагиноз.

2. Вторичная профилактика направлена на предупреждение рецидивов или новой симптомной ИМВП.

- *Антибактериальная профилактика.* Длительная профилактика с использованием низких доз антибиотиков, использование низких доз антибиотиков после полового акта. Длительная, или посткоитальная, антибактериальная профилактика рецидивов ИМВП может использоваться только в случае безуспешности профилактических мер, например поведенческих, без использования антибиотиков (*степень рекомендаций А*). Лишь немногие антибиотики подходят для антибактериальной профилактики из-за проблем с резистентностью бактерий, приверженностью терапии, побочными эффектами. Антибактериальная профилактика рецидивирующих ИМВП применяется только после проведения адекватной терапии и эрадикации возбудителя. До начала профилактической антибиотикотерапии необходимо подтвердить эрадикацию предыдущей ИМВП культуральным исследованием мочи через 2 нед после лечения.

Антибактериальный препарат, используемый в лечении острого цистита, должен отвечать следующим требованиям:

- соответствовать спектру антимикробной активности в отношении возбудителей острого цистита;
- обладать высокой активностью в отношении наиболее распространенных уропатогенов, а они, в свою очередь, должны обладать достаточной чувствительностью к конкретному антибактериальному препарату;
- характеризоваться фармакокинетикой, позволяющей обеспечивать достаточные концентрации в моче и тканях МВП, и длительно их поддерживать в крови и очаге инфекции при приеме препарата 1–2 раза в сутки;
- иметь высокий профиль безопасности.

Адекватная антибиотикотерапия является краеугольным камнем успешного лечения острого неосложненного цистита. Необходимо помнить, что прием антибактериального препарата нецелесообразен при резистентности к нему в популяции более 15–20% штаммов микроорганизмов. Локальные данные по антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных и нозокомиальных ИМВП — решающий фактор при выборе терапии. В России отмечаются высокий уровень резистентности уропатогенов к ампициллину и ко-тримоксазолу, вариабельная резистентность к фторхинолонам. Как когда-то сказал Пауль Эрлих: «...лекарственная резистентность следует за лекарством, как преданная тень». Для эффективного назначения антимикробных препаратов недостаточно данных о структуре возбудителей без данных о чувствительности уропатогенов в регионе. По данным международного многоцентрового исследования ARES, устойчивость *E. coli* к фторхинолонам в России составляет 14,6%, в то время как во Франции, Германии, Австрии, Нидерландах и Венгрии — 1,6, 3,7, 1,6, 3,4 и 3,8% соответственно [42]. По данным В. В. Рафальского и соавт. [43], устойчивость *E. coli* к фторхинолонам в России с 1999 по 2008 г. выросла на 10%. При выборе антибиотиков для лечения неосложненной ИНМВП необходимо учитывать ряд факторов. К ним относят-

Таблица 1а

Уровни доказательности данных	
Уровень	Тип данных
1a	Доказательства получены путем мета-анализа, систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований
1b	Доказательства, полученные как минимум в одном рандомизированном контролируемом исследовании
2a	Доказательства получены при проведении одного хорошо спланированного контролируемого нерандомизированного исследования
2b	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном квазиэкспериментальном исследовании другого типа
3	Доказательства получены при проведении неэкспериментального исследования (сравнительного исследования, корреляционного анализа, исследования отдельных клинических случаев)
4	Доказательства, полученные из отчетов экспертных комиссий, на основе мнений или клинического опыта авторитетных специалистов

ся спектр и чувствительность уропатогенов, эффективность антибиотиков в клинических исследованиях, переносимость препаратов, побочные эффекты, стоимость и доступность препарата. Если говорить о серьезных побочных эффектах, которые могут вызывать антибактериальные препараты, используемые в лечении и профилактике ИМВП, то в предостережении FDA в отношении, например, фторхинолонов речь идет не только о проблемах с соединительной и мышечной тканью, но и о серьезных побочных эффектах в отношении периферической и центральной нервной системы [44]. Как результат — рекомендация того, что фторхинолоны должны быть зарезервированы для тех, у кого нет альтернативных вариантов лечения. Поскольку количество новых антибиотиков, находящихся на стадии разработки, невелико, единственным способом замедлить развитие резистентности является разумное применение антибиотиков [45].

С точки зрения рекомендаций Европейской ассоциации урологов [46] антибиотики для лечения (они же для профилактики) ИМВП должны обладать широким спектром действия, а также к ним должны быть чувствительны основные уропатогены, их эффективность должна быть подтверждена данными клинических исследований. Используемые антибиотики должны хорошо переноситься и вызывать как можно меньше нежелательных побочных реакций.

Для острого цистита и обострений рецидивирующего цистита [47] препаратами первого выбора являются:

- фосфомицина триметамол;
- нитрофураны.

Альтернативные антимикробные препараты:

- цефалоспорины;
- фторхинолоны.

Что касается препаратов группы альтернативных, то если мы обратимся к последним эпидемиологическим данным, а именно к исследованию ДАРМИС [48], то мы увидим, что распространенность бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС)-продуцирующих амбулаторных уропатогенов среди взрослых женщин при неосложненных ИМВП составила всего лишь 2,3%, а чувствительность основного уропатогена — кишечной палочки (*E. coli*) — к цефалоспорином при неосложненных внебольничных ИМВП варьировалась в пределах 94,5–99,2%. Эти цифры коррелируют со свежими данными 2014–2015 гг., полученными группой европейских исследователей во главе с М. Kresken [49]. В своей работе они также установили низкую распространенность БЛРС-продуцентов среди взрослых женщин с неосложненными внебольничными ИМВП (3,9%) и высокую (>90%) чувствительность уропатогенов к пероральным цефалоспорином, в частности к цефиксиму и цефтибутену. Помимо этого в данной работе продемонстрировано, что только лишь к этим двум препаратам четыре основных уропатогена (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*) смогли показать чувствительность, превышающую 90%, что крайне важно с точки зрения эмпирической терапии ИМВП. Более того, в рекомендациях Европейской ассоциации урологов [46] приведены данные, согласно которым в Испании в связи с увеличением использования фосфомицина параллельно отмечается и увеличение устойчивости к фосфомицину БЛРС-продуцирующих *E. coli* [50].

В исследовании ДАРМИС при неосложненных внебольничных ИМВП резистентность *E. coli* к фторхинолонам была выше 10% [48], а в исследовании М. Kresken — превышала 20% [49]. В этом ключе нельзя забывать и коллатеральный ущерб, оказываемый не только антимикробными препаратами

Таблица 1б

Степень рекомендаций	
Степень	Основание рекомендаций
A	Результаты получены при проведении хорошо спланированных клинических контролируемых исследований, как минимум одно из которых было рандомизированным
B	Результаты получены при проведении хорошо спланированных нерандомизированных клинических исследований
C	Клинические исследования должного качества не проводились

пептидогликового ряда, но и фторхинолонами, карбапенемами и многими другими. Так, в результате широкого применения фторхинолоновых антибиотиков увеличилась распространенность устойчивых форм микобактерий туберкулеза, что привело к значительным затруднениям в лечении резистентных форм туберкулеза не только мочевого пузыря, но и форм другой локализации [51].

Назначение антибактериальных препаратов с целью лечения или профилактики ИМВП пациентам с СД следует проводить одновременно со стабилизацией гликемии, уровень которой следует приближать к предполагаемым индивидуальным целевым значениям.

Антибактериальная профилактика рецидивирующих ИМВП применяется только после консультирования специалистом и попыток поведенческих изменений (4, А) (табл. 1) [52]. До начала профилактической антибактериальной терапии следует выполнять бактериологическое исследование мочи через 2 нед после лечения предшествующей ИМВП для подтверждения достижения эрадикации возбудителя (4, А).

В отношении женщин с рецидивирующим неосложненным острым циститом возможно постоянное или посткоитальное применение антибактериального препарата в низких (субингибирующих) дозах (1а, А) [53], выбор препарата определяется по результатам чувствительности уропатогена, вызвавшего ИМВП. В таких случаях всегда существует вероятность селекции резистентных штаммов микроорганизмов.

При четкой связи рецидива ИМВП у женщин с половым актом возможно обучение пациентки самодиагностике и самолечению короткими курсами антибактериальной терапии (2б, А) [54]. Посткоитальная профилактика может применяться для снижения риска развития ИМВП у беременных женщин, имевших в анамнезе до беременности частые ИМВП (2б, В) [55].

Усугубляет положение и является одной из частых причин рецидивирующего цистита врожденное или приобретенное смещение дистального отдела мочеиспускательного канала во влагалище [56–58]. К врожденным относится влагалищная эктопия (гипоспадия) наружного отверстия уретры, при которой оно изначально располагается на границе или передней стенке влагалища. Значительно чаще у женщин встречается гипермобильность дистального отдела мочеиспускательного канала, то есть его повышенная подвижность в связи с наличием уретрогименальных спаек. Такое состояние при половом акте способствует смещению уретры во влагалище и ретроградному инфицированию нижних мочевых путей влагалищной микрофлорой. Клинические проявления инфекции нижних мочевыводящих путей при эктопии и гипермобильности уретры возникают у молодых женщин и связаны с началом половой жизни. Они могут варьироваться от единичных дизурических эпизодов до тяжелого воспалительного процесса с выраженным болевым синдромом, ограничением физической и половой активности и нередко потерей трудоспособности. При этом частота рецидивирования зависит от степени смещения уретры во влагалище и сексуальной активности женщины. Как правило, обостре-

ние хронической инфекции в мочеиспускательном канале и мочевом пузыре возникает через 12–36 ч после полового акта, так называемый посткоитальный цистит. Следствием служат нарушение сексуальной функции, снижение либидо, отказ от половых контактов, что приводит к значительному ухудшению качества жизни и нарушению взаимоотношений в семье [55, 58]. Методом лечения и профилактики посткоитальных циститов и уретритов является хирургическое лечение, а именно транспозиция уретры [55, 58].

Необходима разработка следующих альтернативных стратегий:

— *местная заместительная гормональная терапия (ЗГТ) в климактерическом периоде (эстриол).*

Для женщин в климактерическом периоде причиной развития урогенитальных расстройств может являться эстрогенный дефицит, обусловленный снижением уровня эстрогенов и приводящий к атрофии слизистой урогенитального тракта [59, 60]. При эстрогенном дефиците снижается концентрация лактобактерий во влагалище, повышается рН вагинального секрета и в микробном пейзаже начинают преобладать факультативно анаэробные микроорганизмы, что влияет на предрасположенность к рецидиву ИМВП [61].

Обусловленные дефицитом гормонов атрофические изменения характеризуются снижением кровотока и кровоснабжения слизистой оболочки влагалища, разрушением и гиалинозом эластических и коллагеновых волокон [62]. Кроме того, в эпителии влагалища, подлежащей соединительной ткани, происходят изменения клеточного состава, а в клетках эпителия снижается выработка и содержание гликогена, что ослабляет защитные свойства слизистой оболочек и облегчает их инфицирование. Снижается колонизация влагалища лактобациллами, значительно уменьшается количество молочной кислоты и повышается кислотность влагалищного содержимого до 5,5–6,8. Изменение влагалищной биоты создает условия для колонизации слизистой оболочки влагалища экзогенной и эндогенной флорой, при которой увеличивается риск развития бактериального вагиноза, инфекционных заболеваний влагалища и других органов мочеполовой системы [63–65].

Местная ЗГТ позволяет добиваться снижения частоты ИМВП за счет следующих факторов:

- пролиферации влагалищного эпителия, увеличения синтеза гликогена, восстановления популяции лактобацилл во влагалищном биотопе, а также восстановления кислого рН влагалищного содержимого;
- улучшения кровоснабжения влагалищной стенки, восстановления транссудации и ее эластичности;
- улучшения кровоснабжения всех слоев уретры, восстановления ее мышечного тонуса, качества коллагеновых структур, пролиферации уротелия, увеличения количества слизи [66].

Местную ЗГТ (свечи или крем эстриол) используют при изолированных урогенитальных расстройствах; наличии абсолютных противопоказаний к системной ЗГТ; неполном купировании при использовании системной терапии симптомов атрофического вагинита и нарушений мочеиспускания вследствие

урогенитальной атрофии (возможно сочетание системной и местной терапии); нежелании пациентки получать системную ЗГТ; первом обращении к гинекологу-эндокринологу по поводу урогенитального расстройства в возрасте старше 65 лет [67].

Исходя из этого, очевидно, что основной целью этиопатогенетической терапии урогенитальных расстройств в периоде постменопаузы должно быть именно устранение последствий эстрогенного дефицита, а при развитии у женщины ИМВП антибактериальную терапию следует сочетать с лечением возрастной атрофии слизистых оболочек;

— *пробиотики (GR-1 и RC-14 штаммы лактобактерий; степень рекомендаций С).*

В настоящее время нет универсального пробиотика, клиническая эффективность которого в плане профилактики ИМВП была бы подтверждена. С этой целью женщинам могут быть рекомендованы к использованию интравагинальные пробиотики с содержанием только специфически протестированных штаммов лактобактерий: *Lactobacillus rhamnosus GR-1* и *Lactobacillus reuteri RC-14* (4, С) [68]. Возможен ежедневный прием пероральных препаратов, содержащих штаммы GR-1 и RC-14, для восстановления естественной лактобациллярной микрофлоры влагалища и предотвращения развития бактериального вагиноза, при котором повышается риск развития ИМВП (1b, С) [69].

В одном из исследований изучалась возможность повышения эффективности антибиотикотерапии в профилактике рецидивирующих ИМВП у детей посредством дополнительного назначения пробиотиков.

Исследование проводили в период с 2007 по 2011 г. с участием детей с рецидивирующими ИМВП и пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Первая группа пациентов в ходе антибиотикотерапии нитрофурантоином 1 мг/кг 1 раз в сутки получала сопутствующее лечение пробиотиками *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium lactis* в дозе 0,25 мл на 1 кг массы тела 3 раза в сутки. Вторая группа пациентов получала только профилактическое лечение тем же антибиотиком в той же дозировке. Для более объективного сравнительного анализа пациенты каждой группы были разделены по половой принадлежности, возрасту и степени выраженности пузырно-мочеточникового рефлюкса. Лабораторные исследования мочи проводили 1 раз в месяц. В ходе сравнительного анализа были сопоставлены результаты лечения 41 пациента в возрасте $8,3 \pm 3,1$ года первой группы и 44 больных в возрасте $8 \pm 3,0$ года — второй. В рамках 3-летнего курса лечения рецидив ИМВП перенесли 39 и 50% пациентов первой и второй групп соответственно. Первые 2 года отмечалось сопоставимое снижение заболеваемости в обеих группах (за исключением более значимого уменьшения количества эпизодов ИМВП, сопровождавшихся фебрилитетом, в первой группе пациентов). В течение третьего года проведения антибиотикотерапии численность эпизодов ИМВП, сопровождавшихся фебрилитетом, в первой группе пациентов существенно снизилась. Исследователи сделали следующий вывод: применение антибиотиков с целью профилактики

заболевания в комбинации с пробиотиками ассоциируется с улучшением переносимости терапии и снижением вероятности возникновения ИМВП, сопровождающихся фебрилитетом [70];

— *неспецифическая профилактика (подкисление мочи, сок клюквы и др.; степень рекомендаций С).*

Несмотря на отсутствие точных фармакологических данных и небольшое число исследований, имеются доказательства, подтверждающие эффективность применения клюквы (*Vaccinium macrocarpon*) в снижении числа рецидивов цистита у женщин в течение 12 мес по сравнению с плацебо (1b, С) [71]. С целью профилактики рекомендован ежедневный прием клюквы в количестве, содержащем 36 мг (1b, С) проантоцианидина А (активное вещество, препятствующее адгезии *E. coli* к уроэпителии за счет блокады бактериальных фимбрий Р-типа).

Одной из зарегистрированных в России БАД, содержащей растительные компоненты для снижения риска развития воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, является Цистенум. В его состав входят: проантоцианидины клюквы, арбутин толокнянки, полифенольные вещества, витамин С. Экстракт плодов клюквы стандартизован по проантоцианидинам А. Содержание проантоцианидинов соответствует дозировке, рекомендованной Европейской ассоциацией урологов, и составляет 36 мг. Компоненты Цистениума препятствуют прикреплению бактерий к стенкам мочевого пузыря, создают кислую среду, подавляющую жизнедеятельность бактерий, а также способствуют скорейшему удалению микроорганизмов из мочеполовой системы. Цистениум выпускается в форме порошка для приготовления напитка, его принимают по 1 саше 1–2 раза в день, предварительно растворив в стакане воды (200 мл) комнатной температуры (продолжительность приема — 2 недели).

Более чем 45-летний период исследований неоднократно подтверждал полезные свойства клюквы и препаратов на ее основе, в особенности экстрактов ягод, в предупреждении ИМВП. Например, было показано, что при приеме экстрактов или сока клюквы способность бактерий к адгезии к клеткам мочевого пузыря, уретры или влагалища блокировалась [71–76].

Прием добавок клюквы снижает адгезию бактерий независимо от их штамма и наличия устойчивости к антибиотикам [73, 78]. Клюква содержит группу специфических веществ типа полифенолов, называемых проантоцианидинами [77–79]. Эти вещества могут препятствовать осаждению бактерий на мочевыводящих путях [80, 81]. Хотя вещества этой группы обнаружены во многих растительных продуктах питания, именно клюква содержит те из них, которые проявляют максимальную активность в отношении адгезии [82].

Проантоцианидины представляют дополнительные преимущества. Связываясь с поверхностью клеток бактерий, они изменяют форму и структуру бактерий, делая ее менее функциональной [83, 84].

Установлено, что 36 мг в день проантоцианидинов клюквы достаточно для использования с целью профилактики повторных ИМВП [85]. Анализ 10 клинических исследований с участием 1049 пациентов показал, что компоненты клюквы снизили частоту

ИМВП в течение 12 мес на 35% по сравнению с группой контроля [86].

Способность препаратов клюквы ингибировать уропатогенные штаммы *E. coli* на уротелии продемонстрирована в 13 клинических исследованиях [88]. В настоящее время стало известно, что основным механизмом данного феномена является способность проантоцианидинов дозозависимо ингибировать адгезию патогенов на различных поверхностях за счет связывания и блокады бактериальных фимбрий I- и P-типа [88]. Это приводит к тому, что проантоцианидины угнетают продукцию биопленок на поверхности уротелия (так называемых биофильмов), но очень селективно. Биофильмы, продуцируемые патогенами полости рта и уропатогенными штаммами *E. coli*, по-видимому, чувствительны к проантоцианидинам, в то время как биофильмы, продуцируемые *P. mirabilis*, — нет [89]. При этом из всех проантоцианидинов клюквы наиболее выраженной антиадгезивной активностью обладает тримерный А-тип проантоцианидинов [90];

— *иммуноактивная профилактика.*

Единственный в России иммунологический препарат для лечения ИМВП у женщин с наивысшей степенью доказательности рекомендаций Европейской ассоциации урологов остается Уро-Ваксом (1a, B) [47]. Уро-Ваксом — капсулы по 6 мг, содержащие лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов *E. coli*, наиболее часто встречающегося возбудителя ИМВП. Данный лекарственный препарат является пероральным иммуностимулирующим средством, активирующим механизм иммунной защиты организма через слизистую оболочку (MALT — mucosal associated lymphoid tissue, GALT — gut-associated lymphoid tissue и UALT — ureter-associated lymphoid tissue) и поддерживающим активность этих механизмов на высоком уровне. Сюда входит гуморальный и клеточный иммунный ответ, в результате чего укрепляется естественная защита организма от ИМВП, вызванных различными микроорганизмами. Более того, Уро-Ваксом может обеспечивать защиту от более широкого спектра патогенов, являющихся возбудителями ИМВП, а не только от микроорганизмов, используемых в его составе [91]. Препарат обеспечивает иммуноактивную профилактику за счет активизации собственных иммунных защитных сил организма. Концентрации иммуноглобулинов класса А и G у пациентов, принимающих Уро-Ваксом, в несколько раз превосходят таковые у тех больных, которые не принимают данный препарат [92]. Препарат хорошо переносится и практически не имеет побочных эффектов. Положительная особенность препарата — возможность его применения как для лечения, так и с целью профилактики ИМВП. Для лечения препарат используется совместно с антибиотиком по 1 капсуле в сутки в течение 10 дней, а для профилактики — по 1 капсуле в сутки в течение 3 мес. Частота выявления бактериурии через 3 мес использования Уро-Ваксома совместно с антибиотиком в 3 раза ниже, чем у тех пациентов, которые принимали только антибиотик [92]. Уро-Ваксом сокращает частоту рецидивов ИМВП на 75% [93], количество, выраженность симптомов на 48–67% [94], а также необходимость применения антибиотиков на 50% [93]. Для достижения макси-

мального эффекта Уро-Ваксом необходимо принимать полным трехмесячным курсом [94].

В дополнение к вышеизложенному необходимо отметить важность нормализации функционального состояния НМВП с целью профилактики ИМВП. На основании проведенных в клинике урологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» исследований можно утверждать, что характер и выраженность нарушений функции НМВП у женщин, страдающих рецидивирующим циститом, могут играть важную роль в патогенезе этого воспалительного процесса [23]. На основании полученных результатов исследования можно утверждать, что для женщин хронический воспалительный процесс в мочевом пузыре может являться не причиной, а следствием функциональных нарушений НМВП, связанных с расстройством нервной регуляции этих органов. Подобное утверждение основано на классической концепции нейрофизиологии о существовании постоянного контроля со стороны вегетативной нервной системы за деятельностью мочевого пузыря и уретры. То же можно объяснить и присутствием и распределением адрено- и холинорецепторов в функционально активных зонах НМВП [95]. Таким образом, одним из объяснений более частого инфицирования мочевого пузыря и развития цистита у женщин является особенность мочеиспускания у них — вращательная гидродинамика мочи в момент опорожнения мочевого пузыря, что может сопровождаться заносом в мочевой пузырь инфекции из задней части мочеиспускательного канала (уретровезикальный рефлюкс) [96]. Выявленные функциональные расстройства НМВП у женщин с рецидивирующим циститом можно связать с нарушением существующего в норме функционального равновесия между альфа- и бета-адренергическими структурами симпатического отдела вегетативной нервной системы детрузора. Повышение активности адренорецепторов уретры и шейки мочевого пузыря приводит к дискоординации деятельности детрузора и проксимального отдела уретры, так называемого функционального стеноза уретры, или детрузорно-сфинктерной диссинергии. Вышеизложенное предполагает, что для устранения функциональных нарушений НМВП и улучшения деятельности этих органов возможно использование лекарственных препаратов, влияющих на функцию симпатических и парасимпатических элементов вегетативной нервной системы [23]. Развитие воспаления в стенке мочевого пузыря на фоне дисфункции НМВП в свою очередь может поддерживать нарушение нормальной работы мочевого пузыря и/или уретры. Таким образом, патогенетическое лечение хронического цистита основывается на разрыве «замкнутого круга» дисфункция—воспаление. При длительно существующем наличии дисфункции НМВП возникший воспалительный процесс со временем прогрессирует и, соответственно, без нивелирования нарушенной функции мочевого пузыря и уретры проводимая антибактериальная и противовоспалительная терапия может оказаться недостаточной [23].

Подводя итог, необходимо еще раз подчеркнуть, что лечение и профилактика ИМВП должны быть комплексными и включать восстановление нормальной анатомии органов урогенитального тракта, а

также использование помимо антибактериальных и противовоспалительных препаратов, средств, нормализующих функцию НМВП, препаратов для местной и системной иммунопрофилактики, защиты уретелы от рецидива инфекции, местной заместительной гормонотерапии в климактерии, а также БАД с целью подкисления мочи.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Danilenko V.R.* Chronic cystitis. *Urologiya i nefrologiya*. 1995;4:49–53. Russian (Даниленко В.Р. Хронический цистит. *Урология и нефрология*. 1995;4:49–53).
2. *Kan D.V.* Guidelines for obstetric and gynecologic urology. М., 1978. 456 p. Russian (Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М., 1978. 456 с.).
3. *Kan D.V.* Guidelines for obstetric and gynecologic urology. М., 1982. P. 234–35. Russian (Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М., 1982. С. 234–35).
4. *Kuznetsova H.H., Khomenko N.P., Krasil'nikov G.P., Khoroshavina H.A.* A systematic approach to diagnosis and treatment of chronic cystitis. *Sb. nauch. tr.: Aktual'nye voprosy urologii i andrologii, posv. 100-letiyu kaf. SPbMAPO*. SPb., 2001. P. 188–190. Russian (Кузнецова Н.Н., Хоменко Н.П., Красильников Г.П., Хорошавина Н.А. Системный подход к диагностике и лечению хронических циститов. *Сб. науч. тр.: Актуальные вопросы урологии и андрологии, посв. 100-летию каф. СПбМАПО*. СПб., 2001. С. 188–190).
5. *Bednova V.N., Bakalova L.A.* Treatment with fluoroquinolones (tarivid, ciprobay, abaktal) infections of the urogenital tract. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1993;3:77–78. Russian (Беднова В.Н., Бакалова Л.А. Лечение фторхинолонами (таривид, ципробай, абактал) инфекций урогенитального тракта. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1993;3:77–78).
6. *Perrotta C., Aznar M., Mejia R. et al.* Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2008, Issue 2*.
7. *Chew L.D., Fihn S.D.* Recurrent cystitis in nonpregnant women. *West J Med*. 1999;170(5):274–277.
8. *Neimark B.A.* The role of microcirculatory and urodynamic disorders in the genesis of persistent dysuria in women. PhD thesis. 2002. Russian (Неймарк Б.А. Роль микроциркуляторных и уродинамических нарушений в генезе стойкой дизурии у женщин. Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2002).
9. Guidelines on urological infections, European Association of Urology, 2013.
10. *Hooton T., Stamm W.* Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin N Am*. 1997;11:551–581.
11. *Gadzhieva Z.K.* Features of approach to the diagnosis and treatment of recurrent lower urinary tract infections. *Urologiya*. 2013;3:84–90. Russian (Гаджиева З.К. Особенности подхода к диагностике и лечению рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. *Урология*. 2013;3:84–90).
12. *Rafal'skii V.V., Strachunskii L.S., Krechikova O.I.* i soavt. Resistant pathogens in outpatient urinary tract infections according to multicenter microbiological studies UTIAP-I and UTIAP-II. *Urologiya*. 2004;2:13–17. Russian (Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. и соавт. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей, по данным многоцентровых микробиологических исследований UTIAP-I и UTIAP-II. *Урология*. 2004;2:13–17).
13. *Kahlmeter G.; ECO.SENS.* An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51(1):69–76.
14. *Wright J.M. et al.* Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Rapid answers using Cochrane library. *Canadian Family Physician*. 1993;48:58–60.
15. *Kulakov V.I., Sidorova V.S.* Guidelines for Midwifery 2006/03 – Part II – Pregnancy. Complications. Chapter 18 – Diseases of the kidneys and pregnancy. Russian (Кулаков В.И., Сидорова В.С. Руководство по акушерству 2006 год/03 – Часть II – Беременность. Осложнения. Глава 18 – Заболевания почек и беременность).
16. *Romero R., Oyarzun E., Mazor M. et al.* Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/ low birth weight. *Obstet Gynecol*. 1989;73(4):576–582.
17. *Cunningham F.G., Morris G.B., Mickal A.* Acute pyelonephritis of pregnancy: a clinical review. *Obstet Gynecol*. 1973;42:112–115.
18. *Huber M., Krauter K., Winkelmann G., Bauer H.W., Rahlfs V.W., Lauener P.A., Blessmann G.S., Bessler W.G.* Immunostimulation by bacterial components: II. Efficacy studies and meta-analysis of the bacterial extract OM-89. *Int J Immunopharmacol* 2000;22:1103–1111.
19. *Komyakov B.K., Novikov A.I., Gorelov A.I.* i dr. Orthotopic reconstruction of the bladder with stomach segment. *Urologiya*. 2004;3:32–35. Russian (Комяков Б.К., Новиков А.И., Горелова А.И. и др. Ортоотопическая пластика мочевого пузыря сегментом желудка. *Урология*. 2004;3:32–35).
20. *Khairliiev G.Z.* Changes in the bladder in female dysuria. PhD thesis. М., 1990. Russian (Хайрлиев Г.З. Изменения мочевого пузыря при дизурии у женщин. Дисс. канд. мед. наук. М., 1990).
21. *Gosling J.A., Gilpin S.A., Dixon J.S., Gilpin C.J.* Decrease in the autonomic innervation of human detrusor muscle in outflow obstruction. *J Urol*. 1986;136:501–503.
22. *Thüroff J.W., Bunke B., Ebner A., Faber P., de Geeter P., Hannappel J., Heidler H., Madersbacher H., Melchior H., Schäfer W., et al.* Randomized double-blinded multicentre trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: Oxybutinin vs prophanterline vs placebo. *J Urol*. 1991;145:813.
23. *Gadzhieva Z.K.* Urodynamic examinations in the diagnosis and treatment of urinary disorders. Dr.Med.Sci. thesis. 2009. P. 114–28. Russian (Гаджиева З.К. Уродинамические исследования в диагностике и лечении нарушений мочеиспускания. Автореф. дисс. докт. мед. наук. 2009. С. 114–128).
24. *Zuban' O.N.* Causes, diagnosis and treatment of bladder dysfunction in patients with kidney tuberculosis. PhD thesis. SPb., 2002. Russian (Зубань О.Н. Причины, диагностика и лечение дисфункций мочевого пузыря у больных нефротуберкулезом. Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб., 2002).
25. *Gogus C., Turkolmez K., Tulunay O., Gogus O.* Eosinophilic cystitis in a case presenting with an initial diagnosis of invasive bladder tumor. *J Urol Int*. 2000;64(3):162–164.
26. *Tawada T., Sakakura T., Watanabe H.* Clinical evaluation of pressure-flow test to male patient with micturition disturbance. *Japanese J Urol*. 1993;84:879–883.
27. *Vozianov A.F., Seimievskii D.A., Bekmuratov U.* Diseases of the bladder in children. Kiev, 1992. 216 p. Russian (Возианов А.Ф., Сеймиевский Д.А., Бекмуратов У. Болезни мочевого пузыря у детей. Киев, 1992. 216 с.).
28. *Zabirov K.I.* Ascending infection of the urinary tract and kidneys in females. Dr.Med.Sci. thesis. М., 1997. Russian (Забиров К.И. Восходящая инфекция мочевых путей и почек у женщин. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1997).
29. *Kan D.V.* Guidelines for obstetric and gynecologic urology. М., 1986. 88 p. Russian (Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М., 1986. 88 с.).
30. *Levin E.I.* Cystitis in women: diagnosis and treatment. PhD thesis. М., 1991. Russian (Левин Е.И. Цистит у женщин: диагностика и лечение. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1991).
31. *Gillespie L.* Destruction of the vesicoureteric plexus for the treatment of the hypersensitive bladder disorders. *Br J Urol* 1994;74:40–43.
32. *Derzhavin V.M., Vishnevskii E.L., Gusev B.S.* Experimental study on uninhibited neurogenic bladder. *Urologiya i nefrologiya*. 1977;4:32–36. Russian (Державин В.М., Вишневский Е.Л., Гусев Б.С. Экспериментальное изучение незаторможенного нейрогенного мочевого пузыря. *Урология и нефрология*. 1977;4:32–36).
33. *Andersson KE.* Current concepts in the treatment of disorders of micturition. *Drugs*. 1988;35:477–494.
34. *Andersson KE.* Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rew*. 1993;45:253.
35. *Biggers R.D.* Self-administration of dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis. *J Urol*. 1986;28:10–11.
36. *Cetinel B., Turan T., Talat Z., Yalçin V., Alici B., Solok V.* Update evaluation of benign prostatic hyperplasia: when should we offer

- prostatectomy? Br J Urol 1994;74:566–571.
37. *Hinman F.J.* Selections of intestinal segments for bladder substitution: Physical and physiological characteristics. J Urol 1988;139:519.
 38. *Kinder R.B., Mundy A.R.* Pathophysiology of idiopathic detrusor instability and detrusor hyperreflexia. An in vitro study of human detrusor muscle. Br J Urol. 1987;60:509–513.
 39. *Pang X., Marchand J., Sant G.R., Kream R.M., Theoharides T.C.* Increased number of substance P positive nerve fibres in interstitial cystitis. Br J Urol 1995;75(6):744–750.
 40. *Thuroff J., Burke B., Ebner A., et al.* Randomized double-blinded multicentre trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: Oxybutinin vs prophanterline vs placebo. J Urol 1991;145:813.
 41. *Dubskii S.A., Lepetukhin A.E.* Features of the development and course of urinary tract infections in patients with diabetes. Urologiya segodnya. 2011;1 (11):12–13. Russian (Дубский С.А., Лепетухин А.Е. Особенности развития и течения инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом. Урология сегодня. 2011;1 (11):12–13).
 42. *Schito G.C., Naber K.G., Botto H., Palou J., Mazzei T., Gualco L., Marchese A.* The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2009;34(5):407–413.
 43. *Rafal'skii V.V., Belokrysenko S.S., Malev I.V., Derevitskii A.V., Galkin V.V., Ostroumova M.V., Lyakhova O.A.* The sensitivity of urinary tract infection pathogens isolated in Russian Federation to oral III generation cephalosporin cefixime. Lechashchii vrach 2008;8:27–29. Russian (Рафальский В.В., Белокрысенко С.С., Малев И.В., Деревитский А.В., Галкин В.В., Остроумова М.В., Ляхова О.А. Чувствительность возбудителей инфекций мочевыводящих путей, выделенных в российской федерации к пероральному цефалоспорино III поколения цефиксиму. Лечащий врач 2008;8:27–29).
 44. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together May 12, 2016. Информация доступна на сайте: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm> (дата обращения: 27.05.2016).
 45. *Gyssens I.C.* All EU hands to the EU pumps: the Science Academies of Europe (EASAC) recommend strong support of research to tackle antibacterial resistance. Clin Microbiol Infect. 2008;14:889–891.
 46. *Grabe M. et al.* EAU Guidelines on Urological Infections. 2015: 1–86.
 47. *Grabe M., Bjerklund-Johansen T., Botto H. et al.* EAU. Guidelines on urological infections/European Association of Urology Guidelines. Arnhem, The Netherlands. European Association of Urology. 2013. 106p.
 48. *Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Eidel'shtein M.V., Shevelev A.N., Grinev A.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., «DARMIS» research group.* Current status of antibiotic resistance of pathogens of community-acquired urinary tract infections in Russia: Results of the «DARMIS» study (2010–2011). Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2012;14 (4):280–302. Russian (Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., исследовательская группа «ДАРМИС». Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012;14 (4):280–302).
 49. *Kresken M., Körber-Irrgang B., Biedenbach D.J., Batista N., Besard V., Cantón R., García-Castillo M., Kalka-Moll W., Pascual A., Schwarz R., Van Meensel B., Wisplinghoff H., Seifert H.* Comparative in vitro activity of oral antimicrobial agents against Enterobacteriaceae from patients with community-acquired urinary tract infections in three European countries. Clin Microbiol Infect. 2016; 22: 63.e1–63.e5.
 50. *Oteo J., Bautista V., Lara N., Cuevas O., Arroyo M., Fernández S., Lázaro E., de Abajo F.J., Campos J.;* Spanish ESBL- EARS- Net Study Group. increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli. J Antimicrob Chemother. 2010;65(11):2459–2463.
 51. *Kulchavenya E.V., Kholobin D.P.* Reasons of delayed diagnosis of bladder tuberculosis. Urologiia. 2015;43:29–32. Russian (Кульча-
 52. *Albert X., Huertas I., Pereiró II, Sanfélix J., Gosalbes V., Perrotta C.* Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD 001209.
 53. *Schaeffer A.J., Stuppy B.A.* Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. J. Urol. 1999;161(1):207–211.
 54. *Vazquez J.C., Villar J.* Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(3):CD002256.
 55. *Komyakov B.K.* Extravaginal transposition of the urethra in the treatment of post-coital cystitis. Urologiia. 2013;5:12–14. Russian (Комяков Б.К. Экстравагинальная транспозиция уретры в лечении посткоитального цистита. Урология. 2013;5:12–14).
 56. *O' Donall R.P.* Relative hypospadias potentiated by innadequate rupture of the hymen. J. Int. Coll. Sbrg. 1959;32:374.
 57. *Hirschhorn R.C.* Urethral – hymenal fusio. Obstet. Gynecol. 1965;26(6):903.
 58. *Gvozdev M.Yu., Loran O.B., Gumin L.M., D'yakov V.V.* Transposition of the distal urethra in the surgical treatment of recurrent infections of the lower urinary tract in women. Urologiia. 2000;3:29–32. Russian (Гвоздев М.Ю., Лоран О.Б., Гумин Л.М., Дьяков В.В. Транспозиция дистального отдела уретры в оперативном лечении рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин. Урология. 2000;3:29–32).
 59. *Gadzhieva Z.K.* Functional state of the lower urinary tract and drug correction of urination disorders in women during menopause. PhD thesis. M., 2001. 188 p. Russian (Гаджиева З.К. Функциональное состояние нижних мочевых путей и медикаментозная коррекция нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2001. 188 с.).
 60. *Balan V.E., Velikaya S.V., Tikhomirova E.V.* Principles of hormone replacement therapy of urogenital disorders. Consilium medicum. 2002;7(4):358–364. Russian (Балан В.Е., Великая С.В., Тихомирова Е.В. Принципы заместительной гормонотерапии урогенитальных расстройств. Consilium medicum. 2002;7(4):358–364).
 61. *Perepanova T.S.* Uncomplicated infections of the lower urinary tract. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2010;2. Russian (Перепанова Т.С. Неосложненная инфекция нижних мочевых путей. Экспериментальная и клиническая урология. 2010;2).
 62. *Ledina A.V., Prilepskaya V.N., Kostava M.N.* Treatment of atrophic vaginitis in postmenopausal women. Ginekologiia. 2010;4. Russian (Ледина А.В., Прилепская В.Н., Костава М.Н. Лечение атрофических вульвовагинитов у женщин в постменопаузе. Гинекология. 2010;4).
 63. *Ankirskaia A.S.* Bacterial vaginosis. Akush. i ginekol. 1995;6:13–16. Russian (Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз. Акуш. и гинекол. 1995;6:13–16).
 64. *Balan V.E.* Principles of hormone replacement therapy of urogenital disorders. Ginekologiia. 2000;2(5):140–42. Russian (Балан В.Е. Принципы заместительной гормонотерапии урогенитальных расстройств. Гинекология. 2000;2(5):140–142).
 65. *Balan V.E.* Principles of hormone replacement therapy of urogenital disorders. Cons. Med. 2003;5 7):413–17. Russian (Балан В.Е. Принципы заместительной гормонотерапии урогенитальных расстройств. Cons. Med. 2003;5 7):413–417).
 66. *Kira E.F.* Bacterial vaginosis (clinic, diagnostics, treatment). Dr. Med. Sci. thesis. Leningrad, 1995. Russian (Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дисс. докт. мед. наук. Ленинград, 1995).
 67. *Kostava M.N., Prilepskaya V.N., Bykovskaya O.V.* Cervico-vaginal ecosystem and postmenopausal hormone replacement therapy. Ginekologiia. Ekstravypusk. 2006. S. 6–8. Russian (Костава М.Н., Прилепская В.Н., Быковская О.В. Шеечно-вагинальная экосистема в постменопаузе и заместительная гормонотерапия. Гинекология. Экстравыпуск. 2006. С. 6–8).
 68. *Anukam K.C., Osazuwa E., Osemene G.I., Ehigiagbe F., Bruce A.W., Reid G.* Clinical study comparing probiotic Lactobacillus GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. Microbes Infect. 2006;8 (№№12–13):2772–2776.

69. *Mohseni M.J., Aryan Z., Emamzadeh-Fard S., Paydary K., Mofid V., Joudaki H., Kajbafzadeh A.M.* Combination of probiotics and antibiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Iran J Pediatr.* 2013;23(4):430–438.
70. *Beerepoot M.A., Geerlings S.E., van Haarst E.P., van Charante N.M., ter Riet G.* Nonantibiotic Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Urology.* 2013;190:1981–1989.
71. *Valentova K., Stejskal D., Bednar P., Vostalova J., Cihalik C., Vecerova R., Koukalova D., Kolar M., Reichenbach R., Sknouril L., Ulrichova J., Simanek V.* Biosafety, antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial. *J Agric Food Chem.* 2007;55(8):3217–3224.
72. *Di Martino P., Agniel R., David K., Templer C., Gaillard J.L., Denys P., Botto H.* Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. *World J Urol.* 2006;24(1):21–27.
73. *Lavigne J.P., Bourg G., Combescure C., Botto H., Sotto A.* In-vitro and in-vivo evidence of dose-dependent decrease of uropathogenic *Escherichia coli* virulence after consumption of commercial *Vaccinium macrocarpon* (cranberry) capsules. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(4):350–355.
74. *Jass J., Reid G.* Effect of cranberry drink on bacterial adhesion in vitro and vaginal microbiota in healthy females. *Can J Urol.* 2009;16(6):4901–4907.
75. *Howell A.B., Botto H., Combescure C. et al.* Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:94.
76. *Tempera G., Corsello S., Genovese C., Caruso F.E., Nicolosi D.* Inhibitory activity of cranberry extract on the bacterial adhesiveness in the urine of women: an ex-vivo study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23(2):611–618.
77. *Perez-Lopez F.R., Haya J., Chedraui P.* *Vaccinium macrocarpon*: an interesting option for women with recurrent urinary tract infections and other health benefits. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(4):630–639.
78. *Lavigne J.P., Bourg G., Botto H., Sotto A.* Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) and urinary tract infections: study model and review of literature. *Pathol Biol (Paris).* 2007;55(8–9):460–464.
79. *Ermel G., Georgeault S., Inisan C., Besnard M.* Inhibition of adhesion of uropathogenic *Escherichia coli* bacteria to uroepithelial cells by extracts from cranberry. *J Med Food.* 2012 Feb; 15(2):126–134.
80. *Liu Y., Gallardo-Moreno A.M., Pinzon-Arango P.A., Reynolds Y., Rodriguez G., Camesano T.A.* Cranberry changes the physicochemical surface properties of *E. coli* and adhesion with uroepithelial cells. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2008;65(1):35–42.
81. *Guay D.R.* Cranberry and urinary tract infections. *Drugs.* 2009;69(7):775–807.
82. *Howell A.B., Reed J.D., Krueger C.G., Winterbottom R., Cunningham D.G., Leahy M.* A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry.* 2005;66(18):2281–2291.
83. *Lavigne J.P., Bourg G., Botto H., Sotto A.* Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) and urinary tract infections: study model and review of literature. *Pathol Biol (Paris).* 2007;55(8–9):460–464.
84. *Johnson B.J., Lin B., Dinderman M.A., Rubin R.A., Malanoski A.P., Ligler F.S.* Impact of cranberry on *Escherichia coli* cellular surface characteristics. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;377(3):992–994.
85. *Sychev D.A.* Cranberry preparations in urological practice: view of a clinical pharmacologist. *Urologiia.* 2011;(6):97–98.
86. *Jepson R.G., Craig J.C.* Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 (1):CD001321.
87. *Guay D.* Cranberry and urinary tract infections. *Drugs.* 2009;69(7):775–807.
88. *Foo L.Y., Lu Y., Howell A.B., Vorsa N.* The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry.* 2000;54:173–181.
89. *Howell A.B., Reed J.D., Krueger C.G. et al.* A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial antiadhesion activity. *Phytochemistry.* 2005; 66:2281–2291.
90. *Gilbert James.* *European Urological Review.* 2011; 6(2):114–119.
91. *Huber M., Krauter K., Winkelmann G., Bauer H.W., Rahfs V.W., Lauener P.A., Blessmann G.S., Bessler W.G.* Immunostimulation by bacterial components: II. Efficacy studies and meta-analysis of the bacterial extract OM-89. *Int J Immunopharmacol* 2000;22:1103–1111.
92. *Czerwionka-Szaflarska M., Pawlowska M.* Influence of Uro-Vaxom on sIgA level in urine in children with recurrent urinary tract infections. *Arch Immunol Ther Exp.* 1996; 44:195–197.
93. *Meredith M., Chiavaroli C., Bauer H.G.* Immunotherapy for recurrent urinary tract infections: effects on an *Escherichia coli* extract. *Current Urology.* 2009.
94. *Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T., Schaeffer A.J.* Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33:111–119.
95. *Pushkar' D.Yu., Loran O.B., Rasner P.I.* Experience with Dalfaz for medical therapy in patients with various urinary disorders. *Farmateka.* 2005;11:8. Russian (Пушкар' Д.Ю., Лоран О.Б., Раснер П.И. Опыт медикаментозной терапии Дальфазом у пациентов с различными расстройствами мочеиспускания. Фарматека. 2005;11:8).
96. *Loran O.B., Pushkar' D.Yu., Tevlin K.P.* Using Driptane (oxybutynin) in patients with the urinary urgency. *Urologiya i nefrologiya.* 1998;6:24–26. Russian (Лоран О.Б., Пушкар' Д.Ю., Тевлин К.П. Применение дриптана (оксибутина) у больных с императивными формами расстройств мочеиспускания. Урология и нефрология. 1998;6:24–26).

Поступила 01.03.16

Принята в печать 26.04.16

Сведения об авторах:

Гаджиева З.К. — д.м.н., клиника урологии, НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»; e-mail: zgadzhieva@ooborou.ru

Казилов Ю.Б. — аспирант НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», врач-уролог Республиканского урологического центра, г. Махачкала