

UROLOGIIA

УРОЛОГИЯ

Selected articles 2017
Part 1

Сборник избранных
статей за 2017 год
Часть 1

Moscow
Москва

2017



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО УРОЛОГОВ

UROLOGIA

УРОЛОГИЯ

SELECTED ARTICLES 2017
PART 1

СБОРНИК ИЗБРАННЫХ СТАТЕЙ ЗА 2017 ГОД
ЧАСТЬ 1

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

P.V. Glybochko, S.N. Alekseenko, E.A. Gubareva, E.V. Kuevda, A.A. Basov, A.S. Sotnichenko, S.S. Dzhimak, I.S. Gumenyuk, I.Kh. Egiev, V.N. Chechelyan, R.Z. Nakokhov, O.M. Lyasota, Yu.V. Teterin. Experimental development and rationale for a renal decellularization protocol with subsequent comprehensive assessment of the biological scaffold	4
M.I. Kogan, Yu.L. Naboka, S.K. Bedzhanyan, E.V. Mitusova, I.A. Gudima, P.P. Morgun, L.I. Vasil'eva. Is bacteriological testing of bladder urine informative in acute obstructive pyelonephritis?	10
A.D. Kochkin, E.A. Gallyamov, V.L. Medvedev, R.G. Biktimirov, A.G. Martov, F.A. Sevryukov, A.B. Novikov, A.E. Sanzharov, V.P. Sergeev. Laparoscopic pyelolithotomy for staghorn kidney stones. a multi-center study	15
D.V. Enikeev, P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaev, L.M. Rapoport, A.V. Amosov, T.M. Alekseeva, M.E. Enikeev, D.G. Tsarichenko, D.V. Chinenov, L.D. Kozmin, Z.K. Dzhalayev, M.S. Taratkin I.M. Sechenov. Ultrasound-guided percutaneous cryoablation of renal tumors	20
R.G. Biktimirov, A.G. Martov, T.R. Biktimirov, A.A. Kaputovskij. An injury of major vessels during laparoscopic procedure in urology. surgical management by analyzing of clinical cases	25
P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaev, E.V. Shpot', A.M. Pshikhachev, K.M. Mosyakova, A.S. Nikolaeva. Laparoscopic cystoprostatovesiculectomy with orthotopic excentric ileal bladder substitution	29
E.A. Atamanova, M.I. Andryukhin, I.A. Vasilenko, O.V. Makarov. Prevention of thrombohemorrhagic postoperative complications in patients with benign prostatic hyperplasia	34
M.V. Nemtsova, E.V. Ivkin, A.A. Tryakin, V.V. Rudenko, I.S. Dantsev, S.A. Tyulyandin, O.B. Loran. Genetic risk factors for sporadic germ cell testicular tumors	40
A.V. Maksimov, A.G. Martov, L.P. Pavlov, P.A. Neustroev, R.R. Vinokurov. Laparoscopic partial nephrectomy with superselective balloon embolization of renal artery	46
D.Yu. Pushkar, V.V. Dyakov, A.O. Vasilyev, D.V. Kotenko. Comparison of functional outcomes after retropubic and robot-assisted radical nerve-sparing prostatectomy conducted by surgeons with total caseloads of over 1000 prostatectomies	51
A.I. Neimark, M.A. Tachalov, B.A. Neimark, D.V. Torbik, D. D. Arzamastsev. X-ray-guided endovascular surgery in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer	55

СОДЕРЖАНИЕ

П.В. Глыбочко, С.Н. Алексеенко, Е.А. Губарева, Е.В. Куевда, А.А. Басов, А.С. Сотниченко, С.С. Джимаков, И.С. Гуменюк, И.Х. Егиев, В.Н. Чечелян, Р.З. Накохов, О.М. Лясота, Ю.В. Тетерин. Экспериментальная разработка и обоснование протокола децеллюляризации почки с последующей комплексной оценкой качества биологического каркаса	60
М.И. Коган, Ю.Л. Набока, С.К. Беджанян, Е.В. Митусова, И.А. Гудима, П.П. Моргун, Л.И. Васильева. Информативно ли бактериологическое исследование пузырной мочи при остром обструктивном пиелонефрите?	67
А.Д. Кочкин, Э.А. Галлямов, В.Л. Медведев, Р.Г. Биктимиров, А.Г. Мартов, Ф.А. Севрюков, А.Б. Новиков, А.Е. Санжаров, В.П. Сергеев. Лапароскопическая пиелолитотомия при коралловидном нефролитиазе. мультицентровое исследование	73
Д.В. Еникеев, П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, А.В. Амосов, Т.М. Алексеева, М.Э. Еникеев, Д.Г. Цариченко, Д.В. Чиненов, Л.Д. Козмин, З.К. Джалаев, М.С. Тараткин. Чрескожная криоабляция опухоли почки под ультразвуковым контролем	79
Р.Г. Биктимиров, А.Г. Мартов, Т.Р. Биктимиров, А.А. Капутовский. Повреждение магистральных сосудов во время лапароскопии в урологии. Разбираем хирургическую тактику на клинических примерах	85
П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Е.В. Шпоть, А.М. Пшихачев, К.М. Мосякова, А.С. Николаева. Лапароскопическая цистпростатвезикулэктомия с ортотопической эксцентрической илеопластикой мочевого пузыря	89
Е.А. Атаманова, М.И. Андрюхин, И.А. Василенко, О.В. Макаров. Профилактика тромбогеморрагических осложнений в послеоперационном периоде у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы	95
М.В. Немцова, Е.В. Ивкин, А.А. Трякин, В.В. Руденко, И.С. Данцев, С.А. Тюлядин, О.Б. Лоран. Генетические факторы риска развития спорадических герминогенных опухолей яичка	102
А.В. Максимов, А.Г. Мартов, Л.П. Павлов, П.А. Неустроев, Р.Р. Винокуров. Лапароскопическая резекция почки с суперселективной баллонной эмболизацией почечной артерии	109
Д.Ю. Пушкарь, В.В. Дьяков, А.О. Васильев, Д.В. Котенко. Сравнение функциональных результатов после радикальной позадилоной и робот-ассистированной простатэктомии, выполненных по нервосберегающей методике хирургами с опытом более 1000 операций	115
А.И. Неймарк, М.А. Тачалов, Б.А. Неймарк, Д.В. Торбик, Д.Д. Арзамасцев. Рентгенэндоваскулярная хирургия в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы	118

P.V. Glybochko¹, S.N. Alekseenko², E.A. Gubareva², E.V. Kuevda², A.A. Basov²,
A.S. Sotnichenko², S.S. Dzhimak³, I.S. Gumenyuk², I.Kh. Egiev², V.N. Chechelyan²,
R.Z. Nakokhov², O.M. Lyasota³, Yu.V. Teterin²

EXPERIMENTAL DEVELOPMENT AND RATIONALE FOR A RENAL DECELLULARIZATION PROTOCOL WITH SUBSEQUENT COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE BIOLOGICAL SCAFFOLD

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Kuban State Medical University of Minzdrav of Russia, Krasnodar, Russia;

³Kuban State University, Krasnodar, Russia

Corresponding author: E. A. Gubareva – PhD, Head of the Laboratory of Basic Research in the Field of Regenerative Medicine, KubSMU of Minzdrav of Russia, Krasnodar, Russia; e-mail: g_lena82@list.ru
Chronic renal failure (CRF) is one of the most challenging problems of contemporary medicine. Patients with chronic renal failure usually need renal replacement therapy as either hemodialysis, peritoneal dialysis or a kidney transplant. The latter is the most promising option for end-stage kidney disease. However, the shortage of donor organs, the complexity of their delivery, the difficulty in finding an immunologically compatible donor and the need for lifelong immunosuppression triggered advances in modern tissue engineering. In this field, the primary priority is focused on developing bioengineered scaffolds with subsequent recellularization with autologous cells. Using such constructs would allow for solving both ethical and immunological problems of transplantation.

The aim of this pilot study was to develop a new method of renal decellularization using small laboratory animals.

Materials and Methods. The study investigated the morphological structure of the obtained decellularized matrix and quantitatively tested DNA residues in the resulting scaffold. We proposed a new biophysical method for assessing the matrix quality using the EPR spectroscopy and conducted experiments on the matrix recellularization with mesenchymal multipotent stem cells to estimate cytotoxicity, cell viability and metabolic activity.

Results. The obtained decellularized renal matrix retained the native tissue architecture after a complete removal of the cell material, had no cytotoxic properties and supported cell adhesion and proliferation.

Conclusion. All the above suggests that the proposed decellularization protocol is a promising method to produce tissue-engineered kidney constructs with possible clinical application in the foreseeable future.

Keywords: regenerative medicine, tissue engineering, scaffold, decellularization, tissue-engineered kidney recellularization, EPR spectroscopy

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Glybochko P.V., Alekseenko S.N., Gubareva E.A., Kuevda E.V., Basov A.A., Sotnichenko A.S., Dzhimak S.S., Gumenyuk I.S., Egiev I.Kh., Chechelyan V.N., Nakokhov R.Z., Lyasota O.M., Teterin Yu.V. Experimental development and rationale for a renal decellularization protocol with subsequent comprehensive assessment of the biological scaffold. Urologiia. 2017;2:05–12 (in Russian)

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.2.05-12>

Relevance. Chronic renal failure (CRF) is a heterogeneous disorder associated with increased morbidity and mortality, still remaining one of the most challenging problems of contemporary medicine. Despite more than half a century of widespread clinical utilization of kidney transplantation, advances in renal replacement therapies, surgical technique, organ conservation, improvement and optimization of immunosuppression protocols and postoperative management, long transplant waiting lists have been steadily increasing [1, 2]. The key problem of modern transplantation medicine is the severe shortage of donor organs, the difficulty finding immunologically compatible organs, the complexity of organ procurement and delivery and the necessity for lifelong immunosuppressive therapy [3–5]. The need to resolve the above difficulties has stimulated efforts to develop modern tissue engineering strategies for the kidney. Of them, the most promising is the development of bioengineered acellular kidney scaffolds capable of

being populated with other cells. To date, there are several laboratories in the world engaged in the creation of tissue engineered kidneys (TEK).

Thus, E. Ross et al. [6] designed two decellularization protocols. In the initial protocol the intact rat kidney was arterially perfused with sequentially increasing concentrations of the Triton X-100 (0.5, 3, 6 and 10% solutions), rinsed with deionized water and then 4% sodium deoxycholate. In the optimized SDS protocol, the sequence was 3% Triton X-100, deionized water, repeat 3% Triton X-100, and then the 4% SDS. Both proposed protocols made it possible to effectively remove the remaining cellular debris; the kidneys acquired transparency while preserving the characteristic architectonics of the basal membrane.

C. Liu et al. [7] designed a rat kidney cellular matrix scaffold using peristaltic pump perfusion with 3% TritonX-100 and 1% SDS. Apart from different detergent concentration, this protocol used different

the rate of perfusion and changed the total time of action of decellularizing solutions up to 64 hours. The absence of cells on the scaffold was verified by routine histological methods and the analysis of the ultrastructural architectonics of the matrix.

P. Baptista et al. [8] developed a perfusion system to create natural 3D matrices with an intact vascular network, not only for the kidney, but also for other organs, such as the liver and pancreas. They used the native vascular system to perfuse a decellularization solution made of 1% of detergent Triton X-100 and 0.1% ammonium hydroxide in deionized water. Immunohistochemical analysis of these decellularized scaffolds using laminin and fibronectin showed preservation of the distinctive matrix chemistry and maintenance of their spatial locations, extensive and intense albumin expression and a large number of proliferating cells in the core of the scaffold.

J. Song et al. [9] decellularized rat kidneys via renal artery perfusion with 1% SDS under the control of perfusion pressure. As a result of the experiment, the authors developed an acellular matrix, which preserved kidney's architecture and ECM proteins. To regenerate functional kidney tissue, acellular rat kidneys were repopulated with endothelial and epithelial cells. After seeding, kidney constructs were transferred to a perfusion bioreactor designed to provide whole organ culture conditions. After culturing under in vitro conditions, regenerated kidneys were transplanted into rats in orthotopic position. According to the authors, TEC successfully functioned and provided urine production and clearance of metabolites without signs of bleeding or graft thrombosis. However, this design still had a number of disadvantages. Thus, the glomerular filtration rate was lower than in native kidneys, and fractional reabsorption of electrolytes also decreased, which indicated the functional immaturity of the tissue engineered kidney [9].

Thus, the inability of natural materials to fully reproduce the complex structure of ECM has led to the need of using decellularized scaffolds of native donor derived organs, or matrices made from polymeric materials and completely reproduce the structure of the native organ. Scaffolds created by decellularization have a greater biocompatibility and cause a lower response from the immune system than synthetic polymers.

Using three-dimensional 3D-scaffolds allows the matrix to be efficiently repopulated with various types of cells, and, consequently, to develop them into renal tissue capable of performing its physiological functions [10]. However, even the scaffolds operating in vitro and in vivo are not devoid of disadvantages thus leaving room for developing more effective methods of decellularization. Prolonged protocols, aggressive detergents, the desire to get an acellular matrix, sometimes compromise the safety of ICM components. This makes searching for optimal protocols for developing high quality scaffolds very relevant.

The aim of the study was to develop a new protocol for whole-kidney decellularization using a small animal model with subsequent evaluation of the resulting scaffold.

Materials and methods

Organ procurement and preparation

Fifteen male Wistar rats (Rappalovo, St. Petersburg) weighing 200 ± 50 g were used to develop the renal

decellularization protocol. The experiments were carried out in the laboratory for fundamental research in the field of regenerative medicine of the Kuban State Medical University. The animals were handled according to the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (USA, 2001); the research protocol was approved by the local ethics committee (Minutes No. 21/1). The animals were kept in standard vivarium conditions, with free access to food and water, at room temperature (18–25°C) and with natural with day/night regimen 12 h/12 h.

One hour prior to surgery, the animals were anticoagulated with 100 units of heparin; euthanasia was performed with a lethal dose of barbiturates (150 mg/kg) intraperitoneally. To harvest the kidney, midline laparotomy was performed, followed by dissecting the abdominal membrane, intestinal loops and mesentery being moved aside to facilitate access to the posterior wall of the abdominal cavity. Renal artery and vein were excised along with the aorta and posterior vena cava before bifurcation. The kidney was isolated from the fat capsule under sterile conditions and washed with phosphate buffer solution supplemented with 1% penicillin-streptomycin. The renal artery was isolated with caution, mostly in a blunt manner, cannulated with a sterile 24 G or 22 G intravenous catheter (La-med Healthcare Pvt. Ltd., India), depending on the artery diameter and fixed in a specialized bioreactor (Harvard Apparatus, Massachusetts, USA).

Decellularization of the kidney

Decellularization was performed using a detergent-enzymatic protocol proposed by J. J. Song et al. [9] in the authors' modification. The total time of detergent exposure was 22 hours.

The kidneys were decellularized via antegrade renal artery perfusion with sterile phosphate buffer solution with the addition of 1% antibiotic-antimycotic for 30 min. Thereafter, perfusion was performed successively using deionized water for 30 minutes and 4% solution of sodium deoxycholate supplemented with 800 µl of EDTA (3 h), washed with phosphate buffer and exposed to a solution of bovine pancreatic DNase-I 2000 U/mg for 1 hour. The cycle was terminated by washing with phosphate buffer for 12 hours. The next cycle of decellularization was started with perfusion with deionized water (30 min), 4% solution of sodium deoxycholate for 1.5 hours and exposure to a solution of bovine pancreatic DNase-I also for 1.5 hours.

The decellularization was completed by perfusion of sterile phosphate buffer solution via the renal artery.

Isolation and typing of mesenchymal multipotent stem cells (MMSC)

To isolate MMSC, femoral and tibial bones were collected from 10 euthanized male Wistar rats (Rappalovo, St. Petersburg) weighing 200 ± 50 g. Under sterile conditions, bone metaphyses were cut off, bone marrow was removed by multiple washings with a solution of phosphate buffer with 1% antibiotic-antimycotic and placed in a sterile tube. After centrifugation, the pellet was resuspended in DMEM culture medium supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) and 1% penicillin and streptomycin solution (Gibco, Life Technologies, USA). Culturing was performed on Corning bottles (USA) and incubated maintaining a 5% CO₂ at 37°C. After the first 24 hours of incubation, the unattached cells were removed together with the culture medium followed by



Fig. 1. Rat kidney in bioreactor: native (left) and in the process of decellularization (right)

changing the medium every 2 days. Culturing was carried out up to 3-4 passages with subsequent typing before testing for cytotoxicity and cell viability on scaffolds. The resulting cells were verified as MMSC by induced differentiation into three cell lines using specialized StemPro media (Gibco, Thermo Fisher Scientific Inc., USA) according to the manufacturer's protocol followed by qualitative detection [11]. After completion of the induction, adipogenic and chondrogenic differentiation was assessed by staining with Oilred O dye and sulfated glycosaminoglycans toluidine blue, respectively. The mineralization of the extracellular matrix during osteogenic differentiation was assessed by staining with alizarin red.

Assessment of the quality of biological kidney scaffolds

On the completion of the decellularization, the quality of the biological kidney scaffolds was investigated. The resulting samples were fixed in 10% neutral buffered formalin, dehydrated and paraffinized in a standard procedure using a Leica TP1020 Automatic Tissue Processor and a Leica EG1150H modular tissue embedding unit (Germany). Paraffin sections, 5 μ m thick, sectioned using the Leica RM2235 rotary microtome (Germany) were dewaxed, hydrated and stained with hematoxylin and eosin and DAPI fluorophore (4', 6-diamidino-2-phenylindole). The histological characteristics were assessed using an Olympus BX 51 microscope (Japan).

The extent of decellularization was confirmed by analyzing the DNA content before and after exposure to decellularizing agents on a NanoDrop ND-1000 spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific Inc., USA) using a reagent kit (Dneasy Blood and Tissue Kit, Qiagen, Sweden) according to standard procedures or manufacturer's instruction.

Biophysical evaluation of the effectiveness of decellularization was conducted using EPR spectroscopy. Assessment of the EPR spectral parameter was carried out on a spectrometer (JEOL, JES FA 300, Japan) at 24°C within the X range. The measured parameters included: super-high-frequency radiation with a capacity of 1 mW, microwave radiation with a frequency of 9144 MHz, and high frequency modulation amplitude of 0.1 mT [12]. Samples were lyophilized in a vacuum freeze dryer "LS-1000" (Prointech, Russia Federation) and

weighed (Ohaus scales, China, precision of balance $\pm$ 0.01 mg). The EPR signal of the suspended sample was measured in a quartz vessel (5 mm in diameter), while the weight of the sample in the resonator zone was 0.03 g [13]. The concentration of paramagnetic centers in the samples was determined by comparing with the signal of the standard sample (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl) oxidanyl (TEMPO) containing 6.4×10^{-7} mol of paramagnetic centers, the integrated intensity of the EPR signal in the samples studied was calculated by double numerical integration.

To assess cell viability on the scaffold and the cytotoxicity of the resulting decellularized kidney matrix, a static recellularization method was used, followed by an XTT test and calculation of the quantitative parameters of viability and cytotoxic index [14] after measuring the optical density of the culture medium with the XTT reagent. For this purpose, a sample of a decellularized kidney was placed in a 96-well plate, cell suspension was added and cultured under standard conditions in a CO₂ incubator for 24 hours before performing an XTT test. For the recellularization, MMSC of the 3rd passage was used as a suspension, the cells were seeded at 30,000 per well in 200 μ l DMEM culture medium containing 10% fetal bovine serum and 1% antibiotic-antimycotic solution. Cells with MMSC, cultured without biological scaffolds, served as controls. The working solution of XTT was prepared according to the manufacturer's protocol (Cell proliferation assay XTT, Aphli Chem GmbH, Germany). The optical density was measured on a multifunction ReadMax F5 reader (Molecular Devices, USA) under standard conditions at 450 nm using the manufacturer's protocol.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using variation statistics calculated by Microsoft Office Excel software. The results were presented as mean (M) and standard error of mean (m). When comparing mean values of the groups studied, the percentage of possible errors was found from the Student's t-test table for paired comparisons, expressed as the reliability values of the difference "p", where $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. On completion of decellularization, the kidneys lost the intense fleshy-red color characteristic of the native organ and acquired a slightly opalescent yellowish-white hue typical of the decellularized tissues (Figure 1), which was consistent with descriptions reported in previous studies [15–18]. In this case, the three-dimensional structure of the matrix was preserved. H&E staining of the resulting decellularized kidney revealed well preserved ECM architecture with no evidence of residual nuclei or intact cells (Fig. 2).

After staining of the native kidney sections with fluorophor DAPI, there was intense luminescence of the nuclear structures, while it was completely absent in the decellularized tissues.

Quantitative determination of the DNA level in native and decellularized kidney samples showed that decellularization resulted in elimination of about 82.6% of the nuclear material (930.7 ± 107.9 and $162.8.3 \pm 56.04$ ng/mg in native tissue and decellularized tissue, respectively, $p = 0.0037$, Fig. 3). Colorimetric analysis using the XTT assay showed the presence metabolic activity of cells seeded on the scaffold of the decellularized kidney under

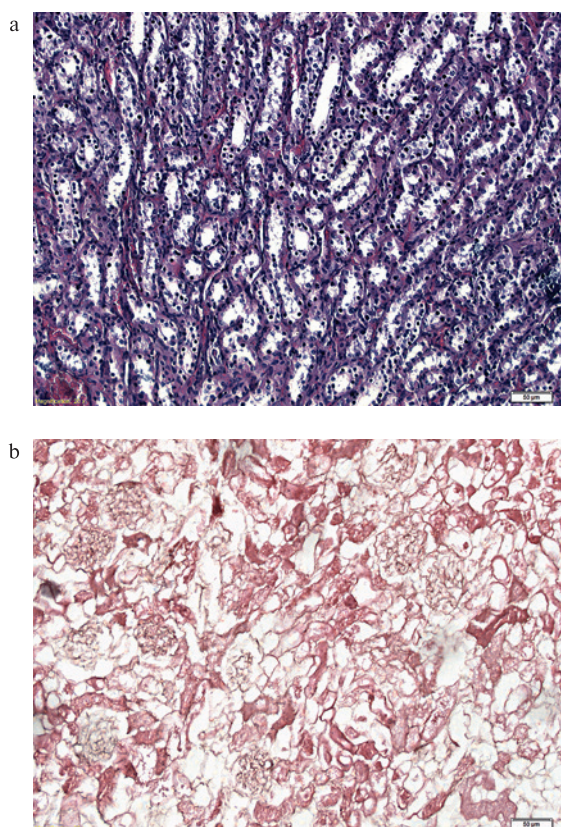


Fig. 2. Histological characteristics of the matrix of native (a) and decellularized (b) rat kidney. H&E staining, x 20

static conditions (the scaffold was seeded on a 96-well plate for 24 hours). The calculation of the scaffold-seeded cell viability and the quantitatively assessed cytotoxic index confirmed the accuracy qualitative evaluation of the cell metabolic activity. Thus, the cytotoxic index of the scaffold was 16%, and the viability of cells seeded on the decellularized matrix of the kidney was 116% indicating cell proliferation. There were no statistically significant differences between the optical density of cells cultured on the scaffold and the control cells ($p=0.0624$, Fig. 4).

One of the most promising criteria for assessing the quality of decellularization could be a biophysical method. Natural cell metabolism is known to be accompanied by the generation of free radicals [19]. At the same time, in the mitochondrial respiratory chain, one of the basic free radical products is the seven-quinone radical of ubiquinone ($HQ\cdot$). It could be used to assess the mitochondrial activity, since paramagnetic species are common intermediates of all redox reactions in both normal and abnormal metabolism, and, therefore, can confirm cell viability [20]. One of the most effective methods for identifying and quantifying paramagnetic particles in living tissues and individual organoids is EPR spectroscopy, which makes it possible to assess free radical production in biological systems, including mitochondria [20].

Analysis of the EPR spectra of decellularized kidneys did not reveal paramagnetic centers consistent with the seven-quinone ubiquinone radical ($HQ\cdot$). That was

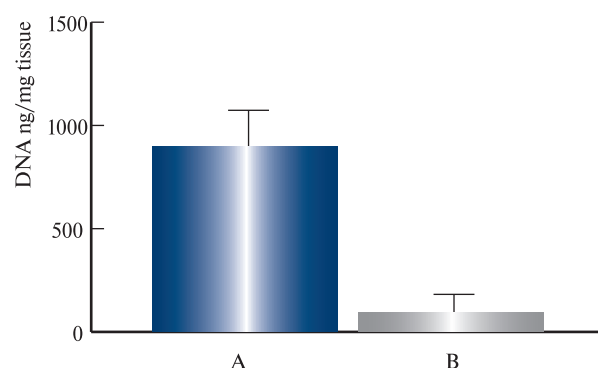


Fig. 3. Quantitative analysis of DNA content in the native and decellularized rat kidney. A - native kidney, B - kidney after decellularization

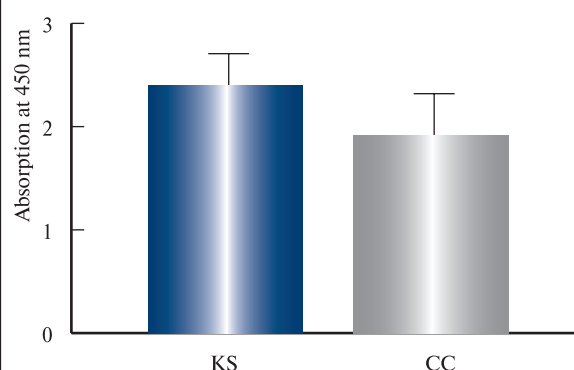


Fig. 4. The absorption of XTT reagent in testing the metabolic activity of cells on the decellularized matrix of the rat kidney. KS - a kidney scaffold, recellularized MMSK, CC - cellular control.

confirmed by the absence of a signal with g-factor in the range from 2.005 to 2.007, which would differ from zero in intensity. The findings suggested the absence of electron carriers necessary for the functioning of living cells in the decellularized kidney [21] thus confirming the absence of viable cells in the scaffold after decellularization.

In the lyophilized tissue of the native kidney, EPR spectroscopy detected paramagnetic centers (g-factor in the range from 2.005 to 2.007) consistent with seven-quinone radical of ubiquinone with concentrations in the samples ranging from 7.65×10^{-8} to 2.47×10^{-7} mol/g of lyophilized tissue, which indicates the presence of living cell elements in the examined samples. EPR spectroscopy of the native kidney showed that the concentration of paramagnetic centers with a g-factor of 2.005 was 9.79×10^{-8} mol/g of lyophilized tissue, which confirmed excretion of free radical in the mitochondria of native tissue cells.

The study findings suggest that the EPR-spectroscopy is one of the possible ways of assessing the viability of cellular structures in native and decellularized kidney tissues. The absence of an EPR signal with g-factor ranging from 2.005 to 2.007 indicates the absence of living cells in the sample under study, thus helping determine the completeness of the scaffold preparation which requires cellular structures in the tissue to be removed.

Discussion. The creation of an artificial organ, completely replacing a donor kidney transplant would help save the lives of many patients. Now patients waiting for transplantation have to undergo long-term renal replacement therapies which negatively affect their quality of life. Increasing incidence of renal pathology in recent years calls for innovative research for the development of cell-based therapies such as a bioartificial kidney device [22]. The core component of the bioartificial kidney is a living membrane consisting of a tight kidney cell monolayer with preserved functional organic ion transporters cultured on a polymeric membrane surface [22, 23]. However, further research is needed to improve the functioning of the kidney cell monolayer on the surface of the membrane and design better the protocols for the cultivation of renal tubule epithelial cells on the synthetic membrane.

Bioartificial kidney device, like the previously created hemodialysis and/or peritoneal dialysis, are not fully capable of recreating the complex spatial structure of the native organ and its cellular composition. For example, current renal replacement therapy utilizes semi-permeable membranes to substitute for the small solute clearance function of the renal glomerulus but they do not replace the transport, metabolic, and endocrine functions of the tubular cells, rendering them only a partial substitute therapy at best. [23]. The use of allogeneic renal epithelial cells maintained within an extracorporeal environment could provide therapeutic benefit to patients requiring continuous renal replacement therapy and improve survival without deteriorating the quality of life [23].

This has led to designing of a bioartificial renal epithelial cell system (BRECS), which utilizes a dense population of human renal epithelium cells grown on porous, niobium-coated carbon disks within a bioreactor housing maintained by perfusion culture through the disks. The viability of the cells is maintained by the perfusion of the culture medium through the discs, which allows the cells to provide metabolic and endocrine functions of the tubular epithelium [24].

However, these devices applied from outside the body as part of an extracorporeal circuit. This makes it necessary to design biological kidney scaffold that is not only compact and safe for long-term use, but also allows seeding, growth and proliferation of various cell lines for the fullest possible reproduction of the structural and functional properties of the native kidney in vivo. Currently, an active search is being conducted for biocompatible materials able to provide the whole organ mechanical stability and do not interfere with the further growth of cells on the bio-artificial scaffold. Decellularization is a process aimed at removing cells with preservation of ECM components and a three-dimensional structure of the organ or tissue. According to the literature, ECM maintains cell adhesion, regulates migration, growth, cell differentiation, apoptosis, modulates the effect of cytokines and growth factors, activates intercellular interaction. Therefore, to create a complete TEC organ or tissue, a qualitative biological scaffold must be designed.

A growing body of literature has reported studies aimed at designing a decellularized matrix of the kidney using protocols combining different types and concentrations of detergents and enzymes, changing the sequence and speed of perfusion of solutions, duration of exposure, etc. [6-9].

Despite the advances in this field, the resulting matrices were not comprehensively evaluated and, while carrying out the recellularization, although they gave short-term effects of the reproduction of the filtration, reabsorption and secretion function, functionally significantly differed from the native kidney. In addition, the key aspect is the proper selection of the cell line for matrix recellularization. Thus, for example, J. J. Song et al. decellularized rat kidneys using 1% SDS followed by recellularization by differentiated epithelial and endothelial cells. The authors propose to replace this detergent with a 4% solution of sodium deoxycholate, a decellularizing agent providing a more sparing effect and able to shorten the time of exposure, which contributes to maintaining the structural integrity of the ECM.

In this study MMSCs were used to test the cytotoxicity of the scaffold, but a fully functioning TEC cannot be recellularized using only one cell culture. Moreover, endothelial and epithelial cells also do not fulfill this task. As a result, glomerular filtration and reabsorption do not reach the physiologic levels [9]. Therefore, the search for optimal protocols for producing biological kidney scaffolds and cell lines for recellularization remains a challenging problem of tissue engineering.

Conclusion. Development of TEC kidneys is considered a very promising direction of regenerative medicine for solving key problems of transplantation medicine and complications of extracorporeal detoxification. The authors of the article proposed a modified protocol of rat kidney decellularization followed by a complex evaluation of the morphological changes in the structure of the resulting scaffold. The study quantitatively tested DNA residues in the resulting scaffold and used the EPR spectroscopy to record biophysical parameters before and after exposure to detergents and enzymes. These parameters allowed us to evaluate the effectiveness and quality of the decellularization. The cytotoxic properties of the scaffold and the metabolic activity of the cells after recellularization were quantified by a colorimetric test using an XTT test and calculation of the quantitative parameters of viability and cytotoxic index.

The criteria developed for assessing the quality of decellularized scaffold take into account a complex approach aimed not only at eliminating cells that can induce a tissue rejection reaction, but also to ensure the preservation of tissue structure, the absence of toxicity, and the possibility of restoring biomechanical characteristics. The resulting kidney scaffold does not interfere with cell adhesion, promotes cell proliferation and is potentially capable of recreating the three-dimensional structure of the native organ. Biological scaffolds have proven to be reliable nontoxic matrices that reproduce the architectonics of native tissue with preserved components of the ECM and a developed vasculature, supporting the adhesion, growth and proliferation of cells after recellularization.

Acknowledgements

The work was supported by the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (of 01.18.2015 Part 1, section 1) "Development of experimental samples of tissue-engineered constructs based on decellularized matrices for use in regenerative medicine" and complex research "Cellular mechanisms of regeneration of intrathoracic organs and tissues.

REFERENCES

1. DeMattos A.M., Olyaei A.J., Prather J.C., Golconda M.S., Barry J.M., Norman D.J. Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. *Kidney Int.* 2005;67(2):714–720.
2. Abecassis M., Bartlett S.T., Collins A.J., Davis C.L., Delmonico F.L., Friedewald J.J., Hays R., Howard A., Jones E., Leichtman A.B., Merion R.M., Metzger R.A., Pradel F., Schweitzer E.J., Velez R.L., Gaston R.S. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. *Clin J Am Soc Nephrol. American Society of Nephrology.* 2008; 3(2):471–480.
3. Delmonico F.L., Dew M.A. Living donor kidney transplantation in a global environment. *Kidney Int.* 2007;71(7):608–614.
4. Manauis M.N., Pilar K.A., Lesaca R., de Belen Uriarte R., Danguilan R., Ona E. A National Program for Nondirected Kidney Donation From Living Unrelated Donors: The Philippine Experience. *Transplant Proc.* 2008;40(7):2100–2103.
5. Fuchs J.R., Nasser B.A., Vacanti J.P. Tissue engineering: a 21st century solution to surgical reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(2):577–591.
6. Ross E.A., Williams M.J., Hamazaki T., Terada N., Clapp W.L., Adin C., Ellison G.W., Jorgensen M., Batich C.D. Embryonic stem cells proliferate and differentiate when seeded into kidney scaffolds. *J Am Soc Nephrol. American Society of Nephrology.* 2009;20(11):2338–2347.
7. Liu C., Liu S., Xu A., Kang Y., Zheng S., Li H. Preparation of whole-kidney acellular matrix in rats by perfusion. *J South Med Univ.* 2009;29(5):979–982.
8. Baptista P.M., Orlando G., Mirmalek-Sani S.H., Siddiqui M., Atala A., Soker S. Whole organ decellularization – a tool for bioscaffold fabrication and organ bioengineering. In: 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE. 2009;6526–6529 p.
9. Song J.J., Guyette J.P., Gilpin S.E., Gonzalez G., Vacanti J.P., Ott H.C. Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney. *Nat Med. Nature Research.* 2013; 19(5):646–651.
10. Fisher J.P., Mikos A.G., Bronzino J.D., Peterson D.R. Tissue engineering : principles and practices. CRC Press. 2013.
11. Kueva E.V., Gubareva E.A., Sotnichenko A.S., Gumenyuk I.S., Gilevich I.V., Polyakov I.S. et al. Experience of Perfusion Recellularization of Biological Lung Scaffold in Rats. *Russ J Transplantology Artif Organs [Internet].* 2016;18(1):38–44. Available from: <http://journal.transpl.ru/vtio/article/view/617>.
12. Gubareva E.A., Sjöqvist S., Gilevich I.V., Sotnichenko A.S., Kueva E.V., Lim M.L., Feliu N., Lemon G., Danilenko K.A., Nakokhov R.Z., Gumenyuk I.S., Grigoriev T.E., Krashennikov S.V., Pokhotko A.G., Basov A.A., Dzhimak S.S., Gustafsson Y., Bautista G., Beltrán Rodríguez A., Pokrovsky V.M., Jungebluth P., Chvalun S.N., Holterman M.J., Taylor D.A., Macchiarini P. Orthotopic transplantation of a tissue engineered diaphragm in rats. *Biomaterials. Elsevier.* 2016; 77:320–335.
13. Basov A.A., Bykov I.M., Baryshev M.G., Dzhimak S.S., Bykov M.I. Determination of deuterium concentration in foods and influence of water with modified isotopic composition on oxidation parameters and heavy hydrogen isotopes content in experimental animals, *Vopr. VoprPitan.* 2014;83(5):43–50.
14. Bagaeva V.V., Popova V.M., Pashkova G.S., Isadzhanyan K.E., Nikitin V.V., Zhilenkov E.L. The study the efficacy and safety of antimicrobial agents. *Res Pract Med J.* 2015;2(3):35.
15. Badylak S.F., Taylor D., Uygun K. Whole-organ tissue engineering: decellularization and recellularization of three-dimensional matrix scaffolds. *Annu Rev Biomed Eng. Annual Reviews.* 2011;13:27–53.
16. Wainwright J.M., Czajka C.A., Patel U.B., Freytes D.O., Tobita K., Gilbert T.W., Badylak S.F. Preparation of cardiac extracellular matrix from an intact porcine heart. *Tissue Eng Part C Methods.* 2010;16(3):525–532.
17. Sellaro T.L., Ravindra A.K., Stolz D.B., Badylak S.F. Maintenance of hepatic sinusoidal endothelial cell phenotype in vitro using organ-specific extracellular matrix scaffolds. *Tissue Eng.* 2007;13(9):2301–2310.
18. Conrad C., Niess H., Huss R., Huber S., von Luetichau I., Nelson P.J., Ott H.C., Jauch K.W., Bruns C.J. Multipotent mesenchymal stem cells acquire a lymphendothelial phenotype and enhance lymphatic regeneration in vivo. *Circulation.* 2009;119(2):281–289.
19. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature. Nature Publishing Group.* 2000;408(6809):239–247.
20. Svistunenko D.A., Davies N., Brealey D., Singer M., Cooper C.E. Mitochondrial dysfunction in patients with severe sepsis: An EPR interrogation of individual respiratory chain components. *Biochim Biophys Acta – Bioenerg.* 2006;1757(4):262–272.
21. Gubareva E.A., Kueva E.V., Dzhimak S.S., Basov A.A., Sotnichenko A.S., Bolotin S.N., Gilevich I.V., Gumenyuk I.S., Macchiarini P. EPR spectroscopy solutions for assessment of decellularization of intrathoracic organs and tissues. *Dokl Biochem Biophys.* 2016;467(1):113–116.
22. Hulshof F., Schophuizen C., Mihajlovic M., van Blitterswijk C., Masereeuw R., de Boer J., Stamatiadis D. New insights into the effects of biomaterial chemistry and topography on the morphology of kidney epithelial cells. *J Tissue Eng Regen Med.* 2016. doi: 10.1002/term.2206.
23. Johnston K.A., Westover A.J., Rojas-Pena A., Buffington D.A., Pino C.J., Smith P.L., Humes H.D. Development of a wearable bioartificial kidney using the Bioartificial Renal Epithelial Cell System (BRECS). *J Tissue Eng Regen Med.* 2016. DOI: 10.1002/term.2206.
24. Buffington D.A., Pino C.J., Chen L., Westover A.J., Hageman G., Humes H.D. Bioartificial Renal Epithelial Cell System (BRECS): a compact, cryopreservable extracorporeal renal replacement device. *Cell Med.* 2012;4:33–43.

Received 17.11.16

Accepted 22.12.16

Authors' information:

Glybochko P.V. – Academician of the RAS, Dr.Med.Sci., Prof., Rector of I.M. Sechenov First MSU, Moscow, Russia
 Alekseenko S.N. – Dr.Med.Sci., Prof., Rector of KubSMU of Minzdrav of Russia, Krasnodar, Russia; e-mail: corpus@ksma.ru
 Gubareva E.A. – PhD, Head of the Laboratory of Basic Research in the Field of Regenerative Medicine, KubSMU of Minzdrav of Russia, Krasnodar, Russia; e-mail: g_lena82@list.ru
 Kueva E.V. – PhD, Research Fellow at the Laboratory of Basic Research in the Field of Regenerative Medicine, KubSMU of Minzdrav of Russia, Krasnodar, Russia; e-mail: elenakueva@yandex.ru
 Basov A.A. – Dr.Med.Sci., Professor at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, KubSMU of Minzdrav of Russia, Krasnodar, Russia; e-mail: son_sunytch79@mail.ru
 Sotnichenko A.S. – PhD, Research Fellow at the Laboratory of Basic Research in the Field of Regenerative Medicine, KubSMU of Minzdrav of Russia, Krasnodar, Russia; e-mail: alex24.88@mail.ru
 Gumenyuk I.S. – PhD, Research Fellow at the Laboratory of Basic Research in the Field of Regenerative Medicine, KubSMU of Minzdrav of Russia, Krasnodar, Russia; e-mail: meklon@gmail.com
 Egiev I.Kh. – Fifth Year Student, Faculty of Pediatrics, KubSMU of Minzdrav of Russia, Krasnodar, Russia; e-mail: ivan.egiev@mail.ru
 Chechelyan V.N. – Fifth Year Student, Medical Faculty, KubSMU of Minzdrav of Russia, Krasnodar, Russia; e-mail: valera.chechelian2013@yandex.ru
 Nakokhov R.Z. – Junior Research Fellow at the Laboratory of Basic Research in the Field of Regenerative Medicine, KubSMU of Minzdrav of Russia, Krasnodar, Russia; e-mail: nrz00009@gmail.com
 Teterin Yu.V. – Third Year Student, Medical Faculty, KubSMU of Minzdrav of Russia, Krasnodar, Russia; e-mail: valera.chechelian2013@yandex.ru
 Dzhimak S.S. – PhD, Associate Professor at the Department of Radiophysics and Nanotechnology, KubSU, Krasnodar, Russia; e-mail: jimack@mail.ru
 Lyasota O.M. – PhD Student at the Department of Radiophysics and Nanotechnology, KubSU, Krasnodar, Russia; e-mail: arcybasheva@mail.ru

M.I. Kogan¹, Yu.L. Naboka¹, S.K. Bedzhanyan¹, E.V. Mitusova¹,
I.A. Gudima¹, P.P. Morgun², L.I. Vasil'eva¹

IS BACTERIOLOGICAL TESTING OF BLADDER URINE INFORMATIVE IN ACUTE OBSTRUCTIVE PYELONEPHRITIS?

¹ RostSMU of Minzdrav of Russia, Rostov on Don, Russia;

² Urology Department of the City Emergency Hospital, Rostov on Don, Russia

Corresponding author: M.I. Kogan M.I. — The Honored Scientist of Russia, Dr.Med.Sci., Prof.,
Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-Andrology,
Faculty of AT and PRS, RostSMU of Minzdrav of Russia, Rostov on Don, Russia; e-mail: dept_kogan@mail.ru

The problem of the etiology and pathogenesis of acute obstructive pyelonephritis (AOP) remains one of the challenging issues of modern urology. Etiological agents of pyelonephritis can be both gram-negative and gram-positive opportunistic bacteria mostly belonging to the normal flora in humans. The generally accepted diagnostic workup involves a bacteriological testing of not pelvic urine, but of bladder urine collected by a transurethral catheter or midstream specimens of urine collected from the patients. Our study aimed to compare the microbiota of bladder and pelvic urine in patients with AOP.

Materials and methods. The study comprised 72 sequentially selected patients (12 men and 60 women) with AOP associated with ureteral stones. Mean age of patients was 53.7±0.5 years. All patients underwent a bacteriological examination of the bladder urine collected by a transurethral catheter and pelvic urine obtained after relieving the stone-related ureteral obstruction. Urinary diversion was performed using j-j stent and PCN in 64 and eight patients, respectively. Preoperative prophylactic antibiotics were administered routinely. Bacteriological testing of urine was carried out using an extended set (9–10) of culture media. Empirical antibiotic therapy was initiated only after the restoration of urine outflow from the kidney and continued for 5–6 days until the availability of bacteriological testing results.

*Results. Levels of bacteriuria with Enterobacteria, gram-positive pathogens and NAB in two urine samples did not differ significantly ($p>0.05$). There was a wide range of bacteriuria from 10^1 to 10^6 CFU/ml of most microorganisms except *Proteus* spp., *S. aureus*. In bladder urine, the rates of bacteriuria of $\geq 10^4$ CFU/ml for *E. coli*, *Klebsiella* spp. and *Proteus* spp. were 90.9%, 72.7%, and 100.0%, respectively. For the remaining microorganisms, predominant bacteriuria was $\leq 10^3$ CFU/ml. In pelvic urine, the rates of bacteriuria of $\geq 10^4$ CFU/ml for *E. coli*, *Klebsiella* spp. and *Proteus* spp. was 71.8%, 40.0%, and 66.7%, respectively. Other uropathogens in the pelvic urine mainly had a bacterial count of $\leq 10^3$ CFU/ml. Only the concentration of *Corynebacterium* spp. in the pelvic urine significantly ($p=0.023$) differed from that of the bladder urine. There were no significant differences between microbiota of bladder and pelvic urine depending on the duration of AOP except higher rates of *Corynebacterium* spp. in the bladder urine.*

Keywords: complicated infections of the upper urinary tract, bacteriological examination of urine, microbiota of urine, stenting, percutaneous puncture nephrostomy

*Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Kogan M.I., Naboka Yu.L., Bedzhanyan S.K., Mitusova E.V., Gudima I.A., Morgun P.P., Vasil'eva L.I. Is bacteriological testing of bladder urine informative in acute obstructive pyelonephritis? Urologiia. 2017;3:10–15 (in Russian)
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.3.10-15>*

Introduction. Complicated upper urinary tract infections (cUTI) are one of the most common conditions confronting clinical urologists [1–3]. With that said, the assessment of the upper urinary tract (UUT), aimed at establishing baseline patency and anatomic dimensions of the upper urinary tract is the cornerstone of the cUTI management [4, 5]. The detection of obstruction dictates the need for urinary tract drainage proximal to the level of obstruction [6, 7].

It seems reasonable to do urine cultures from samples obtained either by stenting the renal pelvis or by percutaneous puncture nephrostomy (PCN) to detect and identify the uropathogen causing acute inflammation in the kidney [8].

However, the logic of this reasoning rests on the recognized standard approach to diagnostic testing, which requires urine culture, not from renal pelvis urine sample, but from a mid-stream urine sample or catheterized urine specimen [9, 10]. In this approach, it is also important

that bladder urine samples should be collected before the drainage of the upper urinary tract [11, 12]. Therefore the question arises of the comparability of the microbiota of bladder urine and renal pelvis urine in acute obstructive pyelonephritis (AOP) and, accordingly, the reliability of the culture of bladder urine regarding detecting causative uropathogen in each case of AOP [13, 14]. The study aimed to compare the microbiota of bladder urine and renal pelvis urine in patients with AOP.

Materials and methods. The study was conducted from 2012 to 2015 and comprised 72 consecutive patients (12 men and 60 women) with AOP secondary to ureteral stones and with no history of urolithiasis and UUTI. All patients signed an informed consent to take part in the study; the local independent ethics committee of the University approved the study (No. 20/12 of 20.12.2012).

According to the examination protocol, all patients underwent the bacteriological study of the bladder urine

Patient characteristics

Table 1

Variable	n, %
Age, years	
<20	5,6
21–30	13,9
31–40	5,6
41–50	11,1
51–60	25,0
61–70	19,4
>70	19,4
Gender	
Female	83,3
Male	16,7
Side of AOP	
Left	52,8
Right	47,2
Level of ureteral obstruction	
Middle third	38,9
Middle third	16,7
Lower third	44,4
Drainage options	
Stenting	88,9
PCN	11,1

obtained by a transurethral catheter and the pelvic urine obtained after relieving stone-related ureteral obstruction within 3–6 hours post-hospitalization. Urine diversion in 64 patients was performed with j-j stent and in 8 patients using ultrasound or fluoroscopy-guided PCN with local anesthesia. Prophylactic antibiotics were administered routinely. Urine bacteriology was performed using an extended set (9–10) of culture media to identify a wide range of aerobic and nonclostridial anaerobic bacteria (NAB). Empirical antibiotic therapy was initiated exclusively after reestablishing urinary outflow from the kidney and continued for 5–6 days until the results of urine culture are available.

Statistical analysis was done with R version 3.2.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Differences were analyzed based on estimates of the frequency of occurrence and concentrations. Similarity analysis was carried out using Ward's method (Brey-

Curtis distance) [15]. Differences in the mean values of dependent groups were analyzed by using the Wilcoxon test for dependent samples; frequencies were compared using the McNemar's test. To compare differences between two independent groups the Mann-Whitney test and the Fisher exact test for the mean values and frequencies were used, respectively.

Results Table 1 summarizes the demographic characteristics of the study cohort. The mean age of patients was 53.7 ± 0.5 years (men – 58.6 ± 0.5 , women – 52.8 ± 0.5 years). Thirty-five patients (48.6%) were admitted to the hospital within days 1–2 after the initial clinical manifestation of AOP, 28 (38.9%) on the 3rd-4th day and 9 (12.5%) on the 5th day or later.

Ureteral stent placement was the preferred method of restoring urinary flow. Percutaneous nephrostomy drainage was established only if stenting was not possible (see Table 1). In 4 patients, draining was accompanied by

Microbiota of bladder and pelvic urine (obtained from patients with ureteral stenting)

Table 2

Microorganisms	Frequency of detection, %		Range, CFU/mL	
	П (n=64)	Л (n=61)	П (n=64)	Л (n=61)
Enterobacteriaceae:	81,3	80,3	10^2-10^8	10^1-10^7
<i>E. coli</i>	53,1	52,5	10^2-10^8	10^2-10^7
<i>Klebsiella</i> spp.	18,8	19,7	10^2-10^7	10^1-10^6
<i>Proteus</i> spp.	9,4	9,8	10^4-10^5	10^3-10^5
Gram-positive patterns:	64,1	52,5	10^1-10^6	10^1-10^6
<i>S. haemolyticus</i>	17,2	8,2	10^1-10^6	10^1-10^6
<i>S. epidermidis</i>	18,8	14,8	10^2	10^1-10^6
<i>S. warneri</i>	7,8	3,3	10^1-10^6	10^1-10^6
<i>Corynebacterium</i> spp.	31,3*	16,4	10^1-10^5	10^1-10^4
<i>Enterococcus</i> spp.	31,3	19,7	10^1-10^5	10^1-10^3
<i>S. aureus</i>	6,3	8,2	10^2	10^1-10^2
Anaerobes:	93,8	90,2	10^2-10^5	10^1-10^6
<i>Eubacterium</i> spp.	50,0	39,3	10^2-10^5	10^1-10^5
<i>Peptococcus</i> spp.	35,9	27,9	10^2-10^5	10^1-10^6
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	29,7	21,3	10^2-10^5	10^1-10^5
<i>Propionibacterium</i> spp.	29,7	18,0	10^2-10^5	10^1-10^4
<i>Bacteroides</i> spp.	14,1	13,1	10^2-10^5	10^1-10^5

* $p < 0,05$.

Comparative analysis of bacteriuria (CFU/ml) in bladder and pelvic urine samples

Table 3

Microorganisms	Frequency of bacteriuria detection, %									
	$\leq 10^2$		10^3		10^4		10^5		$\geq 10^6$	
	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L
<i>E. coli</i>	6,1	6,3	3,0	21,9	24,2	15,6	30,3	12,5	36,4	43,7
<i>Klebsiella</i> spp.	27,3	40,0	—	20,0	9,0	10,0	18,2	20,0	45,5	10,0
<i>Proteus</i> spp.	—	—	—	33,3	33,3	16,7	66,7	50,0	—	—
<i>Corynebacterium</i> spp.	70,0*	77,8	20,0*	—	5,0*	22,2	5,0	—	—	—
<i>Enterococcus</i> spp.	70,0	83,3	20,0	16,7	—	—	10,0	—	—	—
<i>S. aureus</i>	100,0	100,0	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>S. epidermidis</i>	45,5	60,0	36,4	20,0	—	20,0	18,1	—	—	—
<i>S. warneri</i>	66,7	44,4	16,6	33,3	—	—	—	—	16,6	22,2
<i>S. haemolyticus</i>	60,0	50,0	20,0	50,0	20,0	—	—	—	—	—

Note. Here and in Table. 4: "—" - the absence of bacterial growth.

* $p=0.023$ - the significance of the differences between CFU/ml of microorganisms in the bladder and pelvic urine (Mann-Whitney U test).

gross pelvic hematuria and due to that their pelvic urine was not cultured.

In all 72 patients with AOP microorganisms were cultured from both the bladder and the pelvic urine samples, i.e., there were no AOP patients who had sterile urine (Table 2).

Uropathogens of the *Enterobacteriaceae* family in the bladder and pelvic urine were found with an equal frequency of 81.3 and 80.3% of cases, respectively ($p>0.05$). There were also no differences ($p>0.05$) in the detectability of each bacteria of this family. The spectrum of gram-positive microorganisms also turned out to be practically identical in the two types of urine samples ($p>0.05$). The same pattern was noted for anaerobes that were the dominant bacteria in urine ($p>0.05$). The only statistically significant difference was found for *Corynebacterium* spp., which were more often ($p<0.05$) cultured from bladder urine.

Levels of bacteria caused by *Enterobacteria*, gram-positive flora and NAB in two types of urine samples were comparable ($p>0.05$). At the same time, it is worth noting the wide ranges of bacteriuria from 10^1 to 10^6 CFU/ml for most microorganisms, except *Proteus* spp. and *S. aureus*. In this connection, it was important to determine the frequency of different levels of bacteriuria in AOP patients (Table 3).

In the bladder urine, bacteriuria $\geq 10^4$ CFU/ml caused by *E. coli*, *Klebsiella* spp. and *Proteus* spp. was found at a frequency of 90.9, 72.7 and 100%, respectively, and level of bacteriuria caused by the remaining taxa was $\leq 10^3$ CFU/ml. Pelvic urine had the somewhat different pattern of bacteriuria (see Table 3). Thus, bacteriuria $\geq 10^4$ CFU/ml caused by *E. coli*, *Klebsiella* spp. and *Proteus* spp. was found in 71.8, 40 and 66.7% of cases, respectively. Other uropathogens were found in the pelvic urine mainly at a concentration of $\leq 10^3$ CFU/ml. Only *Corynebacterium* spp. in the pelvic urine had statistically significantly ($p=0.023$) different titer compared with that of bladder urine.

Early hospital admission (within the first 24 hours) of AOP patients remains a rare clinical situation (less than 11% of cases), with more common delayed hospitalization (more than two days – 51.4% of observations). In this regard, an analysis was undertaken of the relationship between the duration of untreated AOP and the microbiota of bladder and pelvic urine (Table 4).

There were no statistically significant differences between the microbiota of the bladder and pelvic urine with the duration of the untreated AOP 1–2 and 3–4 days, except for a higher incidence of *Corynebacterium* spp. in the bladder urine. Also, the microbiota of the bladder urine on the 1-2 and 3-4 days did not differ from

The frequency of microorganism detection in bladder and pelvic urine, depending on the duration of the untreated AOP

Table 4

Microorganisms	Frequency of detection, %			
	1–2 days		3–4 days	
	R	L	R	L
<i>E. coli</i>	57,1	58,8	57,1	57,7
<i>Klebsiella</i> spp.	20,0	17,6	17,8	15,4
<i>Proteus</i> spp.	8,6	8,8	7,1	7,7
<i>Corynebacterium</i> spp.	25,7	8,8*	32,1	15,4*
<i>Enterococcus</i> spp.	14,3	8,8	14,3	7,7
<i>S. aureus</i>	8,6	5,9	3,6	7,7
<i>S. haemolyticus</i>	20,0	5,9	14,3	11,5
<i>S. epidermidis</i>	20,0	14,7	14,3	11,5
<i>S. warneri</i>	8,6	5,9	—	3,8

*Statistical significance of differences in the microbiota of bladder and pelvic urine depending on the duration of the AOP (Fisher test, $p<0.05$).

the microbiota of the pelvic urine for the same periods of time.

Discussion. Currently, treating UTI requires effective antibiotic therapy to prevent sepsis and septic shock [16]. Empirical antibiotic therapy should be based on the local hospital protocol [17], which takes into account local UTI epidemiology and antibiotic susceptibility patterns. This underscores the need for bacteriological evaluation of urine collected during emergency admission of patients. It is accepted that diagnostic workup of patients with acute stone-associated ureteral obstruction should include a bacteriological examination of bladder urine collected by a transurethral catheter or midstream specimens of urine collected from the patients [18]. However, it is well known that the standard culture of bladder urine from cUTI patients detects canonical uropathogens in only 60% of cases [19–21].

And what are the microbial etiological factors of cUTI with negative urine cultures? In response to this question, our research team developed a methodology for extended quantitative urine culture [22, 23] and further showed that bladder urine is not sterile in all patients with ureteral stone-related obstruction and acute pyelonephritis in both women and men [23]. Although only the presence of bacteria in the urine should not be identified with the disease, nevertheless, having a patient with the symptomatic UTI it is difficult not to succumb to the temptation to confirm the bacteria found in the urine as pathogenic.

An acute stone-related upper tract obstruction associated with acute pyelonephritis requires an immediate drainage of the urinary tract above the level of obstruction. Therefore, bacteriological information regarding pelvic urine should be of interest to clinicians. A comparison of the urine microbiota obtained by the urethral catheter and by the PCN from patients with cUTI previously showed a difference in 37–52% of cases, but this comparison was conducted using a standard bacteriological urine study [24]. The present study for the first time compared bacteria present in the bladder and pelvic urine identified using an extended set of culture media. The findings showed the practical similarity of the microbiota and the levels of the main uropathogens. Moreover, the bladder and pelvic urine samples were unchanged during the first four days of acute stone-related pyelonephritis. Also, urine samples from the bladder and renal pelvis were identical during the study.

So, in patients with AOP, the microbiota of the pelvic and bladder urine is identical, and therefore a bacteriological study of bladder urine in unilateral ureteral stone-related obstruction complicated by acute pyelonephritis should be recognized as absolutely adequate.

However, the recognition of this fact is based on an extended culture, i.e., it seems important to understand the clinical validity of this approach to urinary sampling and its bacteriological study. Naturally, there is no need to culture pelvic urine routinely in clinical practice. On the other hand, the question arises: why is the microbiota of the pelvic and bladder urine identical in the unilateral ureteral obstruction? It may be possible due to the partial drainage around the stone. But complete ureteral obstruction is much more common. Then, what is the explanation? Back in 2010–2011, we conducted experimental studies [25] on the model of acute obstructive pyelonephritis caused by *E. coli* that showed that already

during the first day the contralateral kidney was colonized by uropathogens. It also develops an acute inflammatory reaction, though not so severe as in the obstructed kidney.

We believe that acute unilateral obstructive pyelonephritis is accompanied by bacteremia, which affects the contralateral kidney and causes bacteriuria in the contralateral upper urinary tract. That explains the proven similarity of uropathogen distribution in the bladder and pelvic urine. Taking into account that the bladder urine of a healthy person and a patient with cUTI contains associations of aerobes and anaerobes, either a single microorganism or an association of bacteria can play a pathogenic role in the development of acute pyelonephritis. In this connection, new studies on the microbial etiology and pathophysiology of cUTI are needed.

Conclusion. The microbiota of the pelvic urine in AOP secondary to the ureteral stone is identical to the microbiota of the bladder urine both in the spectrum and in the levels of bacteriuria caused by various bacteria. The microbiota of bladder and pelvic urine remains practically unchanged in the first four days of AOP. In this regard, the bacteriological study of bladder urine using an extended set of culture media corresponds to the clinical task of determining the microbial etiological factor. *Enterobacteriaceae* family (*E. coli*, *Klebsiella* spp.) remains the predominant uropathogen isolated from urine in patients with AOP.

In more than 90% of the cases, it is accompanied by non-clostridial anaerobes. In many AOP cases, uropathogens in the pelvic urine are found at concentrations of $\leq 10^3$ CFU/ml. This fact requires a reassessment of the concept of clinically significant bacteriuria in patients with cUTI. Pathophysiological mechanisms of urinary tract infection in patients with unilateral upper urinary tract obstruction need to be further elucidated.

REFERENCES

1. Tony Mazzulli M.D. Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs). *Can J Urol*. 2012;19(1):42–48.
2. Colgan R., Williams M., Johnson J.R. Diagnosis and treatment of acute pyelonephritis in women. *Am. Fam. Physician*. 2011;84(5):519–526.
3. Shields J., Maxwell A.P. Acute pyelonephritis can have serious complications. *Practitioner*. 2010;254(1728):19–21.
4. Draai J. Management of acute pyelonephritis. *J. Dr Prog. Urol*. 2012;22(14):871–875.
5. Wang A.P., Nizran M.A. Malone. Urinary Tract Infections. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2013;40(3):687–706.
6. Kogan M.I., Naboka Ju.L., Ibishev H.S., Gazev Z.I., Chernickaja M.L., Gudima I.A., Morgun P.P., Levchenko V.V., Mitusova E.V. Etiological structure of acute obstructive pyelonephritis and the efficiency of treatment. *Stat. i tez. dokl. II kongr. urologov Sibiri s mezhdunar. uchastiem*. Tomsk. 2013;101–103.
7. Lee D.-G., Jeon S.H., Lee C.-H. Acute Pyelonephritis: Clinical Characteristics and the Role of the Surgical Treatment. *J. Korean Med. Sci*. 2009;24(2):296–301.
8. Dede G., Deveci Ö., Dede O., Utançac M., Dağgulli M., Penbegül N., Hatipoğlu N.K. For reliable urine cultures in the detection of complicated urinary tract infection, do we use urine specimens obtained with urethral catheter or a nephrostomy tube? *Turkish J Urol*. 2016;42(4):290.
9. Mariappan P., Smith G., Bariol S.V., Moussa S.A., Tolley D.A. Stone and pelvic urine culture and sensitivity are better than bladder urine as predictors of urosepsis following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *The Journal of urology*. 2005;173(5):1610–1614.

10. Naboka J.L., Kogan M.I., Gudima I.A., Mitusova E.V. Microbiota bladder and pelvis urine in complicated infections of the upper urinary tract. *Eur Urol*. 2015;14(suppl.):e259–e259a.
11. Takhar S.S., Moran G.J. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in the Emergency Department and Outpatient Settings. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2014;28(1):33–48.
12. Wein A.J., Kavoussi L.R., Novick A.C. *et al.* Campbell-walsh Urology. Philadelphia, 2012.
13. Kogan M.I., Naboka Ju.L., Gudima I.A., Gazeaev Z.I., Ibishev H.S., Mitusova E.V. A new look at the etiological structure of acute obstructive pyelonephritis [online resource]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya: elektronnyj nauch. zhurnal*. 2012;4. Rezhim dostupa: <http://www.science-education.ru>. 24.05.15.
14. Kogan M.I., Naboka Ju.L., Gudima I.A., Gazeaev Z.I., Mitusova E.V. Efficiency of antibacterial treatment in acute obstructive pyelonephritis depending on the results of the urine examination. *Med. vestn. Bashkortostana*. 2013;8(2):88–91.
15. Ward J.H. Hierarchical grouping to optimize an objective function. *J. Am. Stat. Assoc.* 1963;58:236–244.
16. Wein A.J. K.L., Novick A.C., Partin A.W., Peters C.A. Infections of the urinary tract. In: SchaeVer AJ SE (ed) Campbell-Walsh Urology. 2007;221–303.
17. Maksimov V.A., Jarovoj S.K., Stranadko M.V. Empirical antibacterial prophylactics in urology. *Jeksperim. i klin. urologija*. 2012;1:13–20.
18. Natrus L.V., Popovichenko L.L., Kolesnikov V.S. Characteristics of infection agents and their sensitivity to antibiotics in patients with urological pathology. *Sovremennye issledovaniya mediko-biologicheskikh nauk: sovershenstvovanie diagnostiki, razrabotka sredstv profilaktiki i terapii boleznej: mater. Mezhdunar. nauch. konf. Kirov*. 2013;270–278.
19. Kogan M.I., Naboka Ju.L., Gudima I.A., Mitusova E.V. Short-term and long-term results of two approaches to antibiotic therapy of complicated upper urinary tract infection. *Urologicheskie vedomosti*. 2015;5(1):101–102.
20. Fasugba O., Gardner A., Mitchell B.G., Mnataganian G. Ciprofloxacin resistance in community-and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC infectious diseases*. 2015;15:545.
21. Hudepohl N.J., Cunha C.B., Mermel L.A. Antibiotic prescribing for urinary tract infections in the emergency department based on local antibiotic resistance patterns: implications for antimicrobial stewardship. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2016;37(03):359–360.
22. Pasechnik D.G., Kogan M.I., Naboka J.L., Ibishev H.S., Gazeaev Z.I., Gudima I.A. The experimental model of obstructive acute pyelonephritis induced non-clostridial infection. *Virchows Arch*. 2011;2:290–291.
23. Kogan M.I., Naboka Ju.L., Ibishev H.S., Gudima I.A., Gazeaev Z.I. A comparative analysis of the urine microbial spectrum examined in standard and expanded microbiological examination, in acute pyelonephritis. *Sbornik tezisov VI Vserossijskoj nauchn.-prakt. konf. s mezhdunarodnym uchastiem «Racional'naja farmakoterapija v urologii»*. M., 2012;51–52.
24. St Lezin M, Hofmann R, Stoller ML. Pyonephrosis: diagnosis and treatment. *Br J Urol* 1992;70:360–363.
25. Kogan M.I., Pasechnik D.G., Naboka Ju.L., Ibishev H.S., Gazeaev Z.I., Gudima I.A. Could non-clostridia anaerobic bacteria cause acute pyelonephritis? (experimental research). *Urologia*. 2012;2:8–13.

Received 13.02.17

Accepted 25.04.17

Authors' information:

Kogan M.I. — the Honored Scientist of Russia, Dr.Med.Sci., Prof., Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-Andrology, Faculty of AT and PRS, RostSMU of Minzdrav of Russia, Rostov on Don, Russia; e-mail: dept_kogan@mail.ru

Naboka Yu.L. — Dr.Med.Sci., Prof., Head of the Department of Microbiology and Virology №1, RostSMU of Minzdrav of Russia, Rostov on Don, Russia; e-mail: nagu22@mail.ru;

Bedzhanyan S.K. — Ph.D. Student at the Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-Andrology, Faculty of AT and PRS, RostSMU, Rostov on Don, Russia; e-mail: sarik2802@yandex.ru

Mitusova E.V. — Urologist at City Polyclinic № 3, Rostov on Don, Russia; e-mail: mitus21@mail.ru

Gudima I.A. — Ph.D., Associate Prof. at the Department of Microbiology and Virology №1, RostSMU of Minzdrav of Russia, Rostov on Don, Russia; e-mail: nagu22@mail.ru

Morgun P.P. — Ph.D., Head of the Urology Department of the City Emergency Hospital, Rostov on Don, Russia; e-mail: morgunpp@mail.ru

Vasil'eva L.I. — Dr.Med.Sci., Prof. at the Department of Microbiology and Virology №1, RostSMU of Minzdrav of Russia, Rostov on Don, Russia; e-mail: nagu22@mail.ru

A.D. Kochkin¹, E.A. Gallyamov², V.L. Medvedev³, R.G. Biktimirov⁴, A.G. Martov⁴,
F.A. Sevryukov¹, A.B. Novikov⁵, A.E. Sanzharov⁶, V.P. Sergeev⁴

LAPAROSCOPIC PYELOLITHOTOMY FOR STAGHORN KIDNEY STONES. A MULTI-CENTER STUDY

¹Clinical Hospital at Nizhny Novgorod Railway Station of JSC «RZD», Nizhny Novgorod, Russia;

²Department of Faculty Surgery №1, A.I. Evdokimov MSUMD, Moscow, Russia; ³Department of Urology, KubSMU of Minzdrav of Russia, Krasnodar, Russia; ⁴Department of Urology and Andrology, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, FMBA of Russia, Moscow, Russia; ⁵Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia, Moscow, Russia;

⁶Federal Scientific and Clinical Center, FMBA of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: A. D. Kochkin — Ph.D., Urologist at the Department of Urology, Clinical Hospital at Nizhny Novgorod Railway Station of JSC «RZD», Nizhny Novgorod, Russia; e-mail: kochman@bk.ru

Aim. To analyze the effectiveness and safety of laparoscopic pyelolithotomy (LP) in treating staghorn stones. Materials and methods. A multicentre retrospective analysis of the results of LP performed from January 2004 to December 2016 was conducted. Inclusion criteria: patients with staghorn calculi K₃-K₄, who underwent LP as an alternative to percutaneous nephrolithotripsy. The analysis included the incidence and structure of intra- and postoperative complications, the causes of access conversion, operating time, duration of postoperative hospital stay and stone clearance.

Results. A total of 137 patients met the inclusion criteria, including 78 (56.93%) men. There was no mortality and access conversion. Intraoperative complications occurred in 2 (1.46%) patients. Operating time was 130 [100; 150] min, blood loss was 150 [100; 200] ml. No need for blood transfusion was observed. The cumulative rate of postoperative complications was 5.11%, stone clearance was achieved in 86.13% of observations, the duration of postoperative hospital stay was 7 [7; 11] days.

Conclusion. In cases of dense staghorn calculi located in a large «extra-renal» pelvis and have calyceal branches equal to the diameter of their necks, laparoscopic pyelolithotomy is an alternative not only to open, but also to percutaneous surgery.

Keywords: staghorn nephrolithiasis; laparoscopic pyelolithotomy

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Kochkin A.D., Gallyamov E.A., Medvedev V.L., Biktimirov R.G., Martov A.G., Sevryukov F.A., Novikov A.B., Sanzharov A.E., Sergeev V.P. Laparoscopic pyelolithotomy for staghorn kidney stones. A multi-center study. Urologiia. 2017;3:40–45 (in Russian)

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.3.40-45>

Introduction. Urolithiasis remains the most common urologic disease, regardless of race/ethnicity or gender. Over the past 12 years, the number of registered urolithiasis patients in Russia increased by 846 570 people (+34.5%) [1]. In the United States, urolithiasis affects approximately 15% of the population with the recurrence rate reaching 50% [2, 3].

In the 40 years since I. Fernström and B. Johansson first performed percutaneous pyelolithotomy, percutaneous technologies continue to represent the gold standard in the surgical management of kidney stones [4, 5]. As a rule, PNL can render the patient stone free in a single session with the shortest length of hospital stay and with an acceptable rate of complications. The most common complications include fever (9–15%), bleeding (8%), sepsis (1–5%) and hydrothorax (2%) and the need for blood transfusion occurs in 5–18% of cases [6–9]. Nevertheless, the larger is the stone, the lower is the effectiveness of PNL. In the overwhelming majority of cases, using PNL for a staghorn stone requires to form additional percutaneous access, perform multiple sessions of PNL, or combine them [10]. The latter is associated with an increased risk of complications and residual stones after PNL. Thus, M. Desai et al. [6], comparing the results of PNL in staghorn versus nonstaghorn stones observed a statistically significant increased complication

rate with a decrease in achieving stone-free status after PNL for staghorn stone.

AR el-Nahas et al. [11] reported that complete staghorn stones were an independent risk factor for not only residual stones, but also for the development of both intra- and postoperative complications. Using PNL as monotherapy in such situations allowed complete stone clearance in only half of the patients. Domestic studies reported similar results [12, 13].

Thus, percutaneous interventions for staghorn stones are associated with a high risk of complications [6–14]. That does not allow a principled decision to completely abandon the traditional open surgery that shows high stone-free rates with acceptable morbidity [15–18] that constitutes about 5% of all interventions performed for urolithiasis in developed countries [19]. According to B. Matlaga et al. [20], of 986 procedures performed over three years to remove stone or stone fragments, 4% were open surgical procedures. The overwhelming majority of these patients had staghorn stones [20].

The development of endoscopic surgery has minimized the share of traditional interventions. Based on the effectiveness and safety of laparoscopic technologies the European Association of Urology (EAU) recommends them as a standard for the management of kidney tumors [21]. Nevertheless, regarding urolithiasis, everything is

not so unequivocal. Some authors emphasize the definite advantages of PNL, while the others question it [22–24]. Nevertheless, since 1994 when D. Gaur and D. Agarwal described laparoscopic pyelolithotomy (LP) for the first time, EAU experts have changed their opinion [25]. In the EAU Guidelines on Urolithiasis of 2007, 2009 and 2012, laparoscopic surgery for urolithiasis has moved from the "option" category to "highly recommended", and then to "preferred" accordingly [26–28]. But the latter is supposed for cases when PNL is not possible, but open surgery is undesirable. The current literature is lacking sufficient coverage of LP as an alternative to PNL for staghorn stones and research on the subject has been mostly restricted to a limited number of clinical observations [29–32].

Thus, despite the advances in the management of urolithiasis, treating staghorn stones is a challenging issue, and the role of laparoscopic access in the surgical treatment of such patients remains a matter of debate. The present study is focused on the analysis of the effectiveness and safety of LP in the surgical management of staghorn nephrolithiasis.

Materials and methods. This is a multicentre retrospective analysis of LP results conducted from January 2004 to December 2016. We described the technique of earlier [33, 34]. Inclusion criteria: patients with staghorn calculi K₃–K₄, who underwent LP as an alternative to percutaneous nephrolithotripsy. Exclusion criteria: stone density of less than 1000 HU; patients with secondary nephrolithiasis with coexisting stricture of the pelvi-ureteric junction or those who underwent anastrophic (sectional) nephrolithotomy; cases of combination of pyelo- and nephrolithotomy; interventions for developmental anomalies of the kidneys. There were no limitations on sex, age, body weight and other general parameters. The analysis included the incidence and structure of intra- and postoperative complications, the reasons for conversion to open surgery, operating time and duration of postoperative hospital stay. The stone passage was assessed either by ultrasound or X-ray control before hospital discharge for outpatient follow-up. Residual fragments sized greater than 5 mm were considered significant.

The results were summarized in a single computer database. For the statistical analysis, Student's t-test, Mann–Whitney, Kruskal–Wallis, Wilcoxon and χ^2 tests were used. Statistical significance was assumed for $p < 0.05$. Variables showing normal distribution were compared by parametric tests, and the results were presented as the mean and standard deviation ($M \pm \sigma$). Otherwise, non-parametric tests were used, and the data were given as the median with 25th and 75th percentiles ($Me [25th–75th]$).

Results. 137 patients, including 78 (56.93%) men were eligible for the present study. Patients' body mass index and age medians of were 29 [28; 30] kg/m² and 53 [37; 61] years, respectively. Eighty-two patients (59.85%) underwent surgery for left kidney stones, 21 (25.61%) of them using transmesenterial access. There were no deaths and conversion to open surgery. The intraoperative complications occurred twice (1.46%). They included injuries of the right aberrant lower-pole vein and the descending colon at the stage of its mobilization (0.73% each). Both complications were successfully treated by intracorporeal suture without consequences. The mean operating time was 130 [100; 150] min and blood loss was 150 [100; 200] ml, and no blood transfusion was

required. However, 4 (2.92%) patients needed additional medication. Antipyretics and corrected antibacterial therapy were administered for postoperative fever and exacerbation of pyelonephritis (Clavien grade I). Grade IIIa complications according to Clavien classification occurred three times (2.19%). In all these cases, a puncture nephrostomy was performed on the nearest postoperative day after pyelolithotomy.

Two patients experienced urinary leakage due to the poor placement of an internal stent in patients who underwent LP without nephrostomy. Another patient experienced a migration of the nephrostomy drainage tube inserted during the operation. Nevertheless, these complications were resolved minimally invasively and all of these patients were discharged with recovery. Thus, the cumulative rate of postoperative complications was 5.11%. Residual stones were detected in 19 of 137 patients, complete stone clearance was achieved in 86.13% of patients. The median length of postoperative hospital stay was 7 [7; 11] days.

Discussion. Despite the achievements of modern urology, surgical treatment of staghorn stones remains a challenging problem. Not without reason the Russian, European and American clinical guidelines devote separate chapters to this topic [15, 16, 21]. Percutaneous nephrolithotripsy remains a standard treatment for large kidney stones. However, its low effectiveness in dense staghorn stones does not allow traditional interventions to be abandoned entirely [15–21]. On the other hand, the possibility to replicate the principles and methods of open surgery in laparoscopic interventions offers an attractive perspective because the difference between LP and classic open surgery consists only of the type of access, leaving the essence of the operation unchanged. Both types of interventions are aimed at removing the calculus through the incision of the renal pelvis with the subsequent restoration of its integrity. This surgical technique includes both advantages and disadvantages of pyelolithotomy compared with PNL.

Since LP does not cause damage to the renal parenchyma, there is no risk for such PNL-related complications as renal bleeding and the formation of arteriovenous fistulas. So, in our study, neither such complications nor the need for blood transfusion ever occurred. In turn, the cumulative rate of hemorrhagic complications reported by D.S. Merinov et al. was 10.66%, and 5.44% of patients required blood transfusions. The authors evaluated the treatment results of 938 patients with staghorn stones who underwent PNL using mono- and multi-access technique. During PNL, bleeding occurred in 9.5% and 50% of operations performed through a single and five percutaneous access tracts, respectively. In some cases that required superselective embolic occlusion of an arterial branch, surgical exploration of the injured kidney with suturing bleeding sites, and a nephrectomy [35].

LP also provides improved nephron-sparing compared with PNL. In PNL, a portion of the nephrons is destroyed due to the tissue scarring in the renal wound area. Treating complete staghorn stones using multiple percutaneous access tracts increases the injury to renal parenchyma. Thus, A. el-Nahas and T. Akman reported the 8.5 and 20.4% loss of renal function a year after PNL for staghorn stones, respectively [11, 36].

Another dangerous complication of percutaneous surgery for kidney stones is an acute exacerbation of

pyelonephritis and sepsis, which may be lethal [6–9, 37]. As a rule, the most severe acute exacerbations of pyelonephritis occur after nephrolithotripsy for staghorn stones, sometimes requiring lumbotomy, renal decapsulation and retroperitoneal drainage [12].

According to A.G. Martov [13], at least 25% of percutaneous interventions for staghorn stones are accompanied by postoperative pyelonephritis. In the work as mentioned earlier D.S. Merinov et al. [35] this PNL-related complication was observed in 185 (19.72%) patients and 176 (95.14%) of them required extracorporeal detoxification due to severe systemic inflammatory manifestations. In our study, there were no such cases, and exacerbations of pyelonephritis, which occurred in 2.92% of the patients, required only changing antibacterial therapy.

The explanation for this difference in the results lies in the specific features stone extracting techniques. Thus, the technology of percutaneous interventions implies increased pressure in the intrarenal collecting system due to irrigation of the pelvicalyceal system with an aqueous solution. The latter may cause pyelo-venous reflux, which is especially dangerous in cases of pyocalix often accompanying staghorn stones. In turn, pyelolithotomy is performed through the dissected pelvis, and pus from the blocked calyces is aspirated under direct visual control. This occurs at a low intra-renal pressure, which excludes the activation of reflux mechanisms. Moreover, in our study, most of the stones were completely removed. In those cases when the size of the calyceal branches exceeded the diameter of the necks, the calculus was split to remove first the pelvic part. After that, mechanical fragmentation of the stone calyceal branches was performed, rendering the pelvicalyceal system stone free.

However, we have been unable to remove all residual stones. As a rule, these stones were hidden in completely excluded calyces. Occasionally residual fragments were located in anterior calyceal groups, not accessible from laparoscopic access due to negative angles of attack of the instruments. Nevertheless, the stone-free rate in our study was 86.13%. Under the same conditions, stone-free rates varied from 53.6% for mono-PNL to 83.8% for multi-PNL [10–12, 35].

With all its advantages, LP has some limitations. So, we were not able to avoid two intraoperative complications (1.46%). Both of them occurred during nephrostomy access placement in patients with an inflammatory process in the retroperitoneal space. Sometimes, severe paranephritis and pedunculitis may result in marked changes in the anatomy and the tissue, which transforms LP in a category of expert level surgery. Moreover, the apposition of infiltrated and edematous edges of the pyelotomy incision is not so much connected with the difficulties in suturing in close contact with the main vessels, but rather with the suture cutting through them. The latter often calls into question the leak tightness of the renal pelvis. These problems forced us to use double draining, which we finally accepted as a standard. In our opinion, pyelolithotomy for staghorn stones should be completed by both internal stenting and nephrostomy [33]. Such a double insurance allows you to put only "leading" stitches and abandon additional drainage, not caring about urinary leakage. Finally, pyelolithotomy in patients with the intrarenal pelvis is associated with such

technical difficulties and risks that it makes no sense to perform PNL.

Summing up our study, we compared our findings with the results described in the current literature. So, in 2016, C. Zhao et al. [38], having searched the databases of PubMed, Web of Science, Wiley Online Library and Elsevier, conducted a meta-analysis comparing the results of laparoscopic stone surgery and percutaneous nephrolithotomy in the management of large upper urinary stones. The authors identified six prospective and nine retrospective studies with 473 patients undergoing laparoscopic stone surgery and 523 patients undergoing PNL. There was no significant difference in other demographic parameters between the two groups. Although laparoscopic stone surgery led to longer operating time ($p=0.01$), laparoscopic operations resulted in higher stone-free rate ($p<0.001$) and no need for repeat interventions ($p=0.006$). Moreover, unlike PNL, patients undergoing laparoscopic surgery experienced significantly fewer complications ($p=0.03$), had lower bleeding rate and less need of blood transfusion ($p=0.02$ and $p=0.01$, respectively). As a result, the authors concluded that laparoscopic stone surgery is a safe and feasible alternative to PNL for large upper urinary stones [38].

J. Wang and H. Rui also came to similar conclusions in their meta-analyses. However, the LP cohort comprised only 89 patients [22, 24]. Thus, a twenty-five-year history of confrontation of percutaneous and laparoscopic renal stone surgery has completed yet another turn of the spiral.

In reviewing current Russian literature, we found that the greatest experience of PNL in staghorn stones was reported by D.S. Merinov et al. in the study repeatedly mentioned earlier [35]. Carrying out PNL for staghorn stones K₃–K₄ daily for the last six years, the authors have accumulated a huge experience that resulted in excellent treatment outcomes. That's why we compared our results with the data of our colleagues, having received the following result. Despite longer operating time (130 [100; 150] min in our series versus 92.7 ± 34.5 min with PNL), the LP was safer. Postoperative complications of the LP were observed in 5.11% of cases. In turn, the pooled complication rate of PNL was 31.34%. 25% of cases required surgical exploration of the kidney (0.1%), nephrectomy (0.1%), embolization (0.43 %), blood transfusion (5.44%), extracorporeal detoxification (18.76%) or hemodialysis (0.1%). With a comparable length of hospital stay (LP 7 [7; 11] days, PNL 10.2 [8.6, 12.3] days), the LP showed slightly higher stone-free rate (86.13 versus 83.8%). Besides, laparoscopic access provides the possibility of simultaneous and combined operations [39, 40]. Thus, in our study in 13.9% of cases, we simultaneously performed laparoscopic cholecystectomies, alloplasty for postoperative ventral, lumbar and inguinal hernias, renal resections for cysts and tumors and myomectomy.

In recent years, transurethral contact nephrolithotripsy in the management of large kidney stones has proven effective [41]. But this technology involves the use of equipment such as flexible fiberoptic ureteropyeloscopes, laser lithotripter and special consumables (hydrophilic ureteral casings, nitinol stone retrieval baskets, etc.). The vast majority of Russian urological hospitals are unlikely to be able to afford such sophisticated and costly interventions.

Of course, our analysis is not without limitations. It is a retrospective and non-randomized study with a

clear correlation of the results with the experience in laparoscopic surgery. Nevertheless, it demonstrates the effectiveness and safety of laparoscopic technique in the treatment of large kidney stones in selected patients.

Conclusion. The cornerstone of the surgery for staghorn kidney stones lies in the correct choice of effective means for removing them from a particular patient. Thus, in the presence of a dense staghorn stone, the calyceal branches equal to the diameter of their necks located in a large "extra-renal" pelvis, laparoscopic pyelolithotomy is an alternative not only to open but also to percutaneous.

REFERENCES

- Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analysis of urological morbidity and mortality in the Russian Federation for the period 2002–2014 according to official statistics Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2016;3:4–13.
- Matlaga B.R., Jansen J.P., Meckley L.M. et al. Treatment of ureteral and renal stones: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. J Urol. 2012;188:130–137.
- Pearle M.S., Lotan Y.L. Urinary lithiasis: etiology, epidemiology and pathogenesis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, editors. Campbell-Walsh urology, 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2012;1257–1286.
- Fernström I., Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. Scand J Urol Nephrol. 1976;10:257–259.
- Türk C., Petřík A., Sarica K. et al. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. Eur Urol. 2016;69:475–482.
- Desai M., De Lisa A., Turna B. et al. The clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study: staghorn versus nonstaghorn stones. J Endourol. 2011;25:1263–1268.
- Michel M.S., Trojan L., Rassweiler J.J. Complications in percutaneous nephrolithotomy. Eur Urol. 2007;51:899–906.
- Kamphuis G.M., Baard J., Westendarp M., la Rosette de JJMCH. Lessons learned from the CROES percutaneous nephrolithotomy global study. World J Urol. 2015;33:223–233.
- Armitage J.N., Irving S.O., Burgess N.A. British Association of Urological Surgeons Section of Endourology. Percutaneous nephrolithotomy in the United Kingdom: results of a prospective data registry. Eur Urol. 2012;61:1188–1193.
- Cho H.J., Lee J.Y., Kim S.W., Hwang T.K., Hong S.H. Percutaneous nephrolithotomy for complex renal calculi: is multi-tract approach ok? Can J Urol. 2012;19(4):6360–6365.
- el-Nahas A.R., Eraky I., Shokeir A.A., Shoma A.M., el-Assmy A.M., el-Tabey N.A., Soliman S., Elshal A.M., el-Kappany H.A., el-Kenawy M.R. Factors affecting stone-free rate and complications of percutaneous nephrolithotomy for treatment of staghorn stone. Urology. 2012;79:1236–1241 [PMID: 22465085].
- Martov A.G., Yanenko E.K., Moskalenko S.A. et al. Percutaneous endoscopic treatment of coral kidney stones. Sbornik trudov 1 Plenum Nauchnogo Obschestva urologov Uzbekistana. Tashkent. 2008;109–111.
- Abramov D.V., Atduev V.A., Amoev Z.V. Percutaneous nephrolitholapaxia. Materialy II Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii urologov i nefrologov Mordovii «Aktual'nye voprosy urologii i nefrologii». 2010;3–6.
- Voilette P.D., Denstedt J.D. Standardizing the reporting of percutaneous nephrolithotomy complications. Indian J Urol. 2014;30(1):84–91.
- Türk C., Knoll T., Petřík A., Sarica K., Skolarikos A., Straub M., Seitz C. Guidelines on Urolithiasis 2014: European Association of Urology Guidelines. 2014. Available from: URL: http://www.uroweb.org/gls/pdf/22_Urolithiasis_LR.pdf
- Preminger G.M., Assimos D.G., Lingeman J.E., Nakada S.Y., Pearle M.S., Wolf J.S. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. J Urol. 2005;173:1991–2000. PMID: 15879803. DOI: 10.1097/01.ju.0000161171.67806.2a.
- Honeck P., Wendt-Nordahl G., Krombach P., Bach T., Häcker A., Alken P., Michel M.S. Does open stone surgery still play a role in the treatment of urolithiasis? Data of a primary urolithiasis center. J Endourol. 2009;23(7):1209–12. Doi: 10.1089/end.2009.0027.
- Bove A.M., Altobelli E., Buscarini M. Indication to open anatomic nephrolithotomy in the twenty-first century: a case report. Case Rep Urol. 2012;5. Article ID:851020. Doi: 10.1155/2012/851020.
- El-Husseiny T., Buchholz N. The role of open stone surgery. Arab J Urol. 2012;10:284–288.
- Matlaga B.R., Assimos D.G. Changing indications of open stone surgery. Urology. 2002;59(4):490–494.
- European Association of Urology Clinical Guidelines/ Ed. T.V. Klyukovkina, N.V. Chernozhukova, A.G. Shegai. M., OOO «ABV-press». 2010;1031. ISBN: 978-5-903018-11-6.
- Wang J., Yang Y., Chen M., Tao T., Liu C., Huang Y., Guan H., Han H., Xu B. Laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of large renal pelvic calculi (diameter >2 cm): a meta-analysis. Acta Chirurgica Belgica. Doi: 10.1080/00015458.2016.1181312.
- Wang X., Li S., Liu T., et al. Laparoscopic pyelolithotomy compared to percutaneous nephrolithotomy as surgical management for large renal pelvic calculi: a meta-analysis. J Urol. 2013;190: 888–893.
- Rui X., Hu H., Yu Y et al. Comparison of safety and efficacy of laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy in patients with large renal pelvic stones: a meta-analysis. J Investig Med. 2016;64:1134–1142. Doi:10.1136/jim-2015-000053.
- Gaur D.D., Agarwal D.K., Purohit K.C. et al. Retroperitoneal laparoscopic pyelolithotomy. J Urol. 1994;151:927.
- Tiselius H.G., Ackermann D., Alken P. et al. EAU guidelines on urolithiasis. European Association of Urology. 2007;23. Available at http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/18%20Urolithiasis.pdf.
- Tiselius H.G., Alken P., Buck C. et al. EAU guidelines on urolithiasis. European Association of Urology. 2009. Available at <http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines>.
- Türk C., Knoll T., Petřík A., et al. EAU guidelines on urolithiasis. European Association of Urology. 2012. Available at http://www.uroweb.org/gls/pdf/20_Urolithiasis_LR%20March%2013%202012.pdf
- Kramer B.A., Hammond L., Schwartz B.F. Laparoscopic pyelolithotomy: indications and technique. J Endourol. 2007;21:860–861.
- Kivikari K. The role of laparoscopic surgery for renal calculi management. Adv Urol. 2011;3(1):13–18.
- Patrick R., Bettez M., Martel A. et al. Laparoscopic management of a large staghorn stone. Can Urol Assoc J. 2012;5(3):121–124.
- Swearingen R. et al. Zero-fragment Nephrolithotomy: A Multi-center Evaluation of Robotic Pyelolithotomy and Nephrolithotomy for Treating Renal Stones. Eur Urol. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euro.2016.10.021>.
- Kochkin A.D., Sevryukov F.A., Sorokin D.A., Karpukhin I.V., Puchkin A.B., Semenichev D.V. Laparoscopic pyelolithotomy in coral nephrolithiasis in obese patients. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2014;1:72–74.
- Kochkin A.D., Martov A.G., Sevryukov F.A., Knutov A.V., Sergeev V.P. Initial experience with laparoscopic anatomic nephrolithotomy. Urologiya. 2016;3:91–96.
- Merinov D.S., Artemov A.V., Epishov V.A., Arustamov L.D., Gurbanov Sh.Sh., Fatikhov R.R. Percutaneous nephrolithotomy in the treatment of coral kidney stones K3-K4. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2016;3:57–62.
- Akman T., Binbay M., Kezer C., Yuruk E., Tekinarslan E., Ozgor F., Sari E., Aslan R., Berberoglu Y., Muslumanoglu A.Y. Factors affecting kidney function and stone recurrence rate after percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi: outcomes of a long-term followup. J Urol. 2012;187(5):1656–1661. Doi: 10.1016/j.juro.2011.12.061. PMID: 22425085.
- Merinov D.S., Fatikhov R.R., Epishov V.A., Pavlov D.A. Complications of percutaneous nephrolitholapaxia in the treatment of large coral kidney stones. Materialy tret'ego Rossiiskogo kongressa po endourologii i novym tekhnologiyam. Rostov-na Donu. Rossiya. M., Logos. 2012;132–133.
- Zhao C., Yang H., Tang K., Xia D., Xu H., Chen Z., Ye Z. Comparison of laparoscopic stone surgery and percutaneous nephrolithotomy

in the management of large upper urinary stones: a meta-analysis. Urolithiasis. 2016 Mar 2. PubMed PMID: 26936378.

39. Gallyamov E.A., Lutsevich O.E., Popov S.V. et al. Single-stage laparoscopic operations. Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. 2014;3:70–77.
40. Kochkin A.D., Sevryukov F.A., Sorokin D.A. et al. Combined laparoscopic operations on the kidney: two in one. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2013;4:82–84.
41. Popov S.V., Novikov A.I., Orlov I.N. i dr. The role of transurethral contact nephrolithotripsy in the treatment of large kidney stones. Materialy tret'ego Rossiiskogo kongressa po endourologii i novym tekhnologiyam. Rostov-na Donu. Rossiya. M., Logos. 2012;141–142.

Received 11.04.17

Accepted 25.04.17

Authors' information:

Kochkin A.D. — Ph.D., Urologist at the Department of Urology, Clinical Hospital at Nizhny Novgorod Railway Station of JSC «RZD», Nizhny Novgorod, Russia; e-mail: kochman@bk.ru

Gallyamov E.A. — Dr.Med.Sci., Prof. at the Department of Faculty Surgery №1, A.I. Evdokimov MSUMD, Moscow, Russia; e-mail: gal_svetlana@mail.ru

Medvedev V.L. — Dr.Med.Sci., Prof., Head of the Department of Urology, KubSMU of Minzdrav of Russia, Head of Prof. S.V. Ochapovskii Urology Center, Research Institute KCHN№1, Krasnodar, Russia; e-mail: kkb1@mail.ru

Biktimirov R.G. — Ph.D., Associate Professor at the Department of Urology and Andrology, IPPE of A.I. Burnazyan FMBC, FMBA of Russia, Head of the Department of Urology, Federal Clinical Center for HMT, Khimki, Russia; e-mail: rafbik@yandex.ru

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

Sevryukov F.A. — Dr.Med.Sci., Prof., Head of the Department of Urology, Clinical Hospital at Nizhny Novgorod Railway Station of JSC «RZD», Nizhny Novgorod, Russia; e-mail: fedor_sevrukov@mail.ru

Novikov A.B. — Head of the Department of Urology, Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia, Moscow, Russia; e-mail: novikov-ab@yandex.ru.

Sanzharov A.E. — Head of the Department of Urology, Federal Scientific and Clinical Center, FMBA of Russia, Moscow, Russia; e-mail: sanzharov@mail.ru

Sergeev V.P. — Head of the Department of Oncourology, SSC of A.I. Burnazyan FMBC, FMBA of Russia, Moscow, Russia; e-mail: garivas@yandex.ru

D.V. Enikeev, P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaev, L.M. Rapoport, A.V. Amosov, T.M. Alekseeva, M.E. Enikeev, D.G. Tsarichenko, D.V. Chinenov, L.D. Kozmin, Z.K. Dzhalayev, M.S. Taratkin I.M. Sechenov

ULTRASOUND-GUIDED PERCUTANEOUS CRYOABLATION OF RENAL TUMORS

First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Research Institute of Urology and Human Reproductive Health, Moscow, Russia

Corresponding author: D.V. Enikeev – Ph.D., Deputy Director for Science, Research Institute of Urology and Human Reproductive Health, Moscow, Russia; e-mail: enikeev_dv@mail.ru

Introduction. Surgery remains the gold-standard curative treatment for localized (T1) renal carcinoma. However, recent medical-technological advances have led to the development of new minimally invasive treatment options, one of which is percutaneous cryoablation.

Aim. To assess the effectiveness and safety of ultrasound-guided percutaneous cryoablation of renal tumors.

Materials and methods. The study comprised 12 patients aged 52 to 76 years who underwent ultrasound-guided percutaneous cryoablation of renal tumors from 2015 to 2017. In 11 patients, the size of the renal mass was 3.0 cm (T1a), in 1 patient 4.5 cm (T1b).

A Doppler ultrasound, contrast-enhanced MSCT and computer 3D modeling were performed in all patients pre-operatively and 6 months after surgery to assess the tumor's size and extent and the spatial location of the tumor internal surface to the pelvicalyceal system. In all patients, the tumors were located along the posterior or lateral surface of the kidney, in the lower or middle segment and without sinus invasion. We used a 3rd generation Galil Medical's SeedNet Gold Cryotherapy System and IceSeed and IceRod cryoprobes. Intraoperatively, immediately before cryoablation, the tumor was biopsied. In all patients the diagnosis of renal cell carcinoma was confirmed morphologically.

Results. Mean duration of cryoablation was 60 minutes. Endotracheal, spinal, local and intravenous anesthesia was used in 1, 6, 5 and 1 patients, respectively. Doppler ultrasound at 6 months after surgery showed that in 11 patients (T1a) the tumor size decreased on average by 8 mm, with no blood flow in the tumors. MSCT with 3D modeling also revealed a decrease in tumor size and total absence of contrast agent accumulation, or accumulation gradient not exceeding 10 HU (initially it was about 200 HU). In the patient with T1b stage renal carcinoma, MSCT showed a decrease in tumor size from 4.5 to 3.7 cm, however, there was a mass up to 1.5 cm with a high gradient of contrast agent accumulation. The patient underwent kidney resection. No intra- and postoperative complications were observed.

Conclusion. The accumulated experience allows to confirm the effectiveness and safety of ultrasound-guided percutaneous cryoablation and to consider it a method of choice for patients with stage T1a renal carcinoma located along the posterior or lateral surface of the kidney in the lower or middle segment, without sinus invasion.

Keywords: cryoablation, renal cell carcinoma, percutaneous cryoablation, kidney cancer ablation

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Enikeev D.V., Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Rapoport L.M., Amosov A.V., Alekseeva T.M., Enikeev M.E., Tsarichenko D.G., Chinenov D.V., Kozmin L.D., Dzhalayev Z.K., Taratki M.S. Ultrasound-guided percutaneous cryoablation of renal tumors. Urologiia. 2017;3:68–73 (in Russian)

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.3.68-73>

Introduction. Renal cell carcinoma (RCC) is the most common type of kidney cancer in adults, accounting for 90–95% of all renal tumors and about 4% of all epithelial neoplasms [1–3]. Over the last two decades, the incidence of RCC increased by about 2% both worldwide and in Europe (World Health Organization data for 2013) [2, 4]. Worldwide, nearly 338 thousand cases of kidney cancer and about 144 thousand RCC related deaths occurred in 2012 [1]. According to the Russian Center for Information Technologies and Epidemiological Research in Oncology, in Russia, in 2015, 22846 new cases of RCC were diagnosed, representing 3.9% of all newly diagnosed cancers, and 8511 kidney cancer-related deaths. Within one year the number of registered new cases of RCC in Russia increased by almost 5% [5]. The increase in the number of newly diagnosed neoplasms reflects the improvement of diagnostics due to increasing use of modern imaging techniques (ultrasound, MSCT, MRI) in clinical practice. Thanks to these methods, it became possible to detect localized smaller and lower stage (T1) tumors [3], more than half of which are usually asymptomatic [6, 7].

In recent years, the number of organ-sparing operations for renal tumors has been increasing steadily. They have been more commonly used not only for absolute indications (tumor of a solitary kidney, bilateral tumors) but increasingly for relative and selective indications. Globally, there is a tendency to reduce the number of traumatic operations [4]. To date, in the leading urological centers, open surgery represents no more than 5% of all kidney interventions [8]. Recently, percutaneous cryoablation has been gaining acceptance as a curative treatment option for small renal cancers.

The cryoablation of kidney cancer was first performed in 1974 in an animal experiment [9]. However, due to technical difficulties (the cumbersome cryotherapy devices, thick cryoprobes and lack of control over the procedure), the method failed to gain popularity. The interest in cryosurgery revived in the 1980-s due to technical advances and the emergence of new imaging techniques [10]. And already in 1993 G. Onik et al. [11] used ultrasound to monitor tissue destruction through the process of cryoablation. And in 1994, the English

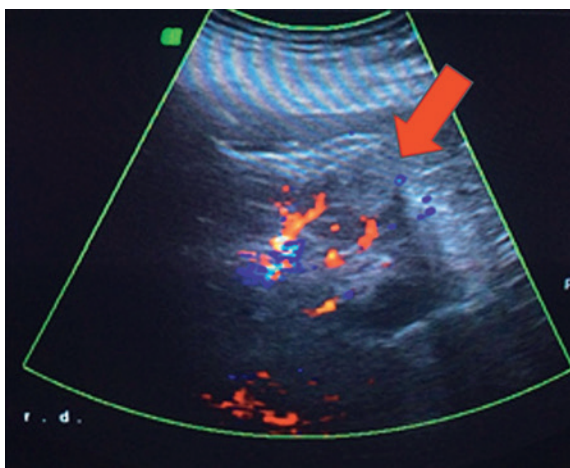


Fig. 1. Doppler ultrasound of the renal vessels (arrow shows the tumor)

scientist F. Lee developed and applied thermosensors that provided the opportunity to control the cryosurgical ice ball formation and determine of the number of freezes [12]. Already in 1995, in Japan, Dr. M. Uchida used percutaneous cryosurgery in the treatment of renal tumors in humans [13].

The destruction of tissue during cryoablation is the result of both immediate and delayed mechanisms. Immediate freezing of tissue causes ice-crystal formation in the extracellular space and inside the microvascular

bed, leading to an increase in the extracellular osmotic pressure. As a result, water is driven from the intracellular environment into the extracellular space, resulting in cell destruction, thereby activating cell apoptosis. Rapid freezing also causes intracellular ice crystals, which results in cytotoxicity. During thawing, due to the damaged function of endothelial cells, the restoration of circulation results in edema, vascular occlusion, and thrombosis. The damage in microcirculation leads to further tissue necrosis [14, 15].

Cryoablation can be performed using a percutaneous, laparoscopic, or open approach.

The decision on the specific form of access is made taking into account the localization of the tumor. The best results of cryoablation were observed in patients with the exophytic renal tumors (25% of the tumor diameter is in the perinephric fat) [16]. Currently, open access (due to its traumatic nature) is used exceptionally rarely [14, 17]. Laparoscopic cryoablation requires general anesthesia and a laparoscopic ultrasound sensor to monitor the cryosurgical ice ball [18].

In turn, percutaneous cryoablation may be guided by ultrasound, CT or MRI [16]. Ultrasound monitoring of probe placement and ice ball extension requires imaging the tumor from multiple perspectives because of the posterior shadowing, which obscures the image beyond the leading edge of the ice ball [16, 19]. An essential advantage of the percutaneous approach is the possibility of performing cryoablation under local anesthesia [20].

Aim: To assess the effectiveness and safety of ultrasound-guided percutaneous cryoablation of renal tumors.

Materials and methods. The study comprised 12 patients aged 52 to 76 years (mean age 62.5 years) who underwent

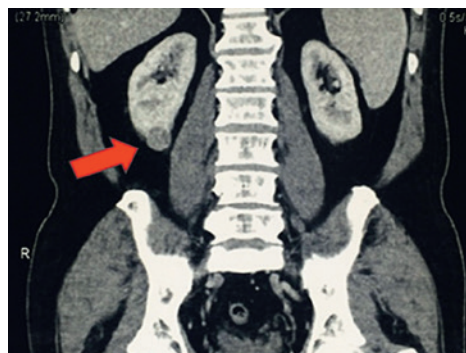


Fig. 2. Contrast-enhanced multispiral CT of the kidney (arrow shows the tumor)

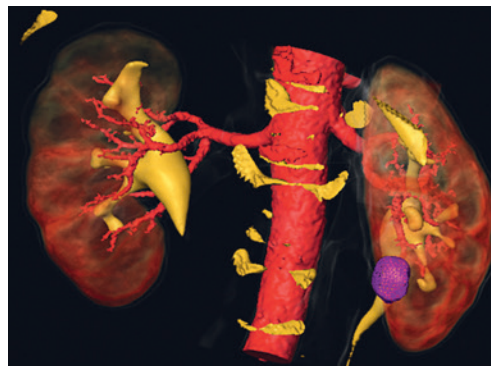


Fig. 3. Preoperative computer 3D-modeling

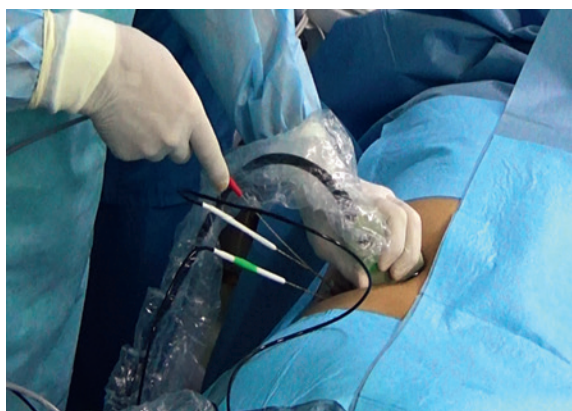


Fig. 4. Ultrasound guided percutaneous puncture of the kidney tumor

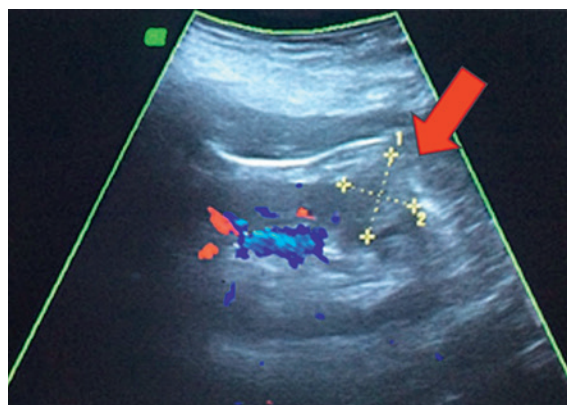


Fig. 5 Doppler ultrasound of the renal vessels 6 months after surgery (arrow shows the tumor)

ultrasound-guided percutaneous cryoablation of renal tumors with an eight month follow-up. A single surgeon performed all 12 interventions.

In 11 patients, the size of the renal tumor was 3.0 cm (T1a), and in one patient it was 4.5 cm (T1b). The tumors were located in the right and left kidney in 8 and four patients, respectively. Preoperatively, the tumors were classified according to the PADUA scale (Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical) to predict the risk of complications. The score was 6–7 (low), 8–9 (medium) and 10 (high) in 8, 3 and 1 patients, respectively.

Cryoablation was performed using a 3rd generation Galil Medical's SeedNet Gold Cryotherapy System and 17-gauge IceSeed or IceRod cryoprobes. The choice of cryoprobe depended on the difference in the zones of the ice ball formation.

Preoperative examination included a Doppler ultrasound (Fig. 1). In all patients, the tumors were located along the posterior or lateral surface of the kidney in the middle or lower segment making them most accessible for cryoprobes. All patients underwent contrast-enhanced MSCT (Fig. 2) and computer 3D modeling (Fig. 3). The latter made it possible to assess the

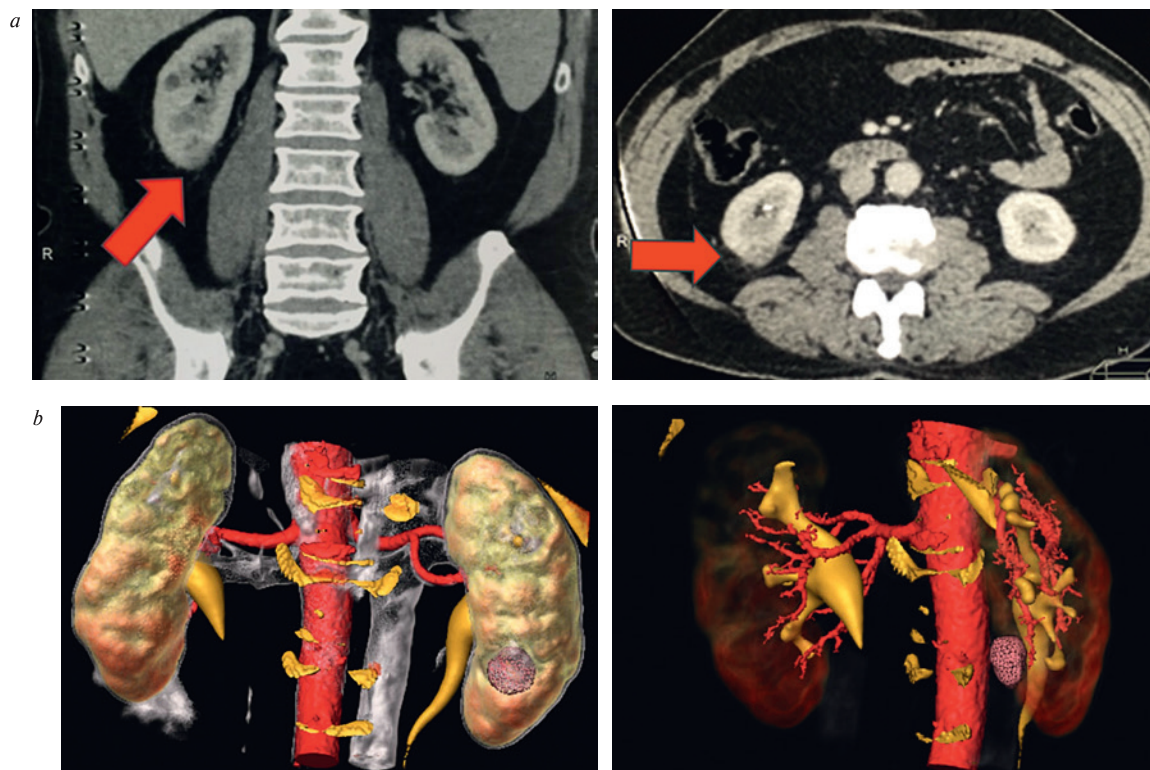


Fig. 6. The patient's examination 6 months after the operation

a — Contrast-enhanced MSCT of the kidney (arrow shows the zone of cryoablation), *b* — computer 3D modeling

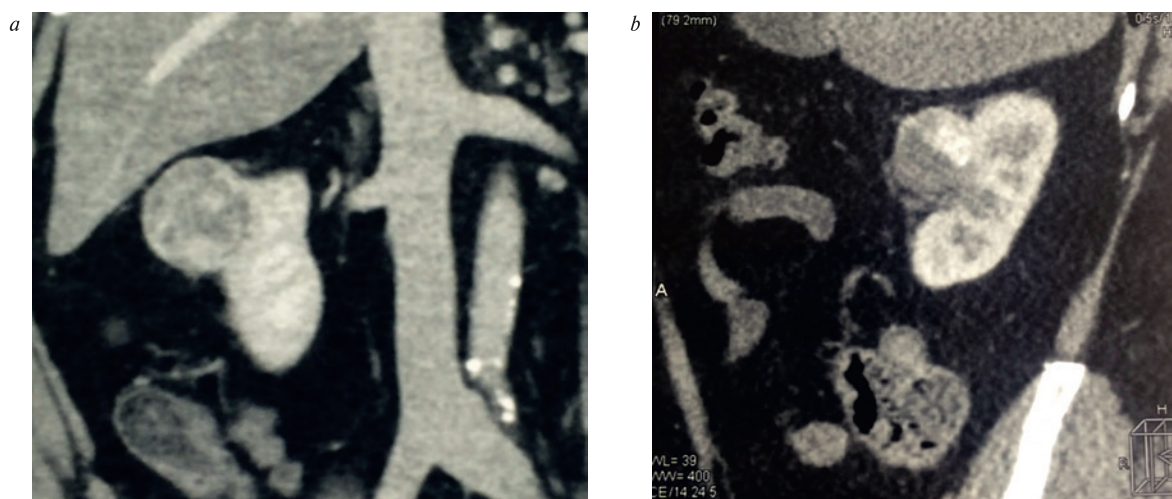


Fig. 7. CT of a patient with a stage T1b kidney tumor before (a) and 6 months after (b) the operation

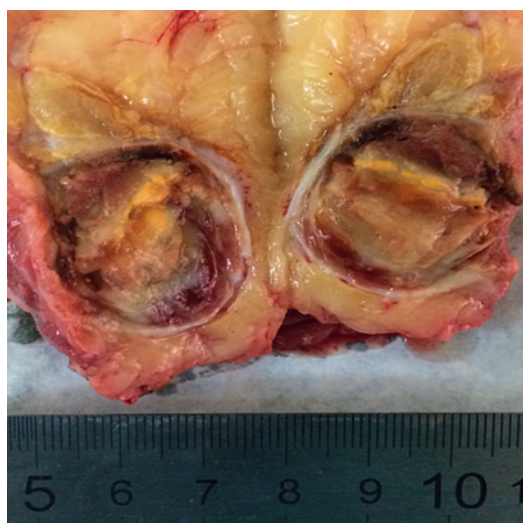


Fig. 8. Macroscopic surgical specimen of the kidney after cryoablation

tumor size, extent and the spatial location of the internal tumor surface to the pelvicalyceal system.

The procedure was performed in several stages. At the first stage, we used intraoperative ultrasonography to identify the lesion and to determine the cryoprobe position within the tumor. Then a puncture biopsy was taken from the tumor. In all 12 cases, the presence of RCC was confirmed histologically. After that, the cryoprobes were tested for working capacity and to ensure the adequacy of the gas supply. At the fourth stage of the procedure, the cryoprobes were inserted into the middle of the tumor. On average, the cryoprobe insertion took 5-8 minutes (Fig. 4). The next stage included ultrasound monitoring and evaluation of the cryoprobe placement. The phase of the ablation consisted of feeding argon through cryoprobes, which, by the Joule-Thomson effect, expanded as it entered the tissues, freezing them to temperatures from -40 to -60 thereby freezing the tumor and forming an ice ball. To ensure tumor ablation, the

area of the ice ball should (visually) spread 3-5 mm beyond the border of the tumor. The duration of this stage was 10 min. Next was the cycle of passive defrosting which lasted about 6 minutes without a gas supply while the temperature was passively decreasing. Then followed a cycle of active defrosting lasting approximately 2 minutes and accompanied by the helium supply to the probes to raise the temperature of the tissues to normal values.

Results. The cryoablation time averaged 60 min (from 48 to 85 min). One operation was performed under endotracheal anesthesia, six under spinal anesthesia, five under local anesthesia with 50 ml of ropivacaine hydrochloride (2 mg/ml) and 1 – under intravenous anesthesia.

Doppler ultrasound at six months after surgery showed that in 11 patients (T1a) the tumor size decreased on average by 8 mm. The structure of the tumors changed, becoming more hyperechogenic and without blood flow according to Doppler ultrasound (Fig. 5).

MSCT and 3D-modeling also showed a decrease in tumors' size. Moreover, the gradient of contrast agent accumulation was either absent or did not exceed 10 HU (Fig. 6a, b).

In the patient with T1b stage renal carcinoma (tumor size – 4.5 cm), ultrasound and MSCT showed a decrease in tumor size from 4.5 to 3.7 cm. However, there was a mass up to 1.5 cm with a high gradient of contrast agent accumulation (100 HU, fig. 7). The patient underwent kidney resection. Postoperative histopathologic examination revealed a low-grade clear-celled cancer measuring 1.5 cm with extensive hemorrhage and necrosis. No tumor invasion was detected at the bottom of resection cavity. The renal parenchyma had signs of nephrohydrosis, glomerular congestion, and focal perivascular lymphocytic infiltration. The postoperative period was uneventful (Fig. 8).

We did not observe postoperative complications worse than grade I on the Clavien-Dindo complication scale. There were no changes in laboratory parameters (creatinine, nitrogen, urea). The renal excretory function was preserved. Currently, the patients are being followed up for overall and recurrence-free survival and functional outcomes.

Conclusion. The ultrasound-guided percutaneous cryoablation is an effective and safe technique for treating patients with a T1a RCC localized along the posterior or lateral surface of the kidney in the lower or middle segment, without sinus invasion. Despite the small number of patients and a relatively short follow-up, our study showed a high effectiveness of cryoablation. It should be noted that the PADUA classification allowed us to evaluate and systematize preoperative tumor parameters (size, relation to the pelvicalyceal system, location, the character of the tumor growth: exophytic or endophytic), but further evaluation of its effectiveness in planning cryoablation is required.

In the future, we plan to follow up all the patients to assess the long-term effectiveness of cryoablation.

REFERENCES

1. Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W.W., Comber H., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;6(49):1374–1403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
2. Society A.C. Cancer Facts & Figures <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>: American Cancer Society; 2016 [cited 2016 11 June].
3. Lane B.R., Rini B.I., Uzzo R.G., *Cancer of the Kidney. 10th ed.* Devita V.T. Jr L.T., Rosenberg editor. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.
4. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S., Dabestani S., Hofmann F., Hora M., et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *European urology*. 2015;67(5):913–924. Doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.005. PubMed PMID: 25616710.
5. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrov G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Moskva: MNIOI im. P.A. Gertsena filial FGBU «FMITs im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii. 2015. 250 p.
6. Miller D.C., Ruterbusch J., Colt J.S., Davis F.G., Linehan W.M., Chow W.H., et al. Contemporary clinical epidemiology of renal cell carcinoma: insight from a population based case-control study. *J Urol*. 2010;184(6):2254–58. Doi: 10.1016/j.juro.2010.08.018. PubMed PMID: 20952033; PubMed Central PMCID: PMC3059076.
7. Sun M., Thuret R., Abdollah F., Lughezzani G., Schmitges J., Tian Z., et al. Age-adjusted incidence, mortality, and survival rates of stage-specific renal cell carcinoma in North America: a trend analysis. *Eur Urol*. 2011;59(1):135–141. Doi: 10.1016/j.eururo.2010.10.029. PubMed PMID: 21035250.
8. Bratslavsky G.B.R. Emerging Strategies of Nephron Sparing Surgery in Patients with Localized and Recurrent Renal Cell Carcinoma. *Malign Tumours*. 2010;1(1):5–14.
9. Breining H., Helpap B., Minderjahn A., Lymberopoulos S. The parenchymal reaction of the kidney after local freezing. *Urological research*. 1974;2(1):29–31. PubMed PMID: 4428547.
10. Reiser M., Druker A.K., Ultsch B., Feuerbach S. The use of CT in monitoring cryosurgery. *European journal of radiology*. 1983;3(2):123–28. PubMed PMID: 6873073.
11. Onik G.M., Reyes G., Cohen J.K., Porterfield B. Ultrasound characteristics of renal cryosurgery. *Urology*. 1993;42(2):212–215. PubMed PMID: 8367932.
12. Lee F., Bahn D.K., McHugh T.A., Onik G.M., Lee F.T., Jr. US-guided percutaneous cryoablation of prostate cancer. *Radiology*. 1994;192(3):769–776. Doi: 10.1148/radiology.192.3.8058945. PubMed PMID: 8058945.
13. Uchida M., Imaide Y., Sugimoto K., Uehara H., Watanabe H. Percutaneous cryosurgery for renal tumours. *British journal of urology*. 1995;75(2):132–36; discussion 6–7. PubMed PMID: 7850315.
14. Mazaris E.M., Varkarakis I.M., Solomon S.B. Percutaneous renal cryoablation: current status. *Future oncology*. 2008;4(2):257–269. Doi: 10.2217/14796694.4.2.257. PubMed PMID: 18407738.
15. Beerlage H.P., Thuroff S., Madersbacher S., Zlotta A.R., Aus G., de Reijke T.M., et al. Current status of minimally invasive treatment

options for localized prostate carcinoma. *European urology*. 2000;37(1):2–13. Doi: 20091. PubMed PMID: 10671777.

16. Patel N., King A.J., Breen D.J. Percutaneous image-guided cryoablation of small renal masses. *Abdominal radiology*. 2016;41(4):754–766. Doi: 10.1007/s00261-016-0682-2. PubMed PMID: 26915090.
17. Davol P.E., Fulmer B.R., Rukstalis D.B. Long-term results of cryoablation for renal cancer and complex renal masses. *Urology*. 2006;68(1 Suppl.):2–6. Doi: 10.1016/j.urology.2006.03.066. PubMed PMID: 16857453.
18. da Silva R.D., Jaworski P., Gustafson D., Nogueira L., Kang F., Molina W., et al. How I do it: laparoscopic renal cryoablation (LRC). *The Canadian journal of urology*. 2014;21(6):7574–7557. PubMed PMID: 25483768.
19. Ortiz-Alvarado O., Anderson J.K. The role of radiologic imaging and biopsy in renal tumor ablation. *World J Urol*. 2010;28(5):551–557. doi: 10.1007/s00345-010-0549-z. PubMed PMID: 20419303.
20. Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Amosov A.V., Enikeev D.V., Chinenov D.V., Lumpov I.S., Vorobyov A.A. Cryoablation in urology. *Urologia*. 2014;6:108–112.

Received 11.04.17

Accepted 25.04.17

Authors' information:

Enikeev D.V. — Ph.D., Deputy Director for Science, Research Institute of Urology and Human Reproductive Health, Moscow, Russia; e-mail: enikeev_dv@mail.ru

Glybochko P.V. — Academician of the RAS, Ph.D., M.D., Prof., Rector of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Director of Research Institute for Urology and Human Reproductive Health, Moscow, Russia; e-mail: rektorat@mma.ru

Alyaev Yu.G. — Corr.-Member of the RAS, Ph.D., M.D., Prof., Head of Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Director of the Urology Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; e-mail: ugalayev@mail.ru

Rapoport L.M. — Ph.D., M.D., Prof. at the Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Deputy Director for Clinical Care of the Research Institute for Urology and Human Reproductive Health, Moscow, Russia; e-mail: leonidrapoport@yandex.ru

Amosov A.V. — Ph.D., M.D., Prof. at the Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; e-mail: amosov-av@yandex.ru

Alekseeva T.M. — head of intensive care unit of clinic of urology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Enikeev M.E. — Ph.D., M.D., Head of the 2nd Department of the Urology Clinic, Professor at the Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; e-mail: enikmic@mail.ru

Tsarichenko D.G. — Ph.D., M.D., Professor at the Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; e-mail: tsarichenkodg@yandex.ru

Chinenov D.V. — Ph.D., Associate Prof. at the Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; e-mail: chinenovdv@rambler.ru

Kozmin L.D. — Ph.D., Deputy Director for Clinical Care of the SECC, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Dzhalaev Z.K. — Ph.D. Student at the Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; e-mail: dzhalaev.zurab@mail.ru

Taratkin M.S. — Clinical Resident at the Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; e-mail: marktaratkin@gmail.com

AN INJURY OF MAJOR VESSELS DURING LAPAROSCOPIC PROCEDURE IN UROLOGY. SURGICAL MANAGEMENT BY ANALYZING OF CLINICAL CASES

¹Federal clinical center of high medical technology of FMBA of Russia Novogors district, Khimki, Moscow region, Russia;

²Department of Urology and Andrology, IPPE of A.I. Burnazyan SSC FMBC of FMBA of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: A.A. Kaputovskij – urologist at the Federal clinical center of high medical technology of FMBA of Russia, Moscow; e-mail: kaputovsky79@mail.ru

An injury of major vessels is a life – threatening complication in laparoscopic urology. Review of the literature and analysis of own cases have been performed.

The authors offer original surgical management with using hand-assistant technic. It has advantages of open and laparoscopic approach.

Key words: laparoscopy, urology, major vascular injuries

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Biktimirov R.G., Martov A.G., Biktimirov T.R., Kaputovskij A.A. An Injury of major vessels during laparoscopic procedure in urology. Surgical management by analyzing of clinical cases. Urologiia. 2017;3:74–77 (in Russian)

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.3.74-77>

Major vascular injury (aorta, inferior vena cava, iliac arteries and veins) is one of the most difficult intraoperative situations in laparoscopic surgery with the estimated incidence varying from 0.043 to 1.7% [1–5]. The risk of significant bleeding during laparo- and thoracoscopic procedures amounts to 2.3% [4]. In laparoscopic urology, vascular injury is the most common intraoperative complication [6]. The risk of major vascular injury is related to the technical complexity of the surgery and pneumoperitoneum, while a safer open access is recommended. The operational complexity is more predictive than the surgeon's experience or patients' age and body mass index [1, 3, 6, 7].

In available data sources, we found at least 700 cases of major vascular injury during laparoscopic abdominal surgery with successful laparoscopic vessel repair [8]. No previous study has provided a comparative data on the rates of most commonly injured anatomical structures. There are isolated case reports of simultaneous injury of the abdominal aorta and inferior vena cava as well as the concurrent trauma of the right common iliac artery and vein caused by Veress needle insertion. All the injuries were successfully repaired [5, 9]. At the same time, intraoperative injuries to the abdominal and pelvic veins, regardless of the type of surgical intervention are associated with mortality (23%) and major injury-related complications (60%) [10]. Also, the major vascular injury is the most frequent cause of conversion [11]. Methods of obtaining hemostasis comprise laparoscopic clip appliers, laparoscopic staplers, laparoscopic suturing, various energy sources and topical agents (gelatin foam, cellulose, collagen, and fibrin sealant) [12]. The types of vascular injury repair include venorrhaphy, end-to-end anastomosis, and an interposition graft [10].

Thus, major vascular injury during laparoscopy is a rare but devastating and potentially lethal complication. Surgical strategies are variable. Due to the limited time for decision-making and the high emotional stress endured by the surgical team, it might be difficult to choose an

appropriate strategy and surgical technique for each specific case of major vascular injury. This fact prompted us to share our clinical observations and propose a step-by-step surgical method used in our department.

Case 1

A 48-year-old man was admitted to the urology department of the Federal Clinical Center for High Medical Technology of FMBA Russia from 12.02 to 26.02.2016. He was diagnosed with autosomal-dominant polycystic kidney disease, chronic pyelonephritis, stage 5 chronic kidney disease and had a history of programmed hemodialysis since 2010. Radiological evaluation showed a classic picture of polycystic kidney disease with enlarged kidneys occupying most of the retroperitoneal space. Also, the patient had morbid obesity with a body mass index of 41.5 kg/m². To eradicate chronic foci of infection and prepare for kidney transplantation, on February 15, 2016, he underwent a laparoscopic bilateral nephrectomy. The operation was started with right-sided nephrectomy. The kidney was partially located in the retrocaval space. At the final stage of right-sided nephrectomy, a constant and massive venous bleeding started from the area of the renal hilum. Intra-abdominal pressure increased from 11 to 16 mm Hg. For more effective evacuation of blood clots, the aspirator with a diameter of 5 mm was changed for the one with a diameter of 10 mm.

"A helping hand" was inserted through the appendicular incision in the lower right abdomen. After removing liquid blood and clots, a defect in the wall of the inferior vena cava was visualized near the orifice of the right gonadal vein that was previously clipped. Primary hemostasis was achieved first by applying direct local pressure over the wound with a finger and then with a hand (Figure 1). An additional 5 mm port is then installed, and the injury in the inferior vena cava was clamped with a clamp (Figure 2). The left arm of the operating surgeon was released, which made it possible to complete the removal of the right kidney. Due to the aspiration of the cysts, the size of the kidney significantly reduced, and it was removed through the same incision in the lower right abdomen. The cleared space allowed the final diagnosis of the situation and the choice of the method for closing the defect in the inferior vena cava.

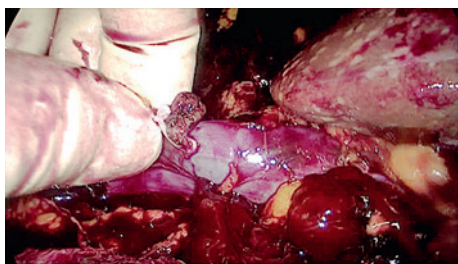


Fig. 1. The injury site is squeezed by fingers for rapid control; a clip on the gonadal vein stump is seen next to the thumb

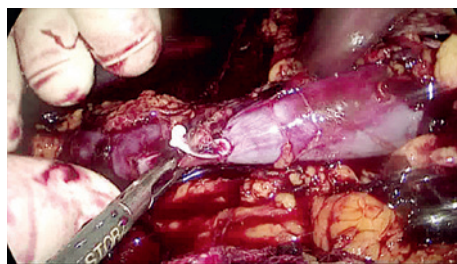


Fig. 2. The defect of the IVC is clamped with a laparoscopic clamp, the "helping hand" is free for further manipulation

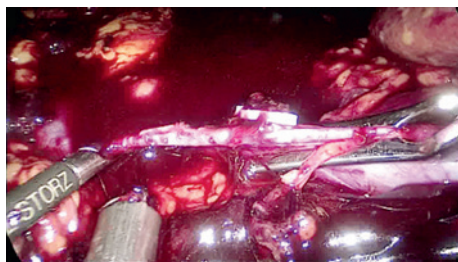
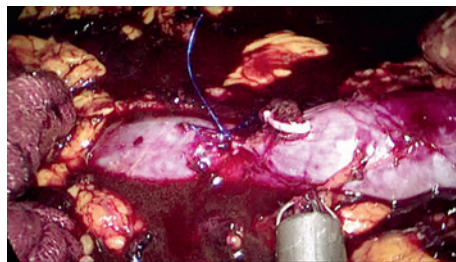


Fig. 3. The site of the injured vessel wall is isolated, on the left is the laparoscopic clamp, on the right is the "bulldog" type vascular clamp



Ris. 4. View after suturing the lesion of the inferior vena cava wall

The 5-6 mm lesion was located parallel to the course of the vessel, and it was sutured without significant narrowing of the lumen. The damaged area was isolated by the vascular and laparoscopic clamps and sutured using 4-0 polypropylene sutures on the atraumatic needle (Figures 3, 4). The operation was continued by left-side nephrectomy, which proceeded without technical difficulties. The blood loss was estimated at 3000 ml. After replacement of blood loss, the postoperative course was uneventful; standard therapy was used to prevent postoperative complications. At the moment, the patient continued the chronic hemodialysis program and is on the transplant waiting list.

Case 2

A 37-year-old man was a kidney donor. 10.12.2015 he underwent hand-assisted donor left nephrectomy. During mobilization of the left ureter near the iliac vessels, the common left femoral artery was traumatized as a result of the local adhesion process. The defect was isolated by laparoscopic clamps (Figure 5). For the convenience in suturing, the trocar was installed through the port

for manual assistance, after which the artery lesion of up to 3 mm in length was sutured (Figure 6). The blood loss was less than 200 ml. The postoperative period was uneventful. The patient was discharged on the 3rd day after the operation.

In the first clinical case, the inferior vena cava injury was due to a combination of factors – giant kidney with a retrocaval location of the medial portion of the right kidney and a large branch of IVC not diagnosed before surgery. The latter was torn off at its junction with IVC during right-sided nephrectomy.

Intraoperative injury of the inferior vena cava can be as dangerous as that to the main arteries, as it was demonstrated in our observation. The primary risk factor is the time lost to find the source of bleeding. The task is complicated in the presence of local venous hypertension and developed collateral veins, for example, in cases of large kidney tumors or polycystic kidney disease. Moreover, preoperative diagnosis of anatomical variants

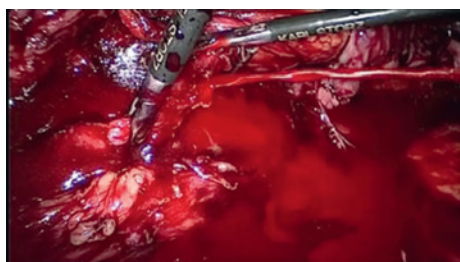


Fig. 5. The common left iliac artery is clamped in the proximal direction. Snapshot at the time of applying the clamp to stop the retrograde blood flow

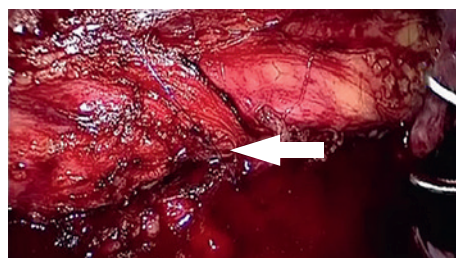


Fig. 6. View after suturing the lesion of the left common iliac artery (showed by a white arrow)

Surgical strategy for the management of major vascular injury during laparoscopy

Stage	Technique
Primary hemostasis	The goal is to stop bleeding, simply and quickly: • Increase intra-abdominal pressure. • Increase the rate of aspiration. • Use the "helping hand." • After detecting the source of bleeding, clamp the bleeding site with a tool or apply direct pressure with your hand. • Conversion to open surgery, if the source of bleeding is detected
Diagnosis	The purpose is to determine the nature of the injury: • Insert an additional trocar and one call for one more assistant. • Complete the main stage of the operation, if necessary. • Mobilize the damaged area of the vessel. • Choose how to close the defect
Final hemostasis	The goal is to close the lesion in vessel wall as effective as possible: • Convert to open surgery if the chosen method is not performed laparoscopically. • Stop blood flow at the site of injury to the vessel before suturing, clipping, etc. to reduce blood loss.
IMPORTANT! First, find the source then coagulate! With intensive bleeding, coagulation without an accurate detection of the source of bleeding can significantly worsen the situation, for example, lead to additional damage to the vessel wall, ureter or intestinal injuries.	

of the IVC branches and major pathological veins is not always possible [13].

In such situations, a "background" venous bleeding may occur, which not being clinically significant can for a while mask massive bleeding from larger veins, which was the main cause of blood loss in the presented clinical case. The issue of conversion also remains open. In the discussed situation, in our opinion, laparotomy would neither improve visual control nor reduce blood loss, but would significantly worsen the postoperative course. Using hand assistance enabled using all the positive aspects of laparoscopy and open surgery, which resulted in early patient activation, the absence of postoperative complications and a relatively short length of hospital stay. In the second case, the correct sequence of actions made it possible to deal with the situation as quickly as possible without any consequences.

We developed a scheme (*see the table*) with the main stages of surgical correction of major vascular injuries and the appropriate surgical techniques. Prompt conversion to the hand-assisted mode: an incision in the lower right abdomen, as for an appendectomy (for right-handed surgeons), or upper midline mini-laparotomy (for left-handed surgeons); upper midline mini-laparotomy from the left side for right-handed or the incision in the lower left abdomen for left-handed. The length of the incision is slightly larger than the width of the wrist of the operating surgeon. Such a cut is sufficient to work with minimal losses of gas and volume of the abdominal cavity without the use of special devices (hand-port), which are not always available.

Expanding indications for laparoscopic surgery and their increasing complexity will be associated with an increased risk of significant vascular injury. The proposed operational strategy will allow the surgeon to cope with these extremely challenging intraoperative events in the shortest possible time and as safely as possible for the patient.

REFERENCES

1. Geers J., Holden C. Major vascular injury as a complication of laparoscopic surgery: a report of three cases and review of the literature. *Am Surg.* 1996; 62(5):377–339.
2. Thiel R., Adams J.B., Schulam P.G., Moore R.G., Kavoussi L.R. Venous dissection injuries during laparoscopic urological surgery. *J Urol.* 1996;155(6):1874–1876.
3. Sundbom M., Hedberg J., Wanhainen A., Ottosson J. Aortic injuries during laparoscopic gastric bypass for morbid obesity in Sweden 2009–2010: a nationwide survey. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(2):203–207.
4. Schäfer M., Lauper M., Krähenbühl L. A nation's experience of bleeding complications during laparoscopy. *Am J Surg.* 2000;180(1):73–77.
5. Guloglu R., Dilege S., Aksoy M., Alimoglu O., Yavuz N., Mihmanli M., Gulmen M. Major retroperitoneal vascular injuries during laparoscopic cholecystectomy and appendectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2004;14(2):73–76.
6. Permpongkosol S., Link R.E., Su L.M., Romero F.R., Bagga H.S., Pavlovich C.P., Jarrett T.W., Kavoussi L.R.J. Complications of 2,775 urological laparoscopic procedures: 1993 to 2005. *Urol.* 2007;177(2):580–585.
7. Sanli O., Tefik T., Erdem S., Ortac M., Salabas E., Karakus S., Yucel B., Boyuk A., Oktar T., Ozcan F., Aras N., Tunc M., Nane I. Prospective evaluation of complications in laparoscopic urology at a mid-volume institution using standardized criteria: Experience of 1023 cases including learning curve in 9 years. *J Minim Access Surg.* 2016;12(1):33–40.
8. Jafari M.D., Pigazzi A. Techniques for laparoscopic repair of major intraoperative vascular injury: case reports and review of literature. *Surg Endosc.* 2013;27(8):3021–3027.
9. Battaglia L., Bartolucci R., Berni A., Leo E., De Antoni E. Major vessel injuries during laparoscopic cholecystectomy: a case report. *Chir Ital.* 2003;55(2):291–294.
10. Mandolino T., Canciglia A., Taranto F., D'Alfonso M., Tonante A., Mamo M., Sturmiolo G. Outcome of iatrogenic injuries to the abdominal and pelvic veins. *Surg Today.* 2008;38(11):1009–1112.
11. Richstone L., Seideman C., Baldinger L., Permpongkosol S., Jarrett T.W., Su L.M., Pavlovich C., Kavoussi L.R. Conversion during laparoscopic surgery: frequency, indications and risk factors. *J Urol.* 2008;180(3):855–859.
12. McGinnis D.E., Strup S.E., Gomella L.G. Management of hemorrhage during laparoscopy. *J Endourol.* 2000;14(10):915–920.

13. *Mukhtarulina S.V., Kaprin A.D., Astashov V.L., Aseeva I.A.* Variants of the inferior vena cava and its tributaries: the classification, embryogenesis, CT imaging and clinical significance in para-aortic lymphadenectomy. *Cancer urology*. 2013;9(3):10–16).

Received 12.04.17

Accepted 25.04.17

Authors' information:

Biktimirov R.G. — Ph.D., Head of the Department of Urology, Federal Clinical Center for High Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia; e-mail: rafbik@kb119.ru

Martov A.G. — Dr.Med.Sci., Prof., the Honored Physician of the Russian Federation, Head of Department of Urology and Andrology, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, FMBA of Russia, Prof. at the Department of Endoscopic Urology, PMACPE, Head of Department of Urology, D.D. Pletnev CCH, Moscow Health Department, Russia; e-mail: martovalex@mail.ru

Biktimirov T.R. — Urologist at the Department of Urology, Federal Clinical Center for High Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia, e-mail: Gabastm@mail.ru

Kaputovskij A.A. — Urologist at the Federal Clinical Center for High Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia; e-mail: kaputovsky79@mail.ru

LAPAROSCOPIC CYSTOPROSTATESICULECTOMY WITH ORTHOTOPIC EXCENTRIC ILEAL BLADDER SUBSTITUTION

I.M. Sechenov First MSMU of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: E.V. Shpot' – Ph.D., Associate Professor at the Department of Urology, I.M. Sechenov First MSMU of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; e-mail: shpot@inbox.ru

There are numerous options for forming an orthotopic bladder by the source tissue and the shape of the urinary reservoir. In our practice, we use the technique reported by Karolinska Institute (Sweden). This technique allows us to form a neobladder most resembling the natural urinary bladder in the shape and volume. The article presents a clinical observation describing this technique in a 63 year old patient who was initially diagnosed with bladder cancer pT2N0M0G3 and underwent transurethral resection of the bladder wall with the tumor. Thereafter, the patient underwent laparoscopic cystoprostatovesicectomy with extended pelvic lymph node dissection and orthotopic ileal bladder substitution. His upper urinary tract on both sides was drained by ureteral stents with external diversion. The eccentric suturing technique makes it possible to form an oval-shaped urinary reservoir that is anatomically and functionally most comparable to a healthy man's bladder.

Keywords: bladder tumor, laparoscopic cystoprostatovesicectomy, orthotopic ileal bladder substitution

*Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Shpot' E.V., Pshikhachev A.M., Mosyakova K.M., Nikolaeva A.S. Laparoscopic cystoprostatovesicectomy with orthotopic excentric ileal bladder substitution. Urologiia. 2017;3:78–83 (in Russian)
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.3.78-83>*

According to current guidelines, radical cystoprostatectomy is a treatment of choice for patients with localized stage T2–T4a muscle invasive bladder cancer [1]. Thereby, choosing the type of urinary diversion remains one of the challenging issues in reconstructive urology. Orthotopic bladder substitution after radical cystectomy is the preferred type of urinary diversion due to the preserved ability to void per urethra thereby providing an acceptable quality of life of patients undergoing radical organ-removing surgery.

Numerous comparative studies show many advantages of laparoscopic cystoprostatectomy over an open surgery, including lower blood loss, shorter length of hospital stay, less need for blood transfusion, earlier recovery of bowel functions, and lower need for analgesics in the postoperative period. The only advantage of open surgery is the shorter operating time [2].

The following table shows a comparison of open and laparoscopic cystoprostatectomy (see table) [2].

There are numerous options for forming an orthotopic bladder by the source tissue and the shape of the urinary reservoir. In our practice, we use the technique reported by Karolinska Institute (Sweden). This method allows a neobladder most resembling the natural urinary bladder in the shape and volume. The following clinical case describes this technique.

Clinical case

A 63-year-old patient presented with a history of bladder cancer pT2N0M0G3 that was treated with transurethral resection of the bladder wall carrying the tumor (23.06.15).

On evaluation, the patient reported frequent low volume urination.

Patient history: in May 2015 the patient had one episode of a painless gross hematuria with discharging shapeless blood clots. He was examined by a urologist at his place of

residence, who diagnosed the episode as an exacerbation of chronic prostatitis. After that, the patient self-referred for a pelvic MRI, which showed a 4 cm mass along the anterior bladder wall. On 23.06.15 the patient underwent transurethral resection of the bladder wall carrying the tumor at the Urology Clinic of UCH # 2 of the I.M. Sechenov First MSMU. Examination of the surgical specimen, retrieved from the anterior wall of the bladder, showed a tumor measuring 45x50 mm. Histological conclusion No. 5034 / 39975-92 described the presence of a low-grade urothelial cancer growing into the wall co-existing with chronic polypoid cystitis. Also, there was a site of the mucous membrane with cystic gland enlargement and chronic stromal inflammation.

On admission, the patient was in stable condition with the normal auxiliary temperature; the pulse was 60 beats per min, and the blood pressure was 130/80 mm Hg. The abdomen was soft, painless when palpated. The kidneys were not palpable. The patient reported frequent painless urination; urine was not visually unusual.

Laboratory studies and functional kidney tests showed the following findings:

Blood count: RBC $5.0 \times 10^{12}/L$, hemoglobin 161 g/L, WBC $6.1 \times 10^9/L$, ESR 8 mm/h.

Blood chemistry tests: total protein 85 g/L, urea 6.4 mmol/L, creatinine 1.07 mg/dL, glucose 5.5 mmol/L, Vit. B12 – 125 pmol/L, folic acid – 13.5 nmol/L. Total PSA 1.86 ng/ml.

Coagulation: 1.41, prothrombin Quick's test 135%, fibrinogen 2.98 g/L.

Urinalysis: pH – 6.0, WBCs 20–27 WBCs/hpf, RBCs 40–50 RBCs/hpf.

Ultrasound: The right kidney is smoothly marginated, measuring 112x54 mm, with a parenchymal thickness of 18 mm. The pelvicalyceal system is not expanded. Mass or calculi are not visualized. The mobility of the kidney is within

Сравнение открытой и лапароскопической цистпростатэктомии

Таблица

Outcome of interest	No. of studies	No. of patients, LRC/ORC	WMD/OR (95% CI)	p-value	Study heterogeneity				Egger's test (p-value)
					Chi2	df	I2	p-value	
Operating time, min	16	534/522	35,79 [16.79, 54.79]	<0,001	334,11	15	96%	<0,001	0,08
EBL, mL	16	534/522	-467,32 [-636.72, -297.91]	<0,001	465,70	15	97%	<0,001	0,11
LOS, days	16	534/522	-2,72 [-3.63, -1.80]	<0,001	38,55	15	61%	<0,001	0,35
Blood transfusion rate	9	284/281	0.20 [0.14, 0.29]+	<0,001	12,24	8	36%	0,13	0,64
Time to ambulation, days	3	118/119	-1,69 [-3.24, -0.14]	0,03	13,22	2	85%	0,001	0,14
Time to regular diet, days	15	476/470	-1,53 [-1.95, -1.11]	<0,001	256,44	14	95%	<0,001	0,01
Narcotic analgesic requirement, mg	6	140/133	-29,55 [-43.70, -15.39]	<0,001	26,05	5	81%	<0,001	0,37

CI = Confidence interval; OR = odds ratio; WMD = weighted mean difference; LRC = laproscopic radical cystectomy; ORC = open radical cystectomy; EBL = estimated blood loss; LOS = length of hospital stay.

+Values of OR

* Statistically significant results are shown in bold.

Doi:10.1371/journal.pone.0095667.t003.

Outcome of interest	No. of studies	No. of patients, LRC/ORC	OR/WMD (95% CI)	p-value	Study heterogeneity				Egger's test (p-value)
					Chi2	df	I2	p-value	
Pathologic stage									
pTO, Ta, Tis, T1	12	413/384	1,27 [0.89, 1.82]	0,19	3,22	11	0%	0,99	0,93
pT2	14	478/467	1,13 [0.86, 1.49]	0,46	8,33	13	0%	0,81	0,0008
pT3	13	463/452	0,84 [0.63, 1.14]	0,27	16,52	12	27%	0,17	0,05
pT4	8	340/300	0,59 [0.34, 1.03]	0,06	10,89	7	36%	0,14	0,31
Organ confined ≤ pT2	14	513/502	1,33 [1.01, 1.73]	0,04	12,37	13	0%	0,50	0,02
Non organ confined pT3– pT4	14	513/502	0,80 [0.61, 1.06]	0,12	14,92	13	13%	0,31	0,01
Pathologic grade									
Grade 1	5	221/193	0,92 [0.48, 1.75]	0,79	1,29	4	0%	0,86	0,37
Grade 2	7	266/243	1,34 [0.92, 1.94]	0,13	8,35	6	28%	0,21	0,05
Grade 3	7	266/243	0,78 [0.53, 1.15]	0,21	9,39	6	36%	0,15	0,19
Positive surgical margins	7	334/281	0,35 [0.16, 0.73]	0,006	3,31	6	0%	0,77	0,30
Mean lymph node yield, n	8	355/301	0,53 [-1.42, 2.48]*	0,59	83,18	7	92%	<0,001	0,95
Positive lymph node	11	436/394	0,66 [0.44, 1.00]	0,05	7,90	10	0%	0,64	0,24
Local recurrence	4	207/180	1,21 [0.37, 3.95]	0,75	2,71	3	0%	0,44	0,78
Distant metastasis	6	254/230	0,56 [0.31, 1.01]	0,05	3,67	5	0%	0,60	0,85
Cancer-free survival	4	189/147	1,11 [0.66, 1.86]	0,69	1,36	3	0%	0,71	0,81
Death	6	238/218	0,42 [0.23, 0.76]	0,004	3,78	5	0%	0,58	0,90

CI = Confidence interval; OR = odds ratio; WMD = weighted mean difference; LRC = laproscopic radical cystectomy; ORC = open radical cystectomy

Values of WMD

* Statistically significant results are shown in bold.

Doi:10.1371/journal.pone.0095667.t004.

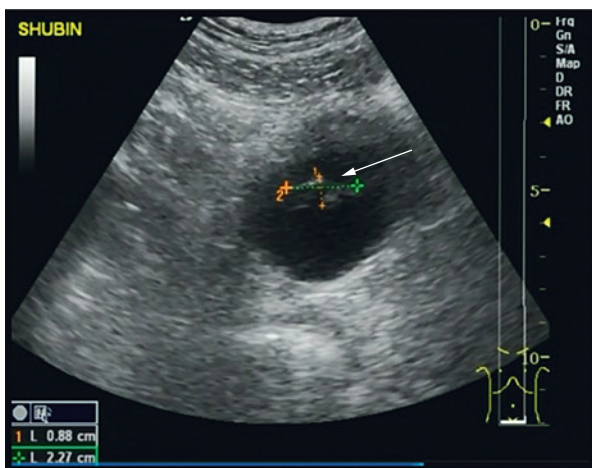


Fig. 1. Patient Sh., 63 y/o, m/r # 41047. Urinary bladder ultrasound showing an exophytic mass measuring 4.0 cm (indicated by an arrow)

normal range. The left kidney with a clear, uneven contour measuring 115x56 mm, with a parenchymal thickness of 18.0 mm. The pelvicalyceal system is not expanded. Calculi are not visualized. The mobility of the kidney is within normal range. Bladder: the contours are clear, uneven. On the front wall of the bladder, an exophytic mass measuring 4.0 cm (Figure 1). Prostate smoothly marginated, measuring 25.0 cm³, with normal echogenicity. With color Doppler, the blood flow is evenly distributed, there are no foci of pathological vascularization. There is no post-void residual urine.

MRI: The kidneys are normal in size, no pathological changes are visualized. The urinary bladder is oval, with sufficient filling, the walls are unevenly thickened up to 10.0 mm, mainly along the right anterior semicircle (Figure 2), the contour is even and clear. The image of the prostate

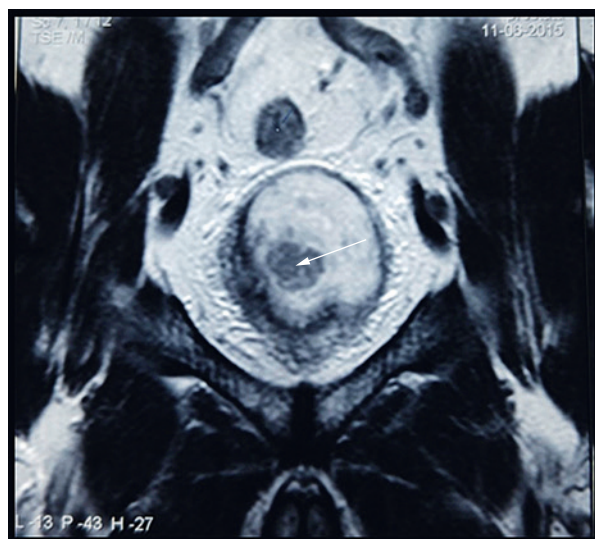


Fig. 2. Patient Sh., 63 y/o, m/r # 41047. Abdominal CT scan showing the bladder with a tumor after TUR on 23.06.15. Bladder wall along the right anterior semicircle is thickened up to 1 cm (indicated by an arrow)

shows a smoothly marginated gland with the transverse size of 3.7x3.9 cm with calcified foci in the echotexture. Seminal vesicles are symmetrical. There are a few lymph nodes of the iliac vessels measuring up to 0.7x0.5 cm. The kidneys are normally located.

Dynamic renal scintigraphy showed normal renal function and non-obstructive urinary tract. Perfusion (%): on the left – 45, on the right – 55.

On 20.08.15 the patient underwent laparoscopic cystoprostatovesicectomy with extended pelvic lymph node dissection and orthotopic ileal bladder substitution. Bilateral draining of the upper urinary tract by ureteral stents with external diversion.

We used a standard for this procedure port placement (Figure 3) with the camera port positioned 3 cm above the umbilicus in the midline. The second and third 12-mm working ports were placed on the left side, the fourth and fifth 12 and 5-mm working ports were positioned on the right side. The cystoprostatectomy with an extended pelvic lymph node dissection was performed according to a standard technique. Initially, the peritoneum at the rectovesical pouch was incised and seminal vesicles exposed. Subsequently, the Denonvilliers' fascia was incised to form the space between the rectum and the prostate. The peritoneum along the iliac vessels was dissected on the left. Pelvic lymph node dissection was performed. The lower third of the left ureter was isolated. The ureter was clipped twice, transected and the bladder wall was taken for express histological examination. A similar operation was performed on the right; the arteries were clipped and transected. The umbilical ligaments were divided and the bladder was mobilized from the anterior abdominal wall. The dorsal venous complex was ligated with 3-0 monocryl stitch. Dorsal venous system and urethra were transected by ultrasonic scalpel. The bladder, prostate and lymph nodes were removed en-block.

The orthotopic ileal neobladder was formed using the technique reported by Karolinska Institute Hospital. It was constructed from a 60 cm segment of the small intestine. One cm wide opening was formed at 40 cm from the cecum. An uretero-ileal anastomosis was then created using running sutures of 3-0 monocryl on two 5/8 needles (Fig. 4a). At a distance of about 25 and 85 cm from the ileocecal angle,



Fig. 3. Patient Sh., 63 y/o, m/r # 41047. Placement of ports for laparoscopic cystoprostatovesicectomy with orthotopic ileal neobladder

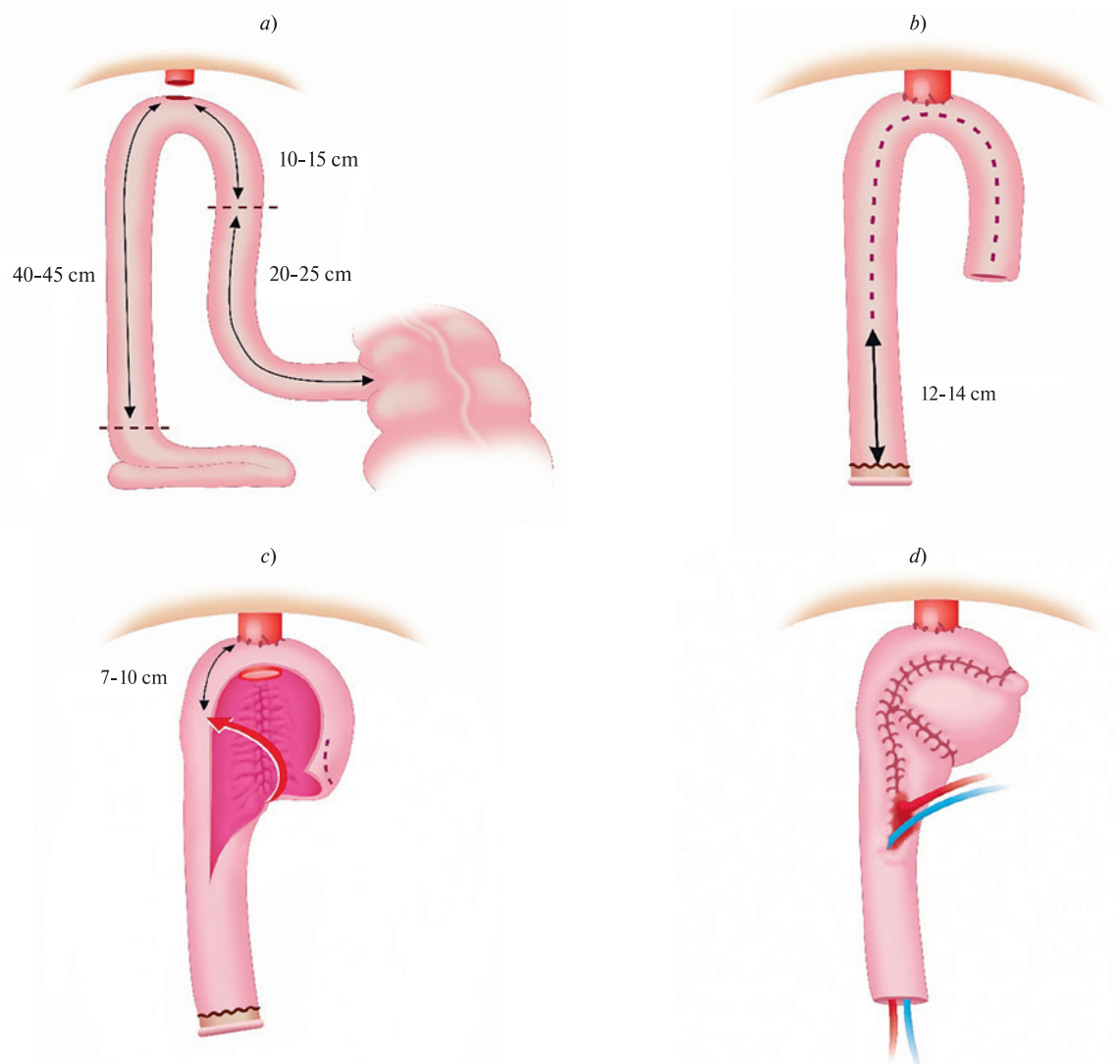


Fig. 4. Schematic representation of formation of urinary reservoir

a) The mobilization of the 60 cm segment of the small intestine. Formation of urethroileoanastomosis; b) The isolated fragment of the small intestine is dissected on the antimesenteric side, except for the 12–14 cm terminal segment on the long side; c) Suturing the posterior wall and formation of an oval-shaped orthotopic bladder due to asymmetric suturing; d) Suturing the anterior wall of the orthotopic urinary bladder and stenting the ureters

a 60 cm segment of the small intestine was mobilized. The integrity of the small intestine was restored by creating "side-to-side" anastomosis using the endoscopic stapling device. The isolated fragment of the small intestine was dissected on the antimesenteric side, except for the 12–14 cm terminal segment on the long side (Fig. 4b). The small intestine was sutured on the posterior surface of the orthotopic urinary bladder.

The oval-shaped orthotopic neobladder was created by eccentric suturing of the intestine (Fig. 4c). The formation of the urinary reservoir was completed by suturing the anterior wall with 3–0 monocryl. At the final stage, catheters-stents were inserted in the ureters for external excretion, with their ends pulled through the conduit and on the anterior abdominal wall. The ureteroileoanastomosis was performed using the Wallace-1 technique with 4–0 monocryl (Fig. 4d).

Operating time was 6.5 hours, blood loss was 300 ml. Macroscopic en-bloc surgical specimen was the bladder, prostate and seminal vesicles; pelvic fat with iliac and obturator lymph nodes (Fig. 5). The postoperative period

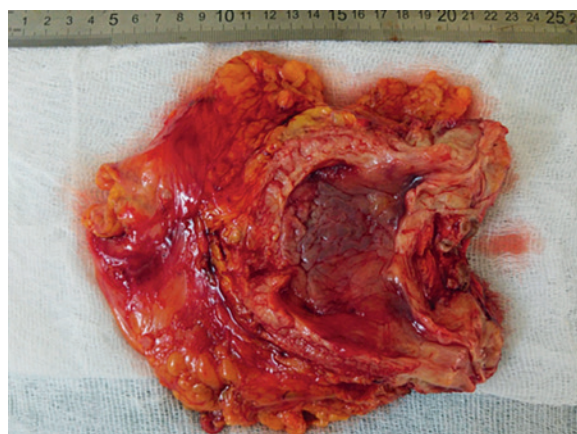


Fig. 5. Patient Sh., 63 y/o, m/r # 41047. Macroscopic en-bloc surgical specimen was the bladder, prostate and seminal vesicles; pelvic fat with iliac and obturator lymph nodes

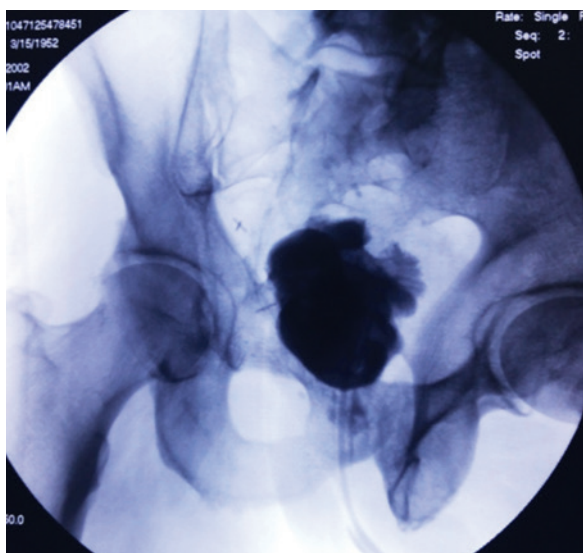


Fig. 6. Patient Sh., 63 y/o, m/r # 41047. Macroscopic en-bloc surgical specimen was the bladder, prostate and seminal vesicles; pelvic fat with iliac and obturator lymph nodes

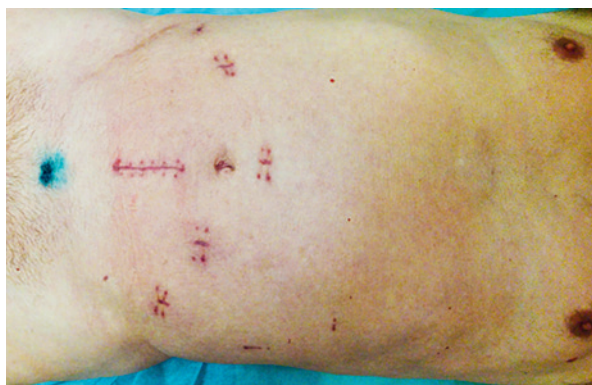


Fig. 7. Patient Sh., 63 y/o, m/r # 41047. The postoperative appearance of the abdomen



Fig. 8. Patient Sh., 63 y/o, m/r # 41047. The postoperative appearance of the abdomen

was managed on the principles of early patient recovery (Fast Track). There were no complications.

Histological report No. 6116 / 49147-85 revealed a low-grade urothelial carcinoma (G3) with invasion into its plate and multicentric growth. In the zone of previously performed resection, there was an ulcerous defect with pronounced chronic productive inflammation and the presence of giant multinucleate cells. The presence of tumor cells in the bottom of the ulcer in the muscular wall of the bladder cannot be completely ruled out. Margins of ureterectomy were without signs of tumor growth. There was benign nodular glandular-stromal prostatic hyperplasia with high-grade IDU foci and presacral lymph nodes with reactive hyperplasia of lymphoid tissue and lipomatosis.

Stents and urethral catheter were removed at days 8 and 14, respectively. According to control retrograde cystography, the contrast agent was not visualized (Fig. 6). The patient regained control of urination (portions of urine up to 200 ml, no residual urine, no extension of the CLS). Postoperative sutures were removed on the 10th day; the wound healed by primary intention. (Fig. 7).

The patient was discharged in a stable condition for follow-up care by a urologist at the place of residence. Abdominal MSCT, a year after the operation, showed no evidence of recurrence (Fig. 8).

This clinical case showed that laparoscopic cystoprostatectomy with orthotopic neobladder is an effective and safe technique that produces comparable with open surgery intraoperative, postoperative results and oncological outcomes. The eccentric suturing makes it possible to form an oval-shaped urinary reservoir that is anatomically and functionally most comparable to a healthy man's bladder.

REFERENCES

1. World Health Organization Consensus Conference on Bladder C., Hautmann R.E., Abol-Enen H., Hafez K., Haro I., Mansson W., et al. Urinary diversion. *Urology*. 2007;69(1 Suppl):17–49. Doi: 10.1016.
2. Laparoscopic versus Open Radical Cystectomy in Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. Kun Tang equal contributor, Heng Li equal contributor, Ding Xia, Zhiquan Hu, Qianyan Zhuang, Jihong Liu, Hua, Xu mail, Zhangqun Ye. *PLoS One* 2014;16;9(5):e95667. Epub 2014 May 16.

Received 03.03.2017

Accepted 25.04.17

Authors' information:

Glybochko P.V. — Academician of the RAS, Dr.Med.Sci., Prof., Rector of I.M. Sechenov First MSMU of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Director of Research Institute for Urology and Human Reproductive Health, Moscow, Russia; e-mail: rektorat@mma.ru

Alyayev Yu. G. — Corr.-Member of the RAS, Dr.Med.Sci., Prof., Head of Department of Urology I.M. Sechenov First MSMU of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Director of the Urology Clinic, I.M. Sechenov First MSMU of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Shpot' E.V. — Ph.D., Associate Professor at the Department of Urology, I.M. Sechenov First MSMU of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; e-mail: shpot@inbox.ru

Pshikhachev A.M. — Ph.D., Doctoral Candidate at the Research Institute for Urology and Human Reproductive Health, I.M. Sechenov First MSMU of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: pshich@yandex.ru

Mosyakova K.M. — Ph.D. Student at the Department of Urology, I.M. Sechenov First MSMU of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; e-mail: cristina.imago27@yandex.ru

Nikolaeva A.S. — Sixth Year Student, I.M. Sechenov First MSMU of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

PREVENTION OF THROMBOHEMORRHAGIC POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

¹Peoples' Friendship University of Russia, Department of Urology and Surgical Nephrology with the Course of Oncourology, Moscow, Russia; ²M.F. Vladimirskiy MRRCI, Moscow, Russia

Corresponding author: E. A. Atamanova – Ph.D. Student at the Department of Urology and Surgical Nephrology with the Course of Oncourology, Moscow, Russia; e-mail: dr.atamanova@mail.ru

Aim. To improve the results of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia.

Materials and methods. The study investigated the effectiveness of a comprehensive preoperative preparation of patients with benign prostatic hyperplasia. The clinical efficacy of traditional methods of preoperative preparation (compression bandaging of the lower extremities during surgery and in the postoperative period and Fraxiparine at a prophylactic dose) was compared with the same preoperative protocol used in combination with intravenous laser blood irradiation. The explored parameters included changes in clinical and laboratory coagulation indices and prostatic blood flow measured by Doppler sonography. The real time visualization was used to assess the effect of intravenous laser irradiation of blood on the morphofunctional state of platelets.

Conclusion. The study findings showed a high effectiveness of intravenous laser blood irradiation in preoperative preparation of patients with benign prostatic hyperplasia. It was found to reduce the incidence of thrombotic events by 6% and hemorrhagic complications by 4.9% ($p < 0.05$).

Keywords: benign prostatic hyperplasia, platelets, intravenous laser blood irradiation, thrombohemorrhagic complications, prostatectomy

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Atamanova E.A., Andryukhin M.I., Vasilenko I.A., Makarov O.V. Prevention of thrombohemorrhagic postoperative complications in patients with benign prostatic hyperplasia. Urologiia. 2017;1:5–11 (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.1.5-11>

Introduction. The rising incidence of benign prostatic hyperplasia (BPH) places it among the most significant medical and social issues. WHO's demographic studies show an increase in the world's population aged over 60, with its rates significantly outpacing population growth, which makes this problem even more challenging [1, 2]. Clinically manifested BPH is age dependent, with a prevalence of approximately 34% in men aged 40–49 years, 67% in those aged 50–59 years, 77% in those aged 60–69 years and 83% in those over 70 years [3–5].

More than 40% of men over 50 years of age undergo surgical treatment, and the proportion of such patients is growing within the context of an aging global population. Presently, in Russia, open adenectomy and transurethral resection of the prostate account for 27.2% and 27.8% of all surgical interventions for BPH [6–8]. Despite the improvement of surgical techniques, the incidence of complications continues to grow [9].

One of the causes of mortality after prostate adenectomy are thrombohemorrhagic complications (both intra- and postoperative) that develop with an incidence of up to 50%, resulting in unsatisfactory treatment results, extended postoperative period and, in some cases, death. Their prevention should be initiated in the preoperative period [10–13]. The incidence of thrombosis associated with open adenectomy amounts to 30–63% of all surgical interventions. For transurethral resection, this proportion of is 5–10%.

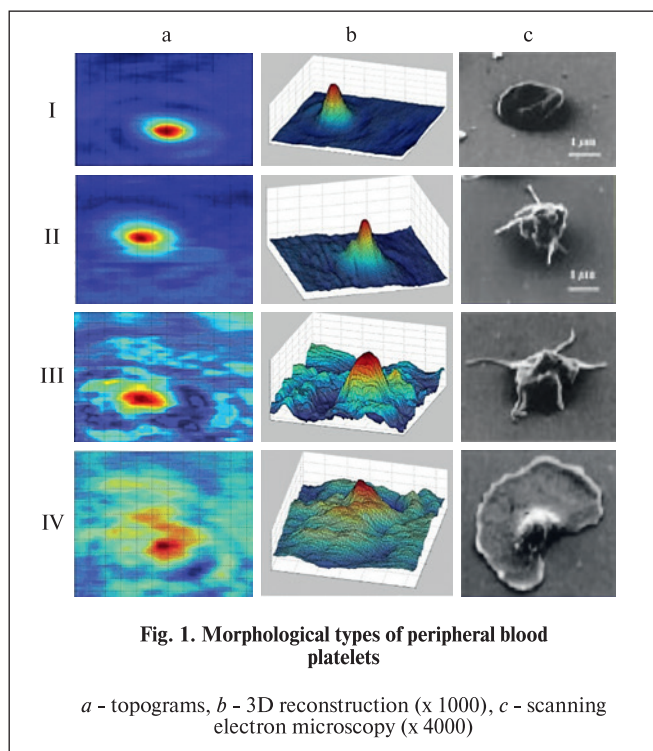
More than 30% of thromboses occur intraoperatively. According to autopsy data, pulmonary embolism develops in 0.6–6% of urological patients and takes the second place in the incidence of postoperative mortality

[14]. Despite numerous preventive measures aimed to reduce the incidence of hemorrhagic complications, this problem remains urgent.

Aim. To improve the results of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia by reducing the incidence of postoperative thrombohemorrhagic complications.

Materials and methods. The study analyzed treatment results of 169 patients with uncomplicated BPH and BPH complicated by acute urinary retention (AUR), who underwent surgical treatment at the Urology Clinic of Peoples' Friendship University based at the N.E. Bauman State Clinical Hospital No.29 from 2011 to 2014. The clinical efficacy of traditional methods of preoperative preparation (compression bandaging of the lower extremities during surgery and in the postoperative period and Fraxiparine at a prophylactic dose) in a control group ($n=83$ [49.1%]), was compared with the same perioperative protocol used in combination with intravenous laser blood irradiation (ILBI) in the study group ($n=86$ [50.9%]).

AUR complicated BPH in 35 (20.7%) patients in the study group and 34 (20.1%) patients in the control group. On admission, patients with AUR were catheterized with a 16–18Ch Foley catheter, after which they received alpha-blockers (tamsulosin 0.4) and broad-spectrum antibiotics (fluoroquinolones, cephalosporins). The catheter was removed on the third day. The patients who regained control of urination were discharged home and were routinely treated for BPH. Patients with unresolved AUR underwent a trocar cystostomy and were also discharged home with a subsequent scheduled hospitalization for the second stage surgery.



The examination included history taking, physical examination, laboratory tests and diagnostic investigations.

The platelet morphofunctional state was assessed by computed cytomorphometry using the BIONI hardware/software complex (AIC BIONI). The study was conducted at the M.F. Vladimirovskiy MRRCI. Platelet studies resulted in the identification of four major morphological types in a population of living cells that characterize their activation, depending on the shape, the surface relief, the presence of pseudopodia, their number and size, which correspond to the forms of cells detected by electron microscopy [15]. Flat, rounded cells with a smooth or folded surface – "smooth" and "corrugated" discocytes corresponded to type I. Round or irregularly shaped cells with a smooth or folded surface and 1–3 short (less than the diameter of the cell) pseudopodia processes, which are the outgrowths of the surface membrane, were referred to as platelet morphological type II. Cells that had about 2–5 long (larger than the diameter of the cell) shoots were defined as type III and differed in a wide variety of forms: from flat discs to cells of irregular shape. Platelets of irregular shape with the uneven tubercular surface, a large number of processes of different lengths and numerous vacuoles were assigned to platelet morphological type IV (Fig. 1).

Smooth and corrugated discocytes are so-called rest forms. Platelets of types II–III, characterized by sprouts of different numbers and lengths, as well as changes in their shape associated with the rearrangement of the cytoskeleton and the structure of the granulomere, exhibit external signs of functional activity. Type IV cells are platelets that have exhausted their functional potential. In physiological conditions, 63% of platelets are represented by rest cells, 21% by platelets with a low activation level (type II), 12% by highly activated cells with long shoots (type III), 4% by degenerated cells (type IV) [16]. Platelet morphometry was performed on admission, before the surgery and two weeks after the operation.

All patients underwent a prostate ultrasound. The peak flow velocity ($V_{\max}$) and end-diastolic flow velocity ($V_{\min}$) was measured, i.e., the venous blood flow velocity reflecting the venule and venous tone, and the presence of pelvic venous congestion in genital organs, including the prostate. The pulsatile index (PI) and the resistivity index (RI) were calculated. After a clinical and laboratory examination, all patients without AUR underwent a transvesical prostatic adenomectomy or transurethral resection of the prostate. The choice between these surgical modalities depended on the prostate volume and the nature of the growth of the adenomatous nodes. On the 1st, 3rd, 7th day and two weeks after the operation, the patients underwent a clinical examination, including complete blood count, a blood chemistry test, urinalysis and a coagulation test.

Intravenous laser blood irradiation was carried out using the semiconductor device "AZOR" and light-emitting head (radiation power – 2 mW, wavelength – 0.63 μm). Exposure time was 45 minutes daily for 7 days for patients before surgery and for 3 days for those with AUR and urinary bladder drainage. Most common comorbidities in both groups were ischemic heart disease, arterial hypertension and varicose veins of the lower extremities. The groups were approximately equal regarding comorbidities. Benign prostatic hyperplasia is often accompanied by infections of the kidney and lower urinary tract. 21 (12.4%) and 79 (46.7%) patients had chronic pyelonephritis and chronic prostatitis, respectively.

Statistical analysis was done with STATISTICA 10 software using both parametric and nonparametric tests. For data with normal distribution, parametric methods were used. Otherwise nonparametric tests were applied. The correlation between two quantitative variables was analyzed using Pearson correlation coefficient.

The analysis of two independent and dependent (paired) samples was carried using Student's t-test. A one-way ANOVA was used to compare the means of more than two groups. The critical level of significance was considered at $p < 0.05$.

Results. In patients of both groups, transrectal ultrasound color Doppler showed changes in prostatic blood flow. In men of the study and control groups without AUR $V_{\max}$ in the capsular arteries were 16.91 ± 4.83 and 16.79 ± 4.78 cm/s, in AUR patients – 19.92 ± 6.35 and 19.00 ± 5.18 , respectively. The blood flow in the para-urethral arteries in patients without AUR of the study and control groups was 2-fold greater and amounted to 12.44 ± 4.38 and 12.33 ± 4.15 cm/s, respectively. In 13 (15.1%) patients in the study group and 8 (9.5%) in the control group $V_{\max}$ exceeded 25 cm/s. In BPH patients of both groups without AUR $V_{\min}$ in the capsular arteries was 2.5 times higher than normal. It was 6.99 ± 1.90 cm/s in the study group and 6.98 ± 1.50 in the control group; in 13 (15.1%) patients in the study group and 16 (19.3%) in the control group was five times higher than normal. In patients with AUR, $V_{\min}$ was three times higher and amounted to 7.14 ± 1.65 and 8.11 ± 2.03 cm/s, respectively. In 8 (9.3%) patients of the study group and in 5 (6%) of the control group it reached 15 cm/s. The $V_{\min}$ in the para-urethral arteries was 1.5 times higher than normal in patients without AUR and almost two times higher with AUR patients. In the study group patients without AUR, it was 3.87 ± 0.81 cm/s and 5.33 ± 1.42 cm/s in the control

group. In AUR patients of the study and control groups, it was 4.20 ± 0.88 and 5.57 ± 1.56 cm/s, respectively.

On admission, all patients had an increased mean RI, and it was significantly higher in patients with AUR. In BPH patients without AUR in the study and control groups, the mean RI was 0.71 ± 0.06 and 0.70 ± 0.04 in capsular and 0.72 ± 0.05 and 0.69 ± 0.03 in the para-urethral arteries respectively. In AUR patients, RI increased to 0.74 ± 0.05 in the capsular arteries and to 0.73 ± 0.06 in the para-urethral arteries. There was also an increase in PI in BPH patients without AUR in the study and control groups to 0.70 ± 0.03 and 0.71 ± 0.04 in capsular and up to 0.69 ± 0.03 and 0.72 ± 0.02 in the para-urethral arteries, respectively. In patients with AUR, PI in the capsular and para-urethral arteries was increased to 0.72 ± 0.04 . In the study group, 24 (27.9%) AUR patients and 11 (12.8%) patients without AUR and in the control group 19 (22.9%) AUR patients and 8 (9.6%) patients without AUR had the expansion of the veins of the prostatic venous plexus more than 5 cm. The blood flow in the veins was slowed down, and in 2 AUR patients of the study group and 1 AUR patient of the control group no blood flow was detected (Table 1).

The study findings suggest that the morphometric parameters of circulating platelets, determined by the express-method in real time, can serve as objective and informative criteria for assessing the state of the cellular component of hemostasis. In BPH patients, the proportions of platelets I, II, III and IV types were 40, 17, 15 and 28%, respectively (Fig. 2).

An analysis of the vital size parameters of the phase portraits of platelets showed that on admission in all patients the means of diameter, perimeter, area and volume of circulating cells in exceeded the normal values by 20, 18, 30 and 2%, respectively. On admission, in BPH patients of both groups, the diameter of circulating cells was 3.20 ± 0.81 μ m, the perimeter was 9.94 ± 3.01 μ m, the area was 6.56 ± 3.77 μ m², the volume was 1.71 ± 0.98 μ m³. The phase height of platelets, reflecting the state of the platelet granulomer, was reduced by 42% and was 0.71 ± 0.31 μ m ($p < 0.05$). It is important to note that the phase height makes it possible to evaluate the usefulness of the granular apparatus (the reaction of the release of the activated platelet is reflected by a decrease in the cell phase height).

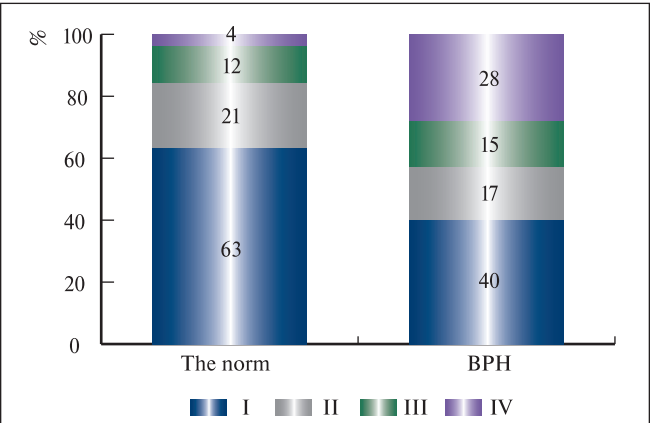


Fig. 2. Proportions of morphological types (I, II, III, IV) of peripheral blood platelets in norm and BPH patients (%)

After the examination, patients underwent surgical treatment. Prostatic adenomectomy was performed in 67 (39.6%) patients, of which 36 (21.3%) in the study group and 31 (18.3%) in the control group. 102 (60.4%) men underwent transurethral resection of the prostate, 50 (29.6%) in the study group and 52 (30.8%) in the control group.

Postoperative complications occurred in 25 (14.8%) of 169 patients, and more often in the control group ($p < 0.05$). The most frequent early complications included bleeding (4.7%), thrombosis (3%) and inflammatory (epididymorchitis, pyelonephritis [3.6%]). In the near postoperative period, pyelonephritis was observed in 2 (2.3%) patients in the study group and 3 (3.6%) in the control group. Postoperative hemorrhage in the nearest postoperative period was noted in 2 (2.3%) patients of the study group and 6 (7.2%) in the control group ($p < 0.05$). All postoperative complications were successfully treated with conservative methods (Table 2).

It should be emphasized that these complications were observed in patients with initially high rates of prostate blood flow. Pulmonary artery thromboembolism was diagnosed in 2 (2.4%) patients in the control group who were hospitalized in the intensive care unit.

In the pre- and postoperative periods, we detected specific differences in the dynamics of coagulation

Baseline characteristics of prostate blood flow					Table 1	
Variable	Group				All (n=169)	Norm (n=20)
	BPH without AUR study (n=51)	BPH with AUR study (n=35)	BPH without AUR control (n=49)	BPH with AUR control (n=34)		
V _{max} capsular, cm/s	16,91 (4,83)	19,92 (6,35)	16,79 (4,78)	19,00 (5,18)	17,92 (5,35)	6,1 (3,1)
V _{max} para-urethral, cm/s	12,44 (4,38)	14,81 (5,55)	12,33 (4,15)	14,64 (4,69)	13,35 (4,70)	5,8 (3,0)
V _{min} capsular, cm/s	6,99 (1,90)	7,14 (1,65)	6,98 (1,50)	8,11 (2,03)	7,26 (1,82)	2,8 (1,8)
V _{min} para-urethral, cm/s	3,87 (0,81)	4,20 (0,88)	5,33 (1,42)	5,57 (1,56)	4,70 (1,39)	3,1 (2,0)
RI capsular	0,71 (0,06)	0,74 (0,05)	0,70 (0,04)	0,73 (0,04)	0,72 (0,05)	0,57 (0,03)
RI para-urethral	0,72 (0,05)	0,73 (0,06)	0,69 (0,03)	0,70 (0,04)	0,71 (0,05)	0,65 (0,04)
PI capsular	0,70 (0,03)	0,71 (0,03)	0,71 (0,04)	0,72 (0,04)	0,71 (0,04)	0,67 (0,08)
PI para-urethral	0,69 (0,03)	0,70 (0,03)	0,72 (0,02)	0,72 (0,04)	0,71 (0,03)	0,8 (0,06)
Vein diameter, mm	5,01 (0,88)	5,11 (0,74)	4,80 (0,84)	5,08 (0,75)	5,01 (0,82)	3,50 (0,75)
Venous blood flow, cm / s	2,77 (0,75)	2,75 (0,62)	2,49 (0,53)	2,76 (0,56)	2,69 (0,63)	4,32 (0,46)
Note. No statistically significant differences were found (p>0.05).						

Comparison of early postoperative complications in the study and control group

Table 2

Complication	Group	
	Study group (n=86)	Control group (n=83)
Bleeding	2 (2,3%)*	6 (7,2%)
Pulmonary embolism	0*	2 (2,4%)
Thrombophlebitis of the subcutaneous vein of lower extremities	0*	3 (3,6%)
Pyelonephritis	2 (2,3%)	3 (3,6%)
Epididymo-orchitis	0	1 (1,2%)
Pneumonia	2 (2,3%)	1 (1,2%)
Myocardial infarction	0*	3 (3,6%)

* Statistically significant difference compared with control group ($p < 0.05$).

parameters in the patients of the study and control groups. In the postoperative period, all changes in coagulation parameters were statistically significant ($p < 0.001$). At the same time, the shifts towards normal coagulation dominated in the patients of the study group.

Positive changes were noted in the of fibrinogen level. On admission, the concentration of fibrinogen the study group, was 3.39 ± 1.23 g/l, after ILBI - 2.96 ± 0.93 g/l. No difference between the level of fibrinogen on admission and before the operation was observed the control group (3.08 ± 0.98 and 3.10 ± 0.98 g/l). The initial level of INR in the patients of the study group was 0.99 ± 0.23 , after ILBI - 1.03 ± 0.20 , after 2 weeks - 1.05 ± 0.19 ($p < 0.001$). In the patients of the control group, the baseline level of INR was 1.03 ± 0.21 , before the operation - 1.02 ± 0.20 .

By the 7th day, there was a tendency towards normal coagulation and an increase in INR to 1.07 ± 0.17 . SFMC content in the patients of the study group after ILBI decreased from 4.09 ± 0.64 to 3.77 ± 0.21 mg/100 ml ($p < 0.001$). In the control group, the SFMC was 3.96 ± 0.61 mg/100 ml on admission and did not change during the preoperative period. On admission, the thrombin time was reduced to 15.08 ± 3.76 s; after ILBI it slightly increased to 16.61 ± 2.81 s ($p < 0.001$). Thus, the results of the coagulation study suggest the positive effect of ILBI, which was manifested in maintaining a stable trend in coagulation towards normal coagulation.

Thus, the dynamics in coagulation parameters showed that the most dramatic changes in the hemostasis towards

hypercoagulable state occurred on days 3–4 after the operation. On the 7th–8th day of the postoperative period, the blood coagulating activity decreases, and the potential for anticoagulant and fibrinolytic activity increases. Preoperative preparation of the patients of the study group prevented the development of hypercoagulable disorders.

The assessment the prostate blood flow after ILBI showed a decrease in the mean V_{max} in capsular arteries in patients without AUR to 10.35 ± 3.57 cm/s, with AUR to 12.85 ± 4.87 cm/s, in the para-urethral arteries in AUR patients of the study group it halved (from 12.44 ± 4.38 to 6.54 ± 2.19 cm/s), in patients with AUR – from 14.81 ± 5.55 to 8.99 ± 3.84 cm/s.

1.5 times decrease in the mean V_{min} in the capsular arteries was observed in patients without AUR up to 4.02 ± 1.45 cm/s, with AUR up to 3.37 ± 0.75 cm/s. In the control group, these parameters remained high. However, in the group of patients with AUR, there was a slight decrease in these characteristics after insertion of the urethral catheter, which is associated with a reduction in edema against the background of the urinary passage restoration (Table 3).

RI in the capsular arteries of patients without AUR of the study group after the course of ILBI showed a 1.5 times decrease and was 0.61 ± 0.04 , in the para-urethral arteries of patients without AUR decreased since 0.72 ± 0.05 to 0.66 ± 0.06 , in patients with AUR – from 0.73 ± 0.06 to 0.67 ± 0.05 . In the control group, this index in patients without and without AUR was 0.70 (0.042) and

Changes in blood flow in the vessels of the prostate

Table 3

Variable	BPH without AUR, study (n=51)		BPH with AUR, study (n=35)		BPH without AUR, control (n=49)		BPH with AUR, control (n=34)	
	On admission	After ILBI	On admission	After ILBI	On admission	Before surgery (without ILBI)	On admission	Without ILBI
V_{max} capsular, cm/s	16,91 (4,83)	10,35 (3,57)*	19,92 (6,35)	12,85 (4,87)*	16,79 (4,78)	16,13 (4,53)	19,00 (5,18)	16,92 (4,85)*
V_{max} para-urethral, cm/s	12,44 (4,38)	6,54 (2,19)*	14,81 (5,55)	8,99 (3,84)*	12,33 (4,15)	12,13 (4,02)	14,64 (4,69)	13,01 (4,01)
V_{min} capsular, cm/s	6,99 (1,90)	4,02 (1,45)*	7,14 (1,65)	3,37 (0,75)*	6,98 (1,50)	7,01 (1,61)	8,11 (2,03)	7,35 (1,81)
V_{min} para-urethral, cm/s	3,87 (0,81)	2,83 (0,38)*	4,20 (0,88)	3,05 (0,41)*	5,33 (1,42)	5,19 (1,39)	5,57 (1,56)	5,17 (1,51)
RI capsular	0,71 (0,06)	0,61 (0,04)*	0,74 (0,05)	0,65 (0,06)*	0,70 (0,04)	0,70 (0,03)	0,73 (0,04)	0,71 (0,05)
RI para-urethral	0,72 (0,05)	0,66 (0,06)*	0,73 (0,06)	0,67 (0,05)*	0,69 (0,03)	0,70 (0,04)	0,70 (0,04)	0,68 (0,04)*
PI capsular	0,70 (0,03)	0,66 (0,03)*	0,71 (0,03)	0,65 (0,03)*	0,71 (0,04)	0,71 (0,03)	0,72 (0,04)	0,69 (0,03)*
PI para-urethral	0,69 (0,03)	0,65 (0,03)*	0,70 (0,03)	0,64 (0,03)*	0,72 (0,02)	0,71 (0,03)	0,72 (0,04)	0,70 (0,04)*

* Statistically significant difference compared with control group ($p < 0.05$).

0.68 (0.043), respectively ($p = 0.00034$). In patients of the study group with and without AUR, the mean diameter of veins of periprostatic fat decreased to 3.38 (0.81) and 4.62 (0.75), respectively (before treatment 5.01 [0.88] and 5, 11 [0.74]) and the mean blood flow velocity increased to 3.66 (0.44) and 3.55 (0.37), respectively.

Analysis of the vital size parameters of the phase portraits of platelets showed that the mean diameter, perimeter, volume and area of the circulating cells in the main group of patients who underwent ILBI in the preoperative period decreased by 12, 14, 9 and 22%, respectively, the phase height increased by 10%, which indicates the normalization of the cell morphofunctional state. In the evaluation of peripheral blood platelets in the patients of the study group, a decrease in the number of active platelets in the circulating population and an increase in the content of a type I platelets (resting cells) were recorded before the operation. These changes indicate a suppression of the aggregation and adhesive capacity of platelets (*Figure 3*).

After ILBI in patients of the study group, the platelet diameter decreased from 3.27 ± 0.81 to $2.88 \pm 0.72 \mu\text{m}$ and remained at the same level for two weeks after the operation ($2.89 \pm 0.66 \mu\text{m}$). In the control group, we observed an increase in the platelet diameter after surgery to $3.14 \pm 0.81 \mu\text{m}$, while on admission and before surgery, it was 3.05 ± 0.76 and $3.11 \pm 0.89 \mu\text{m}$, respectively. We also noted positive changes in the perimeter of platelets in the study group. On admission, after the ILBI and two weeks after the operation, it was $10.19 \pm 3.06 \mu\text{m}$, $8.76 \pm 2.68 \mu\text{m}$, and $8.91 \pm 2.37 \mu\text{m}$, respectively.

In the control group, the perimeter exceeded normal values on average by 14%; before surgery, it was $9.63 \pm 3.14 \mu\text{m}$. After surgery, it increased to $9.97 \pm 3.02 \mu\text{m}$.

Analysis of the platelet area in the patients of the study group after the course of ILBI showed a decrease from 6.84 ± 3.95 to $5.36 \pm 3.52 \mu\text{m}^2$; after the operation, it was $5.81 \pm 4.08 \mu\text{m}^2$ (*Table. 4*).

When assessing the changes of platelet height, which reflects the optical density of the intracellular substance of the platelet, we established its significant increase after ILBI in patients of the study group from 0.78 ± 0.31 to $0.86 \pm 0.37 \mu\text{m}$. In the control group, this parameter was not significantly different on admission, before and after the operation: $0.69 \pm 0.32 \mu\text{m}$, 0.66 ± 0.41 and $0.67 \pm 0.32 \mu\text{m}$, respectively.

Conclusion Comprehensive preoperative preparation should include a range of diagnostic and treatment measures, which should be started from the moment the patient admission to the hospital. Any postoperative

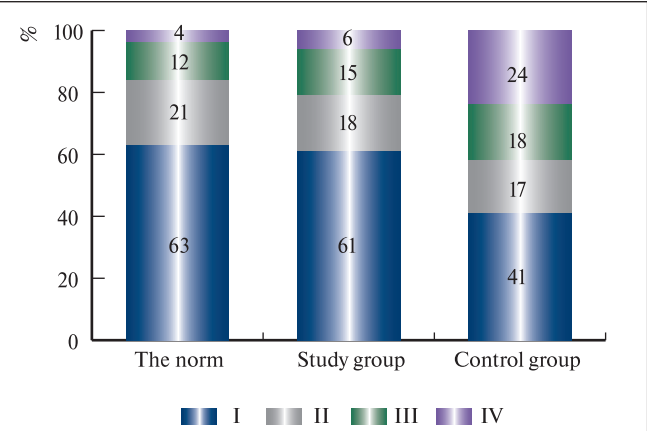


Fig. 3. Proportions of morphological types (I, II, III, IV) of peripheral blood platelets in norm and BPH patients (%)

complication is the result of a chain of interrelated pathological processes. Essential stages are the accurate diagnosis and preoperative preparation, estimation of the global risks and the probability of complications. Our study findings demonstrate that the ILBI results in maintenance of normal blood coagulation within two weeks of the postoperative period and an improvement of the prostate blood flow. These results testify that ILBI could be recommended as a means of comprehensive preoperative preparation of BPH patients and patients with AUR and urinary bladder drainage. Comprehensive preoperative preparation improves the results of surgical treatment of patients with BPH by reducing thrombohemorrhagic complications. Further studies are needed to assess the interaction of coagulation and anticoagulant systems in elderly patients with benign prostatic hyperplasia depending on the comorbidity status.

REFERENCES

1. Vertkin A.L., Rodyukova I.S., Galkin I.V., Arinina E.N. Not Just A Prostate: Problems Of Benign Prostatic Hyperplasia In Elderly. Farmateka. 2009;9:50–55.
2. Patel N.D., Parsons J.K. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. Indian J. Urol. 2014;30(2):214–218.
3. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A., Solntseva T.V., Komarova V.A., Zaitsevskaya E.V. Analysis of Urological Morbidity Rate in Russian Federation in 2002 – 2009s According to Official Statistics. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2011;1:4–10.
4. Kurenkov A.V., Komyakov B.K. The results of urodynamic

Table 4						
Dimensional characteristics of peripheral blood platelets in patients with BPH of the study and control group ($M\pm\delta$)						
	Группы	Diameter (D), μm	Perimeter (P), μm	Height (H), μm	Area (S), μm ²	Volume (V), μm ³
Study group (n=86)	Norma	2,61±0,82	8,25±3,41	1,23±0,51	4,67±2,12	1,81±1,33
	On admission	3,27±0,81	10,19±3,06	0,78±0,31	6,84±3,95	1,88±1,06
	Before the operation (after ILBI)	2,88±0,72*	8,76±2,68*	0,86±0,37*	5,36±3,52*	1,72±1,21*
	2 weeks after the operation	2,89±0,66*	8,91±2,37*	0,76±0,33*	5,81±4,08*	1,60±1,07*
Control group (n=83)	Before operation	3,05±0,76	9,45±2,85	0,69±0,32	5,99±3,35	1,51±0,99
	Перед операцией	3,11±0,89	9,63±3,14	0,66±0,41	6,47±4,27	2,07±1,49
	Two weeks after the operation	3,14±0,81	9,97±3,02	0,67±0,32	6,79±4,12	1,62±1,15

* Statistically significant difference compared with control group ($p<0.05$).

* Statistically significant difference compared with control group ($p<0.05$).

- investigation of elderly and senile patients with lower urinary tract symptoms. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana: nauchno-prakt. zhurnal.* 2013;8(2):110–113.
5. *Krivoborodov G.G.* Lower urinary tract symptoms in men. *Urologiia.* 2014;1:48–54.
 6. *Atryaskin C.B.* Managerial and technical aspects of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Obshchestvennoe zdoravookhranenie.* 2011;1:56–60.
 7. *Kamalov A.A., Osmolovskii B.E., Okhobotov D.A.* Long-term results of prostatic photoselective vaporization in the treatment of prostatic adenoma. *Urologiia.* 2012;3:31–33. железы в лечении аденомы простаты. *Урология.* 2012;3:31–33).
 8. *Sergienko N.F., Vasil'chenko M.I., Kudryashov O.I., Begaev A.I., Shchekochikhin A.V., Shershnev S.P., Reinyuk O.L., Lototskii M.M.* On the question of the so-called gold standard of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urologiia.* 2012;4:69–72.
 9. *Tkachuk I.N.* Complications of transurethral resection of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia and ways of their prevention: PhD thesis: 14.01.23. SPb. 2011;17 s.
 10. *Grafov A.A.* Prevention of thrombotic and suppurative complications in surgical patients: PhD thesis: 14.01.17. Chelyabinsk. 2011;28 p.
 11. *Roitman E.V.* Prevention of venous thromboembolic complications. The policy of individualization. *Vestnik gematologii.* 2013;9(4):28–29.
 12. *Savel'ev V.S., Kirienko A.I., Andriyashkin V.V.* Results of the project "Venous thromboembolic complication safety zone". *Flebologiya.* 2011;4:4–9.
 13. *Chernyshev I.V., Perepechin D.V.* Comprehensive prevention of thromboembolic complications in urologic patients. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2012;1:57–62.
 14. *Savel'ev V.S., Kirienko A.I., Andriyashkin V.V., Zolotukhin I.A., Andriyashkin A.V.* How real is the prevention of postoperative venous thromboembolic complications. *Khirurgiya.* 2012;10:4–8.
 15. *Michelson A.D.* Platelets. 2002, Elsevier Science (USA). 956 p.
 16. *Vlasova E.A., Vasilenko I.A., Vatazin A.V., Suslov V.P., Pashkin I.N.* The features of platelet function and platelet morphology by using of anticoagulant therapy in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis. *Nefrologiya i dializ.* 2014;1:139–144.

Received 09.08.16
Accepted 22.12.16

Authors' information:

Atamanova E.A. — PhD Student at the Department of Urology and Surgical Nephrology with the Course of Oncourology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; e-mail: dr.atamanova@mail.ru

Vasilenko I. A. — Dr.Med.Sci., Professor, Deputy Director for Science of Maimonides Academy, A.N. Kosygin Russian State University, Head of the Research Laboratory, M.F. Vladimirovskiy MRRCI, Moscow

Andryukhin M. I. — Dr.Med.Sci., Prof. at the Department of Urology and Surgical Nephrology with the Course of Oncourology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Makarov O. V. — PhD, Associate Professor at the Department of Urology and Surgical Nephrology with the Course of Oncourology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

M.V. Nemtsova^{1,2}, E.V. Ivkin¹, A.A. Tryakin³, V.V. Rudenko⁴, I.S. Dantsev¹,
S.A. Tyulyandin³, O.B. Loran¹

GENETIC RISK FACTORS FOR SPORADIC GERM CELL TESTICULAR TUMORS

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia; ² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ³ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia; ⁴ Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russia

Corresponding author: E.V. Ivkin – Junior Researcher at the Sector of Clinical Medicine, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Urologist at S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia; e-mail: e.ivkin@hotmail.com

Introduction. Approximately 95% of all testicular cancers are testicular germ cell tumors (TGCT), represented by seminoma and nonseminoma germ cell testicular cancer. There is a hypothesis that the formation of TGCTs begins in early embryogenesis being a part of testicular dysgenesis syndrome (TDS).

Aim. To determine the role of genetic factors in the development of TGCTs.

Materials and methods. We studied the frequency of alleles and genotypes *KITLG* (rs995030, rs1508595), *SPRY4* (rs4624820, rs6897876) and *BAK1* (rs210138) in 97 fertile men (control), and 73 patients with TGCTs (34 seminoma and 39 non-seminoma).

Results. TGCTs were statistically significantly associated with *KITLG* rs1508595 gene ($p=0.0003$ for allele G, $p=0.0014$ for genotype GG), and with rs995030 gene ($p=0.0031$ for genotype GG). When comparing patients with seminoma and control group, statistically significant differences were found for *SPRY4* rs4624820 ($p=0.0226$ for the A and $p=0.04$ for the AA), for *KITLG* rs995030 ($p=0.0375$ for the G and $p=0.0282$ for GG), rs1508595 ($p=0.0306$ for G), for *BAK1* rs210138 ($p=0.0329$ for the G and $p=0.0219$ for the GG). When comparing patients with non-seminoma and fertile men, statistically significant differences were found only for *KITLG* rs1508595 ($p=0.0005$ for the G and $p=0.0021$ for the GG). There was no statistically significant difference between the allele and genotype frequencies of the investigated genes from seminoma and non-seminoma TGCTs patients. However, these groups differed statistically significantly when genotype combinations of the three genes were investigated ($p=0.029$; OR 3,709 [1.147–11.99]). The combination of genotypes of the three genes was found to increase the risk of TGCTs by 6.5 times ($p=0.0005$; OR 6.526 [2.078–20.5]), and the risk for seminoma was over 12-fold ($p<0.0001$; OR 12,68 [3,731–43,11]).

Conclusion. A comprehensive study of genotypes associated with TGCTs in patients with manifested TDS can be used for risk stratification to identify and follow-up high-risk patients, develop approaches to family counseling and treatment, which is the basis for predictive medicine.

Keywords: testicular germ cell tumors (TGCTs), *KITLG*, *SPRY4*, *BAK1*, single nucleotide polymorphisms, high-risk genotypes, risk factors

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Nemtsova M.V., Ivkin E.V., Tryakin A.A., Rudenko V.V., Dantsev I.S., Tyulyandin S.A., Loran O.B. Genetic risk factors for sporadic germ cell testicular tumors. Urologia. 2017;1:24–30 (in Russian)
<http://dx.doi.org/10.18565/urolog.2017.1.24-30>

Introduction. Testicular tumors are the most common cancer in young men. Testicular germ cell tumors (TGCT) constitute about 95% of all testicular cancers. The most common TGCTs among young adult males are seminomas and non-seminomas.

Seminomas are usually diagnosed around the age of 35 years, while non-seminomas affect men aged about 25 years old. Over the past two decades, the global incidence of this cancer type has increased by 70% [1]. Although seminomas and non-seminomas occurring at a young age have an increased metastatic potential, they are sensitive to combined chemotherapy, including cisplatin, and radiation therapy, and thereby account for only 70 annual deaths in the UK and 350 in the United States [2]. However, such patients may experience side effects of systemic antitumor treatment, such as chronic fatigue, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, infertility and even the development of a secondary

malignancy [3]. Therefore, early diagnosis and effective treatment are of paramount importance.

Unfortunately, early diagnosis of TGCT is often difficult due to the asymptomatic nature of the disease and lack of specific screening markers. Currently, a testicular biopsy with subsequent morphological and immunohistochemical examination is the only way to confirm a diagnosis of TGCT definitively [4].

TGCTs originate from embryonic cells at different degrees of differentiation, and the occurrence of these tumors is directly related to the formation of a pool of male germ cells and gametogenesis. There is a hypothesis that the development of TGCTs begins in the early embryogenesis as a part of the testicular dysgenesis syndrome (TDS) [5]. This theory suggests that cryptorchidism, testicular microlithiasis, hypospadias, spermatogenesis disorders and TGCT evolve as a result of a developmental testicular disorder during early embryogenesis.

These disorders induce a maturation arrest of primordial germ cells (PGC) /gonocytes, and thereby embryonic cells retain their embryonic profile in the adult organism [6]. The reason for this development block is not yet entirely clear. It is probably a combination of (epi) genetic defects and environmental factors [7].

The role of genetic factors in the development of TGCT is confirmed by the existence of a family accumulation and hereditary forms of TGCT. Approximately 1.4% of all patients diagnosed with TGCTs have a family history, and the risk of developing tumors increases more than tenfold in sons and brothers [8]. Recent genome-wide association studies have identified the genes associated with the development of TGCT and involved in the healthy development of testicular tissue and spermatogenesis. Some single nucleotide polymorphisms are associated with the development of TDS and lead to a significant increase in the risk of TGCTs [9].

Aim. To determine the role of genetic factors in patients with TGCTs.

Materials and methods. The study was conducted using DNA of peripheral blood lymphocytes obtained from 73 patients with TGCT (34 seminomas, 39 non-seminomas) and 97 fertile men aged 25–45 years (control group). Genotyping patients for polymorphisms of the genes *KITLG* (rs995030, rs1508595), *SPRY4* (rs4624820, rs6897876) and *BAK1* (rs210138) was performed using PCR-RFLP [10].

Statistical analysis was done using the Prism 6 (GraphPad Prism version 6.0) software. The frequency

of allelic polymorphisms and genotypes of the studied genes in patients with TGCT was compared with that in the patients of the control group. The consistency of the sample with the Hardy–Weinberg equations was tested using the χ^2 ($\alpha=0.05$, $df=1$). The association analysis was evaluated by odds ratio with a 95% confidence interval (95% CI). The association of the disease and the allelic variant (genotype) was determined using the two-sided Fisher's exact test, the χ^2 with Yates correction for continuity, $df=2$ (general inheritance model) or the Mann-Whitney test, comparing the distribution of genotypes and alleles for each polymorphism. Comparison of frequencies of genotype combinations was carried out using the two-sided Fisher's exact test. Statistical significance was assumed for $p<0.05$.

Results. Our findings on the frequencies of alleles and genotypes of *KITLG* (rs995030, rs1508595), *SPRY4* (rs4624820, rs6897876) and *BAK1* (rs210138) are presented in Table 1-4.

TGCTs were statistically significantly associated with *KITLG* rs1508595 gene ($p=0.0003$ for allele G, $p=0.0014$ for genotype GG), and with rs995030 gene ($p=0.0031$ for genotype GG, see Table 1). The frequencies of alleles and genotypes of other genes did not differ statistically between the TGCT and control group.

A comparison of allele and genotype frequencies in the group of patients with seminoma and fertile men in the control group showed statistically significant differences for *SPRY4* rs4624820 ($p=0.0226$ for the A and $p=0.04$

Table 1
Comparison of frequencies of alleles and genotypes of *KITLG* (rs995030, rs1508595), *SPRY4* (rs4624820, rs 6897876), and *BAK1* (rs210138) in TGCT patients and fertile donors

Gene/rs allele/genotype		Abs. value/frequency		<i>p</i>	OR [95 % CI]
		TGCT (<i>n</i> =73)	control (<i>n</i> =97)		
<i>SPRY4</i> rs4624820	A	91/0,623	106/0,546	0,183	1,37 [0,89–2,13]
	G	55/0,377	88/0,454	(F)	0,73 [0,47–1,13]
	AA	29/0,397	28/0,289	0,3182	1,62 [0,85–3,09]
	AG	33/0,452	50/0,515	(χ^2)	0,78 [0,42–1,43]
	GG	11/0,151	19/0,196		0,73 [0,32–1,64]
rs6897876	C	92/0,63	110/0,567	0,2653	1,3 [0,84–2,02]
	T	54/0,37	84/0,433	(F)	0,77 [0,5–1,19]
	CC	29/0,397	32/0,33	0,5016	1,34 [0,71–2,52]
	CT	34/0,466	46/0,474	(χ^2)	0,97 [0,53–1,78]
	TT	10/0,137	19/0,196		0,65 [0,28–1,5]
<i>KITLG</i> rs995030	A	22/0,158	46/0,237	0,0554	0,57 [0,33–1,00]
	G	124/0,842	148/0,763	(F)	1,75 [1,00–3,07]
	AA	4/0,055	2/0,021	0,0031	2,75 [0,49–15,46]
	AG	14/0,192	42/0,433	(χ^2)	0,31 [0,15–0,63]
	GG	55/0,753	53/0,546		2,54 [1,3–4,94]
rs1508595	A	23/0,158	65/0,335	0,0003	0,37 [0,22–0,63]
	G	123/0,842	129/0,665	(F)	2,69 [1,58–4,6]
	AA	4/0,055	13/0,134	0,0014	0,37 [0,12–1,2]
	AG	15/0,206	39/0,402	(χ^2)	0,38 [0,19–0,77]
	GG	54/0,739	45/0,464		3,28 [1,7–6,34]
<i>2BAK1</i> rs210138	A	110/0,753	162/0,835	0,0749	0,6 [0,35–1,03]
	G	36/0,247	32/0,165	(F)	1,66 [0,97–2,83]
	AA	39/0,534	65/0,67	0,07	0,56 [0,3–1,06]
	AG	32/0,438	32/0,33	(MWt)	1,59 [0,85–2,97]
	GG	2/0,028	0/0,0		6,82 [0,32–144,22]

for the AA), for *KITLG* rs995030 ($p=0.0375$ for the G and $p=0.0282$ for GG), rs1508595 ($p=0.0306$ for G), for *BAK1* rs210138 ($p=0.0329$ for the G and $p=0.0219$ for the GG). When comparing patients with non-seminoma and fertile males, statistically significant differences were found only for *KITLG* rs1508595 ($p=0.0005$ for the G and $p=0.0021$ for the GG).

There was no statistically significant difference between the allele and genotype frequencies of the investigated genes from seminoma and non-seminoma patients. However, these groups differed statistically significantly when genotype combinations of the three genes were examined ($p=0,029$; OR 3,709 [1.147–11.99]).

The results of genome-wide association analysis showed that patients with the genotypes AA for *SPRY4* (rs4624820), CC for *SPRY4* (rs6897876), GG for *KITLG* (rs995030), GG for *KITLG* (rs1508595), and GG for *BAK1* (rs210138) are at high risk of TGCT [9].

The analysis of *BAK1* (rs210138) detected the genotype GG only in two TGCT patients and, therefore, we considered the genotypes GG and AG as high-risk genotypes.

The combination of genotypes of the three genes was found to increase the risk of TGCTs by 6.5 times ($p=0.0005$; OR 6.526 [2.078–20.5]), and for seminoma the chance was over 12-fold ($p<0.0001$; OR 12.68 [3.731–43.11]).

Discussion. TGCTs development requires the combination of some genetic factors inherited from parents concurrent with the exposure to external and

internal environmental factors. Even in patients with familial forms of TGCTs, hereditary mutations in genes that determine their development are quite rare. A study of families with inherited forms of TGCT identified several cases of polymorphic variants of the PDE11A gene (2q31.2), which cause the deletion of this protein in testicular tissue in carriers and can cause familial tumors [8]. In line with this, allelic genetic states of genes characterized by specific polymorphic DNA variants (SNPs) may confer genetic susceptibility to TGCT.

Table 5 presents the data on 14 genes associated with the development of TGCT [9, 11, 12, 13], identified in the studies of genome-wide associations (GWAS).

As can be seen from Table 5, some of these genes are related to the embryonic development of testicular tissue and spermatogenesis; others are involved in the process of tumor formation; some genes act as a necessary link in the regulation of mitotic and meiotic cell division. The allelic states of these genes are genetic factors that can affect the embryonic gonadal development.

In our study, we investigated the genes *KITLG*, *SPRY4*, and *BAK1*, which are involved in differentiation, migration and survival of PGC, and confirmed their role in the development of TGCTs and especially seminomas.

Currently, the TGCT development model has been adopted, suggesting combined effects of genetic and some etiological factors involved in the development of the testicular tumor [7].

External and micro-environmental factors associated with the risk of tumor development constitute three

Table 2					
Comparison of frequencies of alleles and genotypes of <i>KITLG</i> (rs995030, rs1508595), <i>SPRY4</i> (rs4624820, rs 6897876), and <i>BAK1</i> (rs210138) in patients with non-seminoma					
Gene/rs allele/genotype		Abs. value/frequency		<i>p</i>	OR [95 % CI]
		non-seminoma (<i>n</i> =39)	control (<i>n</i> =97)		
<i>SPRY4</i> rs4624820	A	43/0,55	106/0,546	1	1,02 [0,6–1,73]
	G	35/0,45	88/0,454	(F)	0,98 [0,58–1,66]
	AA	11/0,28	28/0,289	0,9649	0,97 [0,42–2,21]
	AG	21/0,54	50/0,515	(χ^2)	1,1 [0,52–2,31]
	GG	7/0,18	19/0,196		0,9 [0,34–2,34]
rs6897876	C	46/0,59	110/0,567	0,787	1,1 [0,64–1,87]
	T	32/0,41	84/0,433	(F)	0,91 [0,53–1,55]
	CC	13/0,333	32/0,33	0,8379	1,02 [0,46–2,24]
	CT	20/0,513	46/0,474	(χ^2)	1,17 [0,55–2,46]
	TT	6/0,154	19/0,196		0,75 [0,27–2,04]
<i>KITLG</i> rs995030	A	14/0,18	46/0,237	0,3354	0,7 [0,36–1,37]
	G	64/0,82	148/0,763	(F)	1,42 [0,73–2,77]
	AA	3/0,075	2/0,021	0,0213	3,96 [0,64–24,67]
	AG	8/0,205	42/0,433	(χ^2)	0,34 [0,14–0,81]
	GG	28/0,72	53/0,546		2,11 [0,95–4,72]
rs1508595	A	10/0,13	65/0,335	0,0005	0,29 [0,14–0,60]
	G	68/0,87	129/0,665	(F)	3,43 [1,66–7,09]
	AA	2/0,05	13/0,134	0,0021	0,35 [0,08–1,63]
	AG	6/0,15	39/0,402	(χ^2)	0,27 [0,10–0,71]
	GG	31/0,8	45/0,464		4,48 [1,87–10,73]
<i>BAK1</i> rs210138	A	62/0,8	162/0,835	0,4824	0,77 [0,39–1,49]
	G	16/0,2	32/0,165	(F)	1,31 [0,67–2,55]
	AA	24/0,615	65/0,67	0,2613	0,79 [0,36–1,70]
	AG	14/0,36	32/0,33	(MWt)	1,14 [0,52–2,48]
	GG	1/0,025	0/0,0		7,6 [0,30–190,59]

Table 3

Comparison of frequencies of alleles and genotypes of *KITLG* (rs995030, rs1508595), *SPRY4* (rs4624820, rs 6897876), and *BAK1* (rs210138) in patients with seminoma

Gene/rs allele/genotype	Abs. value/frequency		<i>p</i>	OR [95 % CI]
	seminoma (<i>n</i> =34)	control (<i>n</i> =97)		
<i>SPRY4</i> rs4624820	A	48/0,71	0,0226	1,99 [1,10–3,61]
	G	20/0,29	(<i>F</i>)	0,50 [0,28–0,91]
	AA	18/0,53	0,04	2,77 [1,24–6,19]
	AG	12/0,35	(χ^2)	0,51 [0,23–1,15]
	GG	4/0,12		0,55 [0,17–1,74]
	rs6897876	C	0,1175	1,60 [0,89–2,86]
		T	(<i>F</i>)	0,63 [0,35–1,12]
		CC	0,2935	1,81 [0,82–4,00]
		CT	(χ^2)	0,78 [0,35–1,71]
		TT		0,55 [0,17–1,74]
<i>KITLG</i> rs995030	A	8/0,12	0,0375	0,43 [0,19–0,96]
	G	60/0,88	(<i>F</i>)	2,33 [1,04–5,23]
	AA	1/0,03	0,0282	1,44 [0,13–16,4]
	AG	6/0,18	(χ^2)	0,28 [0,11–0,74]
	GG	27/0,79		3,20 [1,27–8,05]
	rs1508595	A	0,0306	0,47 [0,24–0,92]
		G	(<i>F</i>)	2,13 [1,09–4,18]
		AA	0,0939	0,40 [0,09–1,89]
		AG	(χ^2)	0,54 [0,23–1,27]
		GG		2,42 [1,06–5,50]
<i>BAK1</i> rs210138	A	48/0,71	0,0329	0,47 [0,25–0,90]
	G	20/0,29	(<i>F</i>)	2,11 [1,11–4,02]
	AA	15/0,44	0,0219	0,39 [0,17–0,86]
	AG	18/0,53	(<i>MWt</i>)	2,29 [1,03–5,06]
	GG	1/0,03		8,73 [0,35–219,55]

major groups. One group is related to the maternal health during pregnancy and prenatal factors, including maternal hypertension, preeclampsia, and smoking during pregnancy. The second group includes perinatal factors, such as cryptorchidism, hypospadias, low or, conversely, high birth weight. The third group comprises postnatal lifestyle factors: late onset of adolescence, infertility, occupational hazards, exposure to chlorine-containing compounds.

All these factors, combined with genetic and epigenetic components, can lead to disruption in the development of

testicular tissue, differentiation, migration, and survival of germ cells.

Impaired germ cell development results in regions of intratubular germ cell neoplasia. They accumulate somatic injuries in genes associated with carcinogenesis thereby leading to the occurrence of carcinoma in situ.

Somatic disorders of such genes as *KRAS*, *BRAF*, *KIT*, etc., or chromosomal rearrangements are of great importance for the development of TGCTs. In the tumor material, changes in the 12th chromosome are most often detected. The extra genetic material from

Table 4

Frequency distribution of risk genotype combination (AA, CC, GG, GG, AG/GG) of the *SPRY4*, *KITLG*, and *BAK1* genes in the study groups

Group	Risk genotype combination AA, CC, GG, GG, AG/GG	
	combination +	combination -
TGCT (<i>n</i> =73)	16/0,22	57/0,78
TGCT-seminoma (<i>n</i> =34)	12/0,35	22/0,65
TGCT-non-seminoma (<i>n</i> =39)	5/0,13	34/0,87
Control (<i>n</i> =97)	4/0,041	93/0,959
<i>p</i> (TGCT vs control)	0,0005; OR 6,526 [2,078–20,5]	
<i>p</i> (TGCT-seminoma vs control)	<0,0001; OR 12,68 [3,731–43,11]	
<i>p</i> (TGCT-non-seminoma vs control)	0,119; OR 3,419 [0,866–13,49]	
<i>p</i> (TGCT-seminoma vs TGCT-non-seminoma)	0,029; OR 3,709 [1,147–1,99]	

Table 5

Loci, genes, and SNPs predisposing to the development of sporadic TGCT

Locus	Gene	Protein function	SNPs
12q22	<i>KITLG</i>	The growth factor regulates the formation, migration, and survival of the PGC, transmits the signal through the KIT, KRAS, MAPK cascades.	rs995030 rs1508595 rs3782179 rs4474514
5q31.3	<i>SPRY4</i>	KIT-regulated signaling inhibitor. Mutations or damage lead to the activation of KIT-regulated signaling in the TGCT	rs4624820 rs4324715 rs6897876
6p21.31	<i>BAK1</i>	Suppressor of KIT-regulated signaling induces apoptosis of mis-migrated primary germ cells	rs210138
9p24	<i>DMRT1</i>	Transcription factor plays a key role in sex determination in men, controls testicular development and differentiation of male germ cells	rs755383 rs7040024
5p15	<i>TERT</i>	Regulates the length of telomeres, overexpressed in tumors. Telomere elongation is associated with an increase in cell life time and genomic instability in TGCT	rs 2736100
12p13	<i>ATF7IP</i>	Transcription factor regulating expression of <i>TERT</i>	rs2900333
1q24.1	<i>UCK2</i>	Identified as a testicular specific gene TSA903, catalyzes the phosphorylation of uridine and cytidine with the formation of uridine monophosphate and cytidine monophosphate	rs4657482
4q22.3	<i>HPGDS</i>	Prostaglandin-D-synthase is a member of the family of glutathione-S-transferases of the sigma class. Catalyzes the conversion of PGH2 to PGD2 and plays an essential role in the production of prostanoids in the immune system and mast cells	rs17021463
4q24	<i>CENPE</i>	Centrosome-associated protein E, which accumulates in the G2 phase of the cell cycle. It is necessary to maintain chromosomal stability by efficiently stabilizing microtubules on kinetochore. Plays a crucial role in the movement of chromosomes in the metaphase plate during mitosis	rs4699052
5p15.33	<i>CLPTMIL</i>	Membrane protein, the overexpression of which in cisplatin-sensitive cells causes apoptosis. This gene polymorphism increases the predisposition to certain types of cancer, lung cancer, pancreas and breast cancer	rs4635969
7p22.3	<i>MADIL1</i>	The checkpoint component in the anaphase of mitosis participates in phase retardation until all chromosomes align appropriately on the metaphase plate. It plays a role in the control of the cell cycle and tumor suppression	rs12699477
16q23	<i>RFWD3</i>	The protein is participating in the ubiquitin-mediated degradation of TP53 in response to DNA damage, acting as a positive regulator of stability of TP53 upon passage of the G1/S checkpoint. It plays a role in signaling and repairing DNA damage	rs4888262
17q22	<i>TEX14</i>	Protein is necessary for the formation of intercellular bridges in meiosis and mitosis, for attaching microtubules to the kinetochore. Intercellular bridges are evolutionarily conservative structures that connect differentiating germ cells and are necessary for spermatogenesis and male fertility	rs9905704
17q22	<i>PPM1E</i>	The protein of the PPM serine/threonine protein phosphatase family dephosphorylates and inactivates a variety of substrates, including serine/threonine protein kinase PAK1, 5-AMP-activated protein kinase (AMPK)	rs7221274

chromosome 12p appears as a result of the reconstruction or amplification of a small region of the short arm of the 12th chromosome.

This region contains genes involved in carcinogenesis. Their expression is strengthened as a result of an increase in the dose of genes associated with an extra chromosomal material. On the one hand, these are the genes *KRAS* and cyclin D2 (*CCND2*), associated with malignant transformation and cell proliferation. On the other hand, these are *STELLA*, *NANOG*, *EDR1*, and *GDF3* genes located in the area, related to the maintenance of stem cell potential and their pluripotent properties [14]. Accumulation of molecular-genetic changes results in neoplastic transformation, which, in turn, gives rise to germ cell-cell tumors [15].

Our findings show that some alleles of *SPRY4* (rs4624820), *KITLG* (rs995030, rs1508595) and *BAK1* (rs210138) are statistically associated with the development of seminoma, and their combination increases the risk as much as 12-fold and more.

A. Ferlin et al. reported similar results in their study of allelic variants of one *KITLG* gene (rs995030 and rs4471514) in seminoma and non-seminoma [16]. Besides, we found statistically significant differences in the frequencies of high-risk allele combinations in seminomas and non-seminomas ($p=0.029$, OR 3.709 [1.147–11.99]), suggesting a different contribution of the investigated genes to the pathogenesis of these types of TGCT. Precursor cells for seminoma are undifferentiated PGC, for non-seminoma – PGC with a higher degree of differentiation (in the case of embryonic carcinoma), embryonic cells of different degree of differentiation (in the case of teratoma) or extra-embryonic (yolk sac choriocarcinoma) cells. Perhaps the allelic state of the *KITLG*, *SPRY4* and *BAK1* genes plays a significant role in the early stages of PGC differentiation, while other genes are of greater importance for the development of non-seminoma in more differentiated cells.

Conclusion. Investigation of genetic factors associated with the development of TGCT provided some clues to

understanding the molecular pathogenesis of the tumor, to reveal its significant stages and initiate the development of new approaches to diagnosis and treatment.

Although the detection of high-risk genotypes in healthy individuals is not indicative of TGCTs, genotyping patients with clinical risk factors of TDS such as cryptorchidism, testicular microlithiasis, infertility due to genetic factors, allows detection and monitoring of patients at high risk of developing TGCT. For some of these conditions, treatment options are available that must be provided before the puberty to reduce the risk. For example, early surgical treatment of cryptorchidism can reduce the risk of infertility and TGCT.

A comprehensive genetic study of genotypes associated with TGCT in patients with manifested TDS can be used as additional testing for risk stratification to identify and follow-up high-risk patients, develop approaches to family counseling and treatment, which is the basis for predictive medicine.

REFERENCES

1. Shanmugalingam T., Soutati A., Chowdhury S., Rudman S., Van Hemelrijck M. Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clin Epidemiol.* 2013;5:417–427.
2. Gilbert D., Raple E., Shipley J. Testicular germ cell tumours: predisposition genes and the male germ cell niche. *Nature Reviews/ Cancer.* 2011;11:278–288.
3. Alanee S.R., Feldman D.R., Russo P., Konety B. Longterm mortality in patients with germ cell tumors: effect of primary cancer site on cause of death. *Urol Oncol.* 2014;32:26.e9–15.
4. Oosterhuis J.W., Stoop H., Dohle G., Boellaard W., van Casteren N., Wolffensbuttel K., Looijenga L.H. A pathologist's view on the testis biopsy. *Int J Androl.* 2011;34:e14–19.
5. Skakkebaek N.E., Rajpert De Meyts E., Main K.M. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001;16:972–978.
6. Honecker F., Stoop H., de Krijger R.R., Chris Lau Y.F., Bokemeyer C., Looijenga L.H. Pathobiological implications of the expression of markers of testicular carcinoma in situ by fetal germ cells. *J Pathol.* 2004;203:849–857.
7. Elzinga-Tinke J.E., Dohle G.R., Looijenga L.H.J. Etiology and early pathogenesis of malignant testicular germ cell tumors: towards possibilities for preinvasive diagnosis. *Asian Journal of Andrology.* 2015;17:381–393.
8. Greene M.H., Kratz C.P., Mai P.L., Mueller C., Peters J.A., Bratslavsky G., Ling A., Choyke P.M., Premkumar A., Bracci J., Watkins R.J., McMaster M.L., Korde L.A. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocrine-Related Cancer.* 2010;17:99–121.
9. Rapley E.A., Turnbull C., Al Olama A.A., Dermizakis E.T., Linger R., Huddart R.A., Renwick A., Hughes D., Hines S., Seal S., Morrison J., Nsengimana J., Deloukas P.; UK Testicular Cancer Collaboration, Rahman N., Bishop D.T., Easton D.F., Stratton M.R. A genome-wide association study of testicular germ cell tumor. *Nat Genet.* 2009;41:807–810.
10. Nemtsova M.V., Ivkin E.V., Simonova O.A., Rudenko V.V., Chernykh V.B., Mikhailenko D.S., Loran O.B. Polymorphisms of KITLG, SPRY4, and BAK1 genes in patients with testicular germ cell tumors and individuals with infertility associated with AZFc deletion of the Y chromosome. *Molekulyarnaya biologiya.* 2016;50(5).
11. Chung C.C., Kanetsky P.A., Wang Z., Hildebrandt M.A., Koster R., Skotheim R.I., Kratz C.P., Turnbull C., Cortessis V.K., Bakken A.C., Bishop D.T., Cook M.B., Erickson R.L., Fosså S.D., Jacobs K.B., Korde L.A., Kraggerud S.M., Lothe R.A., Loud J.T., Rahman N., Skinner E.C., Thomas D.C., Wu X., Yeager M., Schumacher F.R., Greene M.H., Schwartz S.M., McGlynn K.A., Chanock S.J., Nathanson K.L. Meta analysis identifies four new loci associated with testicular germ cell tumor. *Nat Genet.* 2013;45:680–685.
12. Kanetsky P.A., Mitra N., Vardhanabhuti S., Li M., Vaughn D.J., Letrero R., Ciosek S.L., Doody D.R., Smith L.M., Weaver J., Albano A., Chen C., Starr J.R., Rader D.J., Godwin A.K., Reilly M.P., Hakonarson H., Schwartz S.M., Nathanson K.L. Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. *Nat Genet.* 2009;41:811–815.
13. Turnbull C., Rapley E.A., Seal S., Pernet D., Renwick A., Hughes D., Ricketts M., Linger R., Nsengimana J., Deloukas P., Huddart R.A., Bishop D.T., Easton D.F., Stratton M.R., Rahman N.; UK Testicular Cancer Collaboration. Variants near DMRT1, TERT and ATF7IP are associated with testicular germ cell cancer. *Nat Genet.* 2010;42:604–607.
14. Clark A.T., Rodriguez R.T., Bodnar M.S., Abeyta M.J., Cedars M.I., Turek P.J., Firpo M.T., Reijo Pera R.A. Human STELLAR, NANOG, and GDF3 genes are expressed in pluripotent cells and map to chromosome 12p13, a hotspot for teratocarcinoma. *Stem Cells.* 2004;22:169–179.
15. Nemtsova M.V., Andreeva Yu.Yu. Testicular germ cell tumors: Molecular genetic and clinicomorphological aspects. *Onkourologiya.* 2015;1:12–19.
16. Ferlin A., Pengo M., Pizzol D., Carraro U., Frigo A.C., Foresta C. Variants in KITLG predispose to testicular germ cell cancer independently from spermatogenic function. *Endocrine-Related Cancer.* 2012;19:101–108.

Received 07.10.16

Accepted 22.12.16

Authors' information:

Nemtsova M.V. — Dr.Biol.Sci., Head of Laboratory of Medical Genetics, Institute of Molecular Medicine, I.M. Sechenov First MSMU, Chief Researcher at the Research Center of RMAPE, Moscow

Ivkin E.V. — Junior Researcher at the Sector of Clinical Medicine, RMAPE, Urologist at S.P Botkin City Clinical Hospital, Moscow

Tryakin A.A. — PhD, Senior Researcher at the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Minzdrav of Russia, Member of the Working Group on the Development of RUSSCO Guidelines, Moscow

Rudenko V.V. — PhD, Senior Researcher at the Research Centre for Medical Genetics, Moscow

Dantsev I.S. — PhD Student at the Department of Medical Genetics with a Course of Prenatal Diagnosis, RMAPE, Moscow

Tyulyandin S.A. — Dr.Med.Sci., Prof., Deputy Director of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Minzdrav of Russia, Head of the Department of Clinical Pharmacology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Minzdrav of Russia, Moscow

Loran O.B. — Academician of the RAS, Dr.Med.Sci., Prof., Head of the Department of Urology and Surgical Andrology, RMAPE, Moscow

A.V. Maksimov¹, A.G. Martov², L.P. Pavlov¹, P.A. Neustroev³, R.R. Vinokurov³

LAPAROSCOPIC PARTIAL NEPHRECTOMY WITH SUPERSELECTIVE BALLOON EMBOLIZATION OF RENAL ARTERY

¹Republican Hospital №1 National Medical Center, Yakutsk, Russia; ²CCH №57, Moscow; Department of Urology of PMF, FMBA, Moscow, Russia; ³Department of Hospital Surgery and Diagnostic Radiology, Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Corresponding author: A. V. Maksimov – Head of the Department of Urology, Republican Hospital №1 National Medical Center, Yakutsk, Russia; e-mail: maksimov_alex1971@mail.ru

Aim. To use superselective balloon embolization of segmental branches of the renal artery for intraoperative hemostasis during partial nephrectomy for renal malignancy.

Materials and methods. From October 2015 to September 2016, 11 patients, including 3 males and 8 females aged 29–72 (mean 56.8) years underwent laparoscopic partial nephrectomy with superselective balloon embolization. In 5 and 6 cases the tumors were located in the right and left kidney, respectively, and in 7, 1 and 3 cases they were found in lower, upper and middle segments, respectively. The of tumor size ranged from 0.9 to 3.8 cm (mean 1.9 cm). All patients underwent standard preoperative evaluation including urinary tract ultrasound, multislice computed tomography (MSCT) with contrast enhancement, renal scintigraphy and separate assessment of each kidney function. The complexity of the planned partial nephrectomy was evaluated using a R.E.N.A.L. nephrometry scoring system based on MSCT data. The mean score averaged 5.1 points, which corresponds to a low complexity for resection.

Results and discussion. The mean blood loss was 50 mL. The duration of laparoscopic stage was reduced from 150 to 60 minutes averaging 104.3 minutes. Mean total operating time from the beginning of selective renal angiography to laparoscopic wound suturing was 168.5 minutes. The mean renal ischemia time was 112.5 (90 to 150) minutes, which was due to performing different stages of the operation in different operating rooms. Given superselectivity of embolization, ischemic changes occurred only in a limited part of the parenchyma surrounding the tumor. Using balloon occlusion, unlike permanent embolization by microgranules, coils or other embolic agents, minimized ischemic injury of intact parenchyma around resected tumors. At the same time, it provided completely dry resection margins for full control. Renal ultrasound on the 3d–4th day postoperatively showed no pathological formations in the perinephric space and no changes in the pelvicalyceal system and kidney size.

Conclusion. The proposed method of superselective balloon embolization of renal artery branches helped maintain blood circulation in intact parenchyma, which was an important factor in preventing acute renal injury during organ-sparing operations.

Keywords: partial nephrectomy, renal artery embolization

*Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Maksimov A.V., Martov A.G., Pavlov L.P., Neustroev P.A., Vinokurov R.R. Laparoscopic partial nephrectomy with superselective balloon embolization of renal artery. Urologiia. 2017;1:31–36 (in Russian)
<http://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.1.31-36>*

Introduction. The incidence of renal cell carcinoma has been steadily rising over the past decades. 60–70% percent of patients are diagnosed with a localized tumor [1–6]. Localized stage T1 and T2 renal cell carcinoma is increasingly becoming an indication for partial nephrectomy [3, 7–11]. Currently, open partial nephrectomy is a universally accepted standard for surgical management of tumors less than 4 cm and, and with advances in minimally-invasive surgery, it is increasingly performed by laparoscopic access [3]. Among modern methods of surgical management of kidney tumors, including radical nephrectomy, partial nephrectomy, radiofrequency ablation, organ-sparing surgery is gaining acceptance because of the high risk of renal function decline in 25.8% of cases and the subsequent chronic renal failure in 40.8% of patients who undergo radical nephrectomy [12].

Partial nephrectomy performed both from laparoscopic and open access is feasible only provided that there is adequate hemostasis to visualize the surgical field.

Prevention of bleeding is usually achieved by exposing the hilum with subsequent clamping it en-block or by isolating and clamping the renal artery or its segments. Mobilization of individual renal artery segments is a laborious process, mostly dependent on anatomical features and not always brings the expected results. The complete exclusion of the renal blood flow by clamping the renal artery or the entire helm may result in ischemic damage to the renal parenchyma, despite minimizing the warm ischemia time [13, 14].

There are several technical modifications of partial nephrectomy aimed to decrease or eliminate warm ischemia. One of them is the operation under controlled hypotensive anesthesia with systolic blood pressure as low as 65 mm Hg. to avoid hilar clamping and thus minimize blood loss [15]. At the same time, arterial hypotension results in hypoperfusion of vital organs, which makes this method unsafe. Some authors [16] propose a partial nephrectomy without renal artery clamping (off-clamp) to avoid ischemic renal injury,

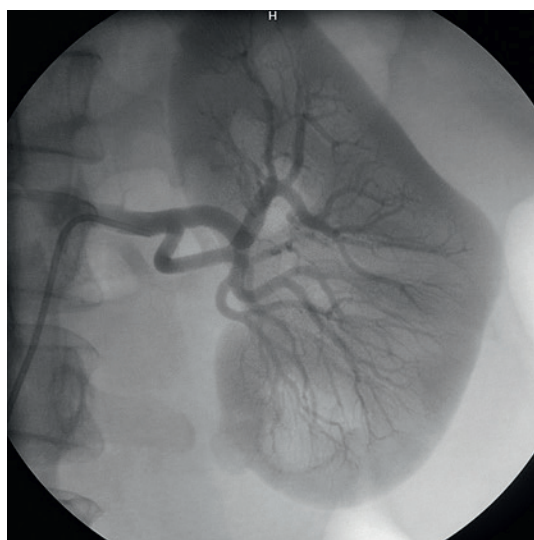


Fig. 1. Selective renal angiography showing the tumor of the lower segment of the left kidney

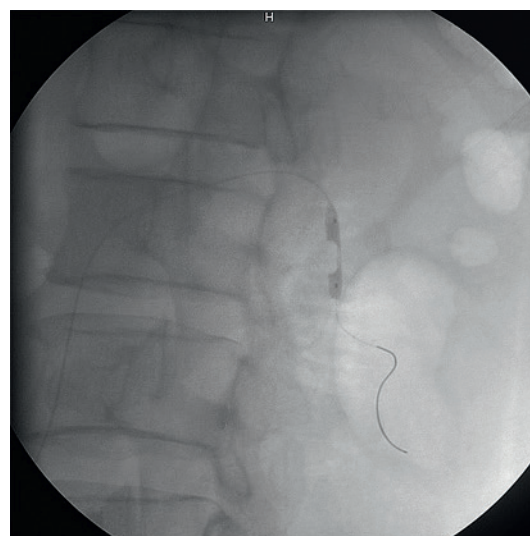


Fig. 2. The balloon is inflated in the segmental artery supplying the lower segment

which is invariably accompanied by heavy bleeding from the renal parenchyma and worsens the visual control of the surgical field.

A technique for vascular microdissection and clipping of tumor specific, tertiary or higher order renal arterial branches also has been proposed [17]. These operations are associated with significant technical difficulties arising in the isolation of segmental arteries and are often not feasible because of the anatomical features of the kidney and its vessels. A technique for applying a hemostatic clamp on the kidney parenchyma for selective renal parenchymal ischemia [18] is proposed, the use of which is convenient only for specific polar tumor locations.

Ching-Chia Li et al. [19] proposed a technique for the preoperative tumor embolization before laparoscopic partial nephrectomy to prevent intraoperative bleeding. G. Simone et al. [20] reported a 7-year experience of zero-ischemia laparoscopic partial nephrectomy after superselective transarterial tumor embolization. The authors concluded that the angiographic procedure does not affect renal function, provides excellent bleeding control with a low complication rate and significantly simplifies laparoscopic partial nephrectomy.

Using embolizing agents in the form of spirals, microgranules and other materials allows reliable hemostasis in the surgical field, but in this case, the volume of necrotic parenchyma will be somewhat larger than required. Thus, in the work of L. D'Urso et al. [21] in three of 23 superselective transarterial embolization cases, the volume of the ischemic region was more significant than required.

Aim. To use superselective balloon embolization of segmental branches of the renal artery for intraoperative hemostasis during partial nephrectomy for renal malignancy.

Materials and methods. From October 2015 to September 2016, 11 patients, including three males and eight females aged 29–72 (mean 56.8) years underwent laparoscopic partial nephrectomy with superselective balloon embolization. In 5 and 6 cases the tumors were located in the right and left kidney, respectively, and in 7,

1 and 3 cases they were found in lower, upper and middle segments, respectively. The of tumor size ranged from 0.9 to 3.8 cm (mean 1.9 cm). All patients underwent standard preoperative evaluation including urinary tract ultrasound, multislice computed tomography (MSCT) with contrast enhancement, renal scintigraphy and a separate assessment of each kidney function. The complexity of the planned partial nephrectomy was evaluated using an R.E.N.A.L. nephrometry scoring system based on MSCT data. The mean score averaged 5.1 points, which corresponds to a low complexity for resection.

The technique of laparoscopic partial nephrectomy with superselective balloon embolization. All patients received standard preoperative preparation. Immediately before the operation, they underwent selective renal angiography (Fig. 1). A guiding catheter was installed in the femoral artery (we usually use the standard JR4.0 catheter). Selective renal angiography was performed according to a conventional procedure. The findings were evaluated for the architectonics of renal vessels, the localization, and size of the pathological mass. After that, the arteries supplying the parenchymal segment containing the primary tumor were detected. The diameter of segmental or lobar arteries was measured to accurately match the size of the occlusive balloon and its configuration. Then a micro-guidewire was inserted into the selected segmental artery, over which an endovascular balloon was inserted and inflated with the introduction of a contrast agent (Figure 2). For embolization, we utilized endovascular balloon-catheters intended for use during percutaneous transluminal coronary angioplasty with elongated and rounded balloons 1.25–3.5 mm in diameter and 10–20 mm in length.

In the absence of a straight section of the artery, installing an elongate balloon may be impossible or difficult. In such cases, spherical balloons may be preferable. After the placement of the balloon catheter, it was inflated under fluoroscopic control at a pressure of 8 to 20 atmospheres.

That was followed by angiography to assess the quality of embolization and the volume of the ischemic parenchyma (Figure 3).

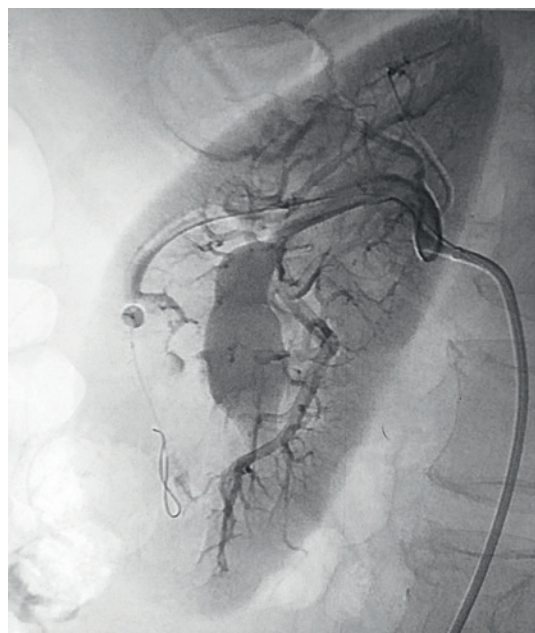


Fig. 3. Control angiogram showing the occlusive balloon and the area of ischemic parenchyma

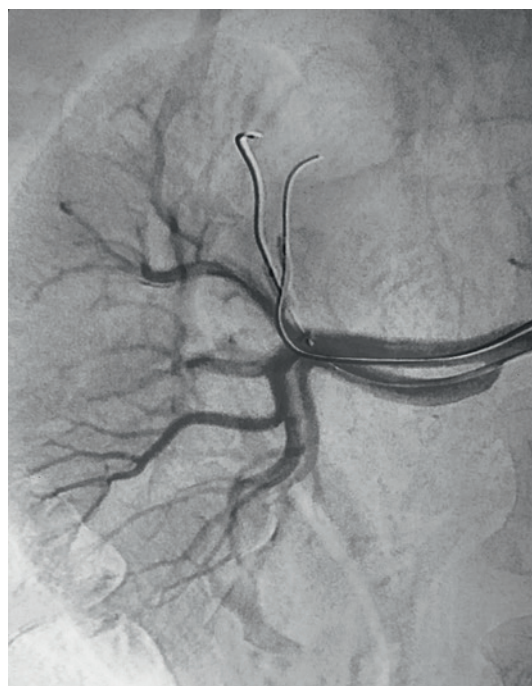


Fig. 4. Two occlusive balloons in the anterior and posterior arteries of the upper segment of the kidney

In cases of complex blood supply, super selective embolization of several feeding arteries was performed (*Figure 4*). We used this technique in two patients with tumors located in the upper and lower segment and fed via anterior and posterior branches of segmental arteries. After the completion of the radiological stage, the patient was immediately transferred to the X-ray operating room, equipped with standard laparoscopic equipment for the second stage of the operation.

Carboxyperitoneum with the CO₂ tension of 12 mm Hg was performed under the endotracheal anesthesia form below the navel using the Veress needle. A10-mm trocar for the optics was placed above the navel, 12 mm trocar – in the iliac region. Two 5 mm trocars for manipulators

were inserted in the hypochondrium and para-rectally below the navel. The patient was then moved to the flank position for the laparoscopic procedure. After incision of the Toldt line, a standard transperitoneal laparoscopic access to the kidney surface was performed (*Figure 5*). The area of the kidney with a tumor was exposed. The tumor was then resected using scissors 5 mm away from its border. Minor venous bleeding from the renal parenchyma was aspirated by an electric aspirator (*Figure 6*).

After resection of the tumor, continuous tightening sutures were applied to the margins of the parenchyma with additional fixation with clips. Immediately after the application of the hemostatic sutures to the parenchyma, the blood flow was started by deflating the occlusive balloon under endovisual control including assessment of the uniformity of re-establishing circulation in ischemic areas, the presence of hemorrhages, and the turgor of the parenchyma were assessed (*Fig. 7*). If necessary, additional hemostatic sutures were applied to the renal parenchyma. The operation was completed by draining the perinephric space with silicone drainage, introduced through a 12 mm trocar for 2–3 days.

The patients were ambulated from the third day. In the early postoperative period was standard for laparoscopic retroperitoneal interventions, with minimal conservative therapy, including analgesics, hemostatic agents, and antibiotic prophylaxis.

Results and discussion. Postoperative histopathology showed a clear-cell renal cell carcinoma, papillary cancer, renal angiomyolipoma and renal lymphangioma in 4, 3, 3 and one patient, respectively. Selective renal angiography performed immediately before the operation does not pose difficulties for an interventional radiology team, provides additional information about the size and location of the tumor and additional renal vessels. Besides, the urologist

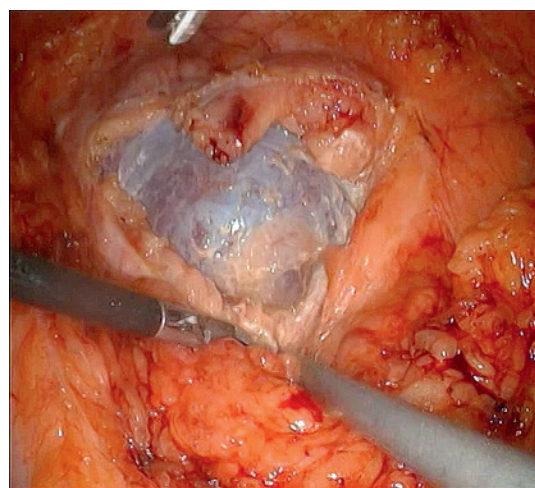


Fig. 5. The lower segment of the kidney affected by the tumor. The parenchyma is ischemic

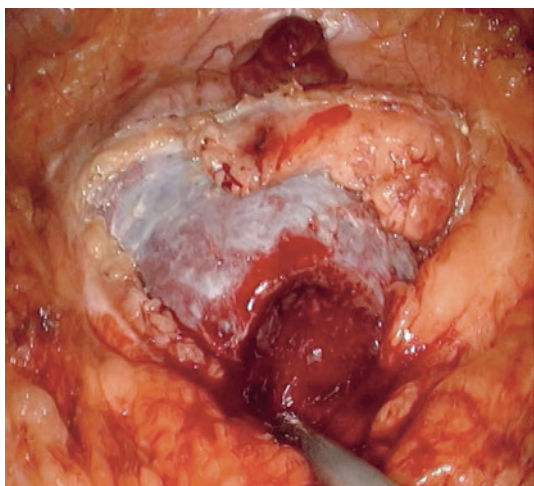


Fig. 6. The tumor is resected. Minimal venous bleeding

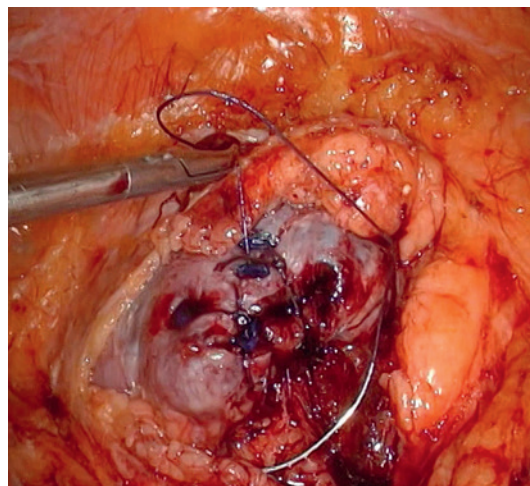


Fig. 7. Re-establishing the blood flow. Uniform coloring of the parenchyma, restoration of the turgor and absence of bleeding.

has the option of selecting segmental or lobar arteries for subsequent embolization to obtain the minimum required kidney ischemia sufficient for bloodless resection.

Digital high-resolution angiograms allow the vessel diameter to be measured with an assessment of their length to select the optimal size and shape of the occlusive balloon (spherical or oblong). In our work, we utilized standard 1.25–3.5 mm balloon-catheters intended for use during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Conventional contrast renal angiography provided clear visualization of the ischemic segment of the renal parenchyma without affecting the blood supply to the rest of the kidney. The mean time of the radiological stage was 55 (30–65) min. Patients did not experience any subjective discomfort during this procedure; hemodynamic parameters were stable throughout the entire intervention.

The laparoscopic stage of the intervention was less laborious since there was no need to expose the renal hilum. There were no difficulties in mobilizing the part of the kidney involving the tumor from the adjacent perinephric tissue. For tumors larger than 3 cm in 2 cases, we used the hand-assisted laparoscopic nephrectomy technique. In perinephric tissue, adjacent to the surgical field, there was a mild edema, characteristic of ischemic injury. The surface of the kidney around the tumor was dark-colored due to the cessation of the arterial blood flow with a distinct demarcation line. Resection was performed 5 mm away from the tumor border under visual control using laparoscopic scissors; the minor venous bleeding was dried with a vacuum aspirator or gauze, providing complete control of the resection margin.

There were no cases of injury to the renal collecting system due to the cortical location and small size of the tumor, which confirms the complexity of the intervention assessed by R.E.N.A.L. Nephrometry Scoring System based on MSCT findings. The express histological examination showed that all surgical margins were free of tumor cells, thus confirming the completeness of resection. The edges of the kidney wound were closed using V-Lock 3/0 sutures on an atraumatic needle with $\frac{1}{2}$ curvature and with additional fixation of the sutures with biodegradable Hem-O-Lock vascular clips.

After suturing the wound, the renal blood flow was re-established by deflating the balloon. Video-endoscopic control of this procedure provides the opportunity to verify the hemostasis of renal parenchymal wound, assess the blood supply to the ischemic region, and if necessary, apply additional hemostatic sutures. However, in our observations, this need did not arise.

The mean blood loss was 50 mL. The duration of the laparoscopic stage was reduced from 150 to 60 minutes averaging 104.3 minutes. The mean total operating time from the beginning of selective renal angiography to suturing laparoscopic wound was 168.5 minutes. The mean renal ischemia time was 112.5 (90 to 150) minutes, which was due to performing different stages of the operation in separate operating rooms. Given the superselectivity of embolization, ischemic changes occurred only in a limited part of the parenchyma surrounding the tumor.

The availability of a hybrid operating room will undoubtedly shorten the total operating time, and most importantly reduce the warm ischemia time, minimizing the damage to the renal parenchyma due to occlusion of blood flow immediately before the partial nephrectomy. The use of balloon occlusion, unlike permanent embolization by microgranules, coils or other embolic agents, minimized ischemic injury of intact parenchyma around resected tumors. At the same time, it provided completely dry resection margins for full control.

On the 3rd–4th days of the postoperative period, all patients underwent a control ultrasound to assess kidney size, the thickness of the parenchyma, the state of the pelvicalyceal system and the presence of pathological formations in the perinephric space. In all cases, there were no pathological formations in the perinephric space, no changes in the pelvicalyceal system and kidney size.

Conclusion. The proposed method of superselective balloon embolization of renal artery branches enables achieving a temporary ischemia of a specific segment of the renal parenchyma affected by the tumor while minimizing ischemic injury to the rest of the kidney without damaging the intact parenchyma. Controlled endovascular occlusion of the segmental or lobar arteries reliably blocks the blood flow, preventing massive uncontrolled bleeding. Preserving adequate vascular

supply of the intact parenchyma is an essential factor in preventing acute renal injury when performing organ-sparing operations. Avoiding the need to expose the hilum of the kidney for subsequent clamping makes laparoscopic partial nephrectomy feasible for most surgeons, not only for top-class experts.

REFERENCES

1. Alyaev Yu.G., Shpot' E.V. Kidney cancer. Past, Present and Future. Farmateka. 2010;18–19:14–19.
2. Chow W.H., Devesa S.S., Warren J.L., Freeman J.F.Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA. 1999; 281:1628–1631.
3. EUA Guidelines, 2013, <http://www.uroweb.org/guidelines/onlineguidelines>.
4. Haber G.P., Gill I.S. Laparoscopic partial nephrectomy: contemporary technique and outcomes. Eur. Urol. 2006;49:660–665.
5. Nguyen M.M., Gill I.S., Ellison L.M. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. J. Urol. 2006;176:2397–2400.
6. Wille A.H., Tullmann M. and Roigas J., Loening S.A., Deger S. Laparoscopic partial nephrectomy in renal cell cancer—results and reproducibility by different surgeons in a high volume laparoscopic center. Eur. Urol. 2006;46:337–343.
7. Delakas D., Karyotis I., Daskalopoulos G., Terhorst B., Lymberopoulos S., Cranidis A. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. J. Urol. 2002;60(6):998–1002.
8. Gill I.S., Colombo J.R. Jr, Moizadeh A., Finelli A., Ukimura O., Tucker K., Kaouk J., Desai M. Laparoscopic partial nephrectomy in solitary kidney. J. Urol. 2006;175:454–458.
9. Marszalek M., Meixl H., Polajnar M., Rauchenwald M., Jeschke K., Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. Eur. Urol. 2009;55(5):1171–1178.
10. Peycelon M., Hupertan V., Comperat E., Renard-Penna R., Vaessen C., Conort P., Bitker M.O., Chartier-Kastler E., Richard F., Roupêt M. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. J. Urol. 2009;181(1):35–41.
11. Raz O., Mendlovic S., Shilo Y., Leibovici D., Sandbank J., Lindner A., Zisman A. Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery. Urology. 2010;75(2):277–80. doi: 10.1016/j.urology.2009.06.110. Epub 2009 Nov 6.
12. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Dimitriadi S.N., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. The role of markers of acute renal injury in the choice of surgical strategy in the treatment of patients with renal cell carcinoma. Onkourologiya. 2015;3:34–39.
13. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M., Leibovich B.C., Fergany A., Frank I., Gill I.S., Blute M.L., Campbell S.C. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. Eur Urol. 2010;58:340–345.
14. Patel A.R., Eggener S.E. Warm ischemia less than 30 minutes is not necessarily safe during partial nephrectomy: every minute matters. Urol. Oncol. 2011;29(6):826–828.
15. Papalia R., Simone G., Ferriero M., Costantini M., Guaglianone S., Forastiere E., Gallucci M. Laparoscopic and robotic partial nephrectomy with controlled hypotensive anesthesia to avoid hilar clamping: feasibility, safety and perioperative functional outcomes. J. Urol. 2012;187(4):1190–1194.
16. Novak R., Mulligan D., Abaza R. Robotic partial nephrectomy without renal ischemia. J. Urol. 2012;79(6):1296–1301.
17. Gill I.S., Patil M.B., Abreu A.L. Zero ischemia anatomical partial nephrectomy: a novel approach. J. Urol. 2012;187(3):807–814.
18. Mosoyan M.S., Al'-Shukri S.Kh., Semenov D.Yu., Esayan A.M., Il'in D.M. Selective renal parenchymal ischemia as an alternative to traditional pedicle clamping during partial nephrectomy. Vestnik urologii. 2014;3:3–11.
19. Li C.C., Chou Y.H., Wu W.J., Shih M.C., Juan Y.S., Shen J.T., Liu C.C., Huang S.P., Huang C.H. Laparoscopic partial nephrectomy: the effect of preoperative tumor embolization. Kaohsiung J. Med. Sci. 2007;23(12):624–30. doi: 10.1016/S1607-551X(08)70061-5.
20. Simone G., Papalia R., Guaglianone S., Carpanese L., Gallucci M. Zero Ischemia Laparoscopic Partial Nephrectomy After Superselective Transarterial Tumor Embolization for Tumors with Moderate Nephrometry Score: Long-Term Results of a Single-Center Experience. J. Endourol. 2011, 25(9):1443–1446. Doi: 10.1089 end.2010.0684.
21. D'Urso L., Simone G., Rosso R., Collura D., Castelli E., Giacobbe A., Muto G.L., Comelli S., Savio D., Muto G. Benefits and shortcomings of superselective transarterial embolization of renal tumors before zero ischemia laparoscopic partial nephrectomy. Eur J Surg Oncol. 2014;40(12):1731–37. doi: 10.1016/j.ejso.2014.08.484.

Received 01.12.16
Accepted 22.12.16

Authors' information:

Maksimov A.V. — Head of the Department of Urology, Republican Hospital №1 National Medical Center, Yakutsk, Russia; e-mail: maximov_alex1971@mail.ru

Martov A.G. — Dr.Med.Sci., Prof., Head of Department of Urology, CCH № 57, Moscow; Head of Department of Urology of PMF, FMBA, Moscow, Russia

Pavlov L.P. — Head of the Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Republican Hospital №1 National Medical Center, Yakutsk, Russia

Neustroev P.A. — PhD, Associate Professor at the Department of Hospital Surgery and Diagnostic Radiology, Medical Institute of the North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Vinokurov R.R. — PhD Student at the Department of Hospital Surgery and Diagnostic Radiology, Medical Institute of the North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

COMPARISON OF FUNCTIONAL OUTCOMES AFTER RETROPUBIC AND ROBOT-ASSISTED RADICAL NERVE-SPARING PROSTATECTOMY CONDUCTED BY SURGEONS WITH TOTAL CASELOADS OF OVER 1000 PROSTATECTOMIES

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

Corresponding author: D.V. Kotenko – PhD, Senior Laboratory Assistant at the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; e-mail: Kotenko.D.V@mail.ru

Aim. To compare the functional outcomes of bilateral nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy (RARP) and radical retropubic prostatectomy (RRP) at 12 months after surgery.

Materials and methods. This is a retrospective study of two groups, each of 50 sexually active patients with localized low risk prostate cancer. The first group comprised patients who underwent RRP, while the second underwent RARP. All operations were carried out sequentially from January to August 2015 using nerve-sparing technique. The study involved only two surgeons each having a total caseload of over 1000 prostatectomies of one of the two types. Patients of each group were operated on only by one of the two surgeons. Adjusted for negative treatment outcomes, the between-group comparison was conducted regarding the number of continent patients, temporal changes in urinary function, the number of patients with restored erectile function and temporal changes in its recovery.

Results. At 12 months after surgery, complete continence was reported in 49 (98%) patients of the RARP group and in 48 (96%) patients of the RRP group. Among patients with restored continence, the time to urinary continence recovery was 4 months in the RARP group and 6 months in the RRP group ($p < 0.05$). Sexual function recovery at 12 months follow-up after surgery was found satisfactory in 37 (74%) patients of the RARP group and in 12 (24%) of the RRP group. Recovery of erectile function after RARP was faster: in the RARP group erections at 3 months were reported in 32% of patients, while in the RRP group only in 4% ($p < 0.05$).

Conclusions. The study findings showed the superiority of RARP over RRP performed by nerve-sparing technique in restoring continence and erectile function.

Keywords: prostate cancer, radical retropubic prostatectomy, robot-assisted radical prostatectomy, functional results

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Pushkar D.Yu., Dyakov V.V., Vasilyev A.O., Kotenko D.V. Comparison of functional outcomes after retropubic and robot-assisted radical nerve-sparing prostatectomy conducted by surgeons with total caseloads of over 1000 prostatectomies. Urologiia. 2017;1:50–53 (in Russian)

<http://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.1.50-53>

Introduction. Currently, radical retropubic prostatectomy (RRP) remains the most common surgical technique used to treat clinically localized prostate cancer (PCa) in patients, who do not have contraindications [1]. More recently, in many countries, robot-assisted radical prostatectomy (RARP) is becoming the dominant surgical approach for prostatectomy, but its high cost represents the most significant obstacle to the dissemination of robotic surgery in the world, and RRP continues to be the most widely used surgery for PCa [2, 3]. Today, patients' expectations are focused not only on getting the tumor out but also on preserving continence and erectile function (EF) after radical prostatectomy.

Though the two technical modifications of prostatectomy have been used in parallel for more than 15 years, there is still no consensus among researchers about the superiority of one or the other of these techniques regarding functional outcomes. One of the key issues is the importance of a surgeon's experience and hospital's caseload as the main factors influencing the treatment outcomes [2–4].

The Da Vinci Surgical System has been used at the Center for Operative Robotic-Assisted and Reconstructive Urology, located at the S.I. Spasokukotskii Clinical

Hospital and the Department of Urology, A.I. Evdokimov MSUMD since 2008, and currently we have five certified console surgeons, while the RPP has been performed for more than 15 years.

The present study is aimed to compare functional outcomes of bilateral neurovascular bundles sparing RARP and RRP performed by surgeons with prior experience of more 1000 operations.

Materials and methods. The present retrospective study comprised 100 sexually active patients (IIEF score > 17) with histologically verified localized low-risk PCa who underwent surgery between January and August 2015. The study involved only two surgeons each having a total caseload of over 1000 prostatectomies of one of the two types. Patients of each group were operated on only by one of the two surgeons. The first group comprised patients who underwent RRP ($n=50$), while the second underwent RARP ($n=50$). All operations were carried out using the nerve-sparing technique.

The robot-assisted radical prostatectomy was carried out by transperitoneal access. When performing the RRP, the conventional retrograde retropubic technique was used. Common to the two interventions was the mandatory requirement to preserve the proximal and apical parts

of the urethra accurately and restore of the periurethral muscular–fascial structures of the pelvis (Rocco suture), cold dissection of tissues around neurovascular bundles and their complete bilateral preservation, intraoperative testing of the water-tightness of the urethrovesical anastomosis.

The study used data from hospital medical records and quarterly outpatient visits after surgery. All patients were followed for twelve months. Patients of both groups were comparable ($p>0.05$) for all main characteristics (see table). The following data were analyzed and compared with the correction for adverse outcomes (urethrovesical anastomotic failure, biochemical recurrence, stricture of urethrovesical anastomosis), potentially affecting the functional results: the number of continent patients, the changes in continence; the number of patients who regained erectile function and temporal variations in its recovery. Two patients from the RRP group suffered the urethrovesical anastomotic failure and subsequently developed urinary incontinence. None of the patient participating in the study developed biochemical recurrence. Within the first six months after surgery four (8%) RRP patients were diagnosed with strictures of the urethrovesical anastomosis. However, the endoscopic stricture dilation performed in all four cases did not affect recovery of continence.

Postoperatively, to promote earlier EF recovery, all patients were prescribed phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. Also, Kegel's exercises were recommended for early recovery of urinary continence.

Postoperative full continence was defined according to the criteria of the International Continence Society, i.e., as no urinary leakage at rest or under physical exertion with or without a security pad.

Erectile function was considered restored if the patient was able to achieve and maintain an erection sufficient to perform sexual intercourse with or without PDE5 inhibitors. The EF domain score, according to the IIEF-5 questionnaire, was estimated at 17 points or more.

Statistical analysis was carried out using SPSS for Windows. The significance of the differences in the mean values between groups was evaluated by using ANOVA. The normality of the distribution as required by parametric tests was analyzed using excess coefficient. Comparing non-parametric data between groups was performed with Kolmogorov-Smirnov and Mann-Whitney. Visual representation of the changes in functional indicators during follow-up was shown using the Kaplan-Mayer survival curves.

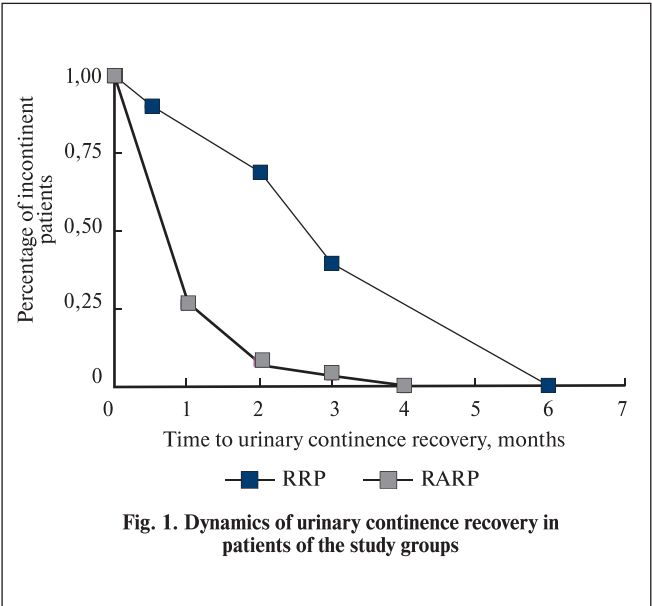


Fig. 1. Dynamics of urinary continence recovery in patients of the study groups

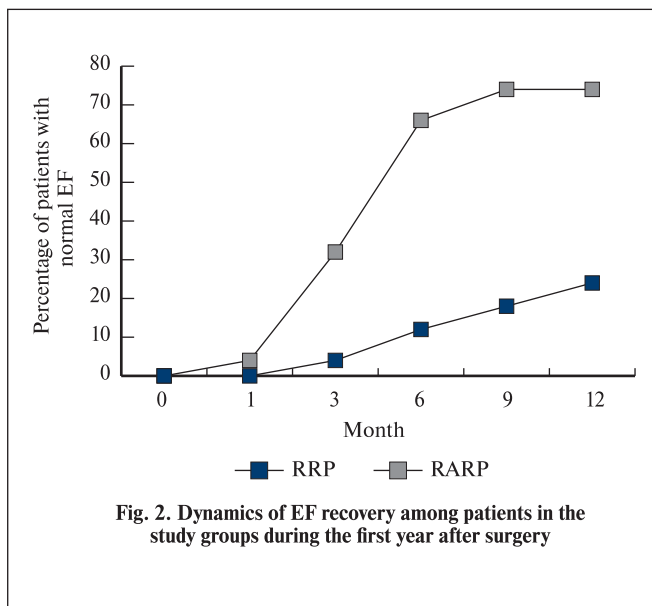
Results. Twelve months after surgery, 49 (98%) patients in the RARP group and 48 (96%) in the RRP group achieved complete continence ($p>0.05$). In the RARP group only one patient was incontinent using two pads per day; in the RRP group, each incontinent patient used a minimum of three pads per day. Fig. 1 presents recovery of urinary continence after RARP and RRP.

All patients in the RARP group who regained continence achieved this result by the 4th month after surgery. For patients of the RRP group, this time was somewhat longer – 6 months ($p<0.05$). Thus, despite statistically insignificant differences in the number of patients who restored continence, its severity and the dynamics of recovery demonstrate the advantage of RARP over RRP. Rehabilitation of sexual function by the 12th month of follow-up was satisfactory in 37 (74%) of patients in the RARP group and 12 (24%) in the RRP group ($p<0.05$).

The rates of sexual rehabilitation of patients are shown in Fig. 2. In the presented study, the higher rates of EF recovery in the RARP group compared with RRP, in our opinion, suggest that the robot-assisted operations are more accurate and less traumatic than open surgery. In patients with a positive treatment result, the recovery of EF after RARP occurred faster. Very indicative is the fact that at three months after surgery, 32% of patients in the RARP group and only 4% in the RRP group were able to get an erection ($p<0.05$).

Patient characteristics			Table
Variable	RRP	RARP	
Age, years, mean $\pm$ SD	61,4 $\pm$ 5,1	60,2 $\pm$ 6,2	
Body mass index, kg / m ² , mean $\pm$ SD	28,1 $\pm$ 3,3	27,7 $\pm$ 3,5	
I-PSS, score, median [25%; 75%]*	9 [7; 16]	8 [6; 15]	
IIEF, score, median [25%; 75%]*	21 [18; 23]	20 [18; 24]	
Prostate volume (TRUS), cm ³ , median [25%; 75%]*	38,6 [304; 50]	41,9 [27; 52]	
Age adjusted Charlson comorbidity Index, mean $\pm$ SD	2,50 $\pm$ 0,81	2,43 $\pm$ 0,90	
Total PSA, ng /ml, median (min–max)	6,7 (3,5–8,5)	7,2 (2,4–9)	

Note. TRUS - transrectal ultrasound examination, PSA - prostate-specific antigen.



Discussion. This was the first study that we conducted to compare functional outcomes after nerve-sparing RRP and RARP, performed by surgeons with prior experience of more 1000 operations. It should be noted that the available English-language studies on the matter offer contradictory findings. In Russian-language literature regarding this issue, we did not find any similar analysis. A distinctive feature of this work is the concept of research: one surgeon-one type of prostatectomy with the equally significant experience in the studied surgical techniques.

Until now, the international literature has been inconsistent regarding the effects of preservation of neurovascular bundles on urinary continence [2, 3, 5, 6]. The difference in the incidence of urinary incontinence after RRP and RARP is explained not only by differences in surgical technique but also by different definitions of continence [7–10]. In the studies we analyzed, the return of continence was observed in 74–97% of the RARP patients compared with 79–93.7% of the RRP patients one year after surgery [11–13].

Of interest are the studies by A. Tewari et al. [3] and I. Kim et al. [14] addressing the time to continence recovery after RARP and RRP. The first of them showed a more rapid return of urinary continence for RARP patients, with a median time to return of continence for the RARP group of 44 days compared with 160 days for the RRP group [3]. I. Kim et al. [14] reported comparable results: the difference between robotic and open technique was noticeable: 1.6 vs 4.3 months, respectively ($p < 0.001$).

Review of studies published from 1990 to 2005 revealed extremely inconsistent results of bilateral nerve-sparing RRP: the recovery of EF was observed in 31–86% of patients [15]. Erectile function recovery rate after RARP was 70–80% [4].

The findings of our study suggest that the functional outcomes after the RRP and RARP can be regarded as competitive.

Conclusions

1. Among patients receiving bilateral nerve-sparing RP with at least one year of follow-up, the rate of EF recovery in RARP patients (74%) was three times

higher compared with RRP patients (24%). At the same time, there was no such significant difference in the rates of returning to urinary continence. At one year after the surgery, continence rates following RARP and RRP were 98% and 96%, respectively.

2. Statistically significant differences were observed in time to functional recovery. Thus, the maximum time to complete urinary continence recovery for the RARP patients was four months days compared with six months for the RRP patients ($p < 0.05$). Patients with positive treatment results showed a more rapid return of EF for RARP compared with RRP.

3. The findings of our study suggest the superiority of RARP over RRP, performed by a nerve-preserving technique, in restoring urinary continence and EF.

This work was supported by the grant of the President of the Russian Federation for the state support of young Russian scientists MK-5594.2016.7 "Development of the concept of surgical treatment of localized forms of prostate cancer and determining the factors for predicting a successful outcome".

REFERENCES

1. EAU Guidelines. Guidelines on Prostate cancer [Electronic resource]. Vers 2014. URL: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
2. Thorsteinsdottir T., Stranne J., Carlsson S., Anderberg B., Björholt I., Damber J.E., Hugosson J., Wilderäng U., Wiklund P., Steineck G., Haglund E. LAPPRO: a prospective multicentre comparative study of robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy for prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol*. 2011;45(2):102–112.
3. Tewari A., Srivasatava A., Menon M. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int*. 2003;92:205–210.
4. Ficarra V., Novara G., Artibani W., Cestari A., Galfano A., Graefen M., Guazzoni G., Guillonneau B., Menon M., Montorsi F., Patel V., Rassweiler J., Van Poppel H. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur. Urol*. 2009;55:1037–1063.
5. Walz J., Burnett A.L., Costello A.J., Eastham J.A., Graefen M., Guillonneau B., Menon M., Montorsi F., Myers R.P., Rocco B., Villers A. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2010;57(2):179–192.
6. Takenaka A., Tewari A., Hara R., Leung R.A., Kurokawa K., Murakami G., Fujisawa M. Pelvic autonomic nerve mapping around the prostate by intraoperative electrical stimulation with simultaneous measurement of intracavernous and intraurethral pressure. *J Urol*. 2007;177:225.
7. Chung J.S., Kim W.T., Ham W.S., Yu H.S., Chae Y., Chung S.H., Choi Y.D. Comparison of oncological results, functional outcomes, and complications for transperitoneal versus extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy: a single surgeon's experience. *J Endourol*. 2011;25:787–792.
8. Koliakos N., Mottrie A., Buffi N., De Naeyer G., Willemsen P., Fonteyne E. Posterior and anterior fixation of the urethra during robotic prostatectomy improves early continence rates. *Scand J Urol Nephrol*. 2010;44:5–10.
9. Menon M., Muhletaler F., Campos M., Peabody J.O. Assessment of early continence after reconstruction of the periprostatic tissues in patients undergoing computer assisted (robotic) prostatectomy: results of a 2 group parallel randomized controlled trial. *J Urol*. 2008;180:1018–1023.
10. Xylinas E., Durand X., Ploussard G., Campeggi A., Allory Y., Vordos D., Hoznek A., Abbou C.C., de la Taille A., Salomon L. Evaluation of combined oncologic and functional outcomes after robotic-assisted laparoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: trifecta rate of achieving continence, potency and cancer control. *Urol Oncol*.

2013;31(1):99–103.

11. *Hu J.C., Gu X., Lipsitz S.R., Barry M.J., D'Amico A.V., Weinberg A.C., Keating N.L.* Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA*. 2009;302: 1557–1564.
12. *Rocco B., Matei D.V., Melegari S., Ospina J.C., Mazzoleni F., Errico G., Mastropasqua M., Santoro L., Detti S., de Cobelli O.* Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis. *BJU Int*. 2009;104:991–995.
13. *Di Pierro G.B., Baumeister P., Stucki P., Beatrice J., Danuser H., Mattei A.* A prospective trial comparing consecutive series of open retropubic and robot- assisted laparoscopic radical prostatectomy in a centre with a limited caseload. *Eur Urol*. 2011;59(1):1–6.
14. *Kim I.Y., Hwang E.A., Mmje C., Ercolani M., Lee D.H.* Impact of posterior urethral plate repair on continence following robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Yonsei Med J*. 2010; 51:427–431.
15. *Dubbelman Y.D., Dohle G.R., Schro "der F.H.* Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: a systematic

review of prognostic indicators for a successful outcome. *Eur Urol*. 2006;50:711–720.

Received 29.11.16

Accepted 22.12.16

Authors' information:

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, Moscow, Russia; e-mail: pushkardm@mail.ru

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

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

Kotenko D.V. – Senior Laboratory Assistant at the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; e-mail: Kotenko.D.V@mail.ru

A.I. Neimark¹, M.A. Tachalov², B.A. Neimark¹, D.V. Torbik¹, D. D. Arzamastsev³

X-RAY-GUIDED ENDOVASCULAR SURGERY IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AND PROSTATE CANCER

¹Department of Specialized Surgery in Urology, Traumatology and Ophthalmology (Head – Prof. A. I. Neimark), Altai State Medical University, Barnaul, Russia; ²Department of Urology, Clinical Hospital at Barnaul Railway Station of JSC «RZD», Barnaul, Russia; ³Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Altai Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia

Corresponding author: M.A. Tachalov – Urologist at the Department of Urology, Clinical Hospital at Barnaul Railway Station of JSC «RZD», Barnaul, Russia; e-mail: med7@mail.ru

Aim. To evaluate the efficacy and safety of superselective embolization and chemoembolization of the prostatic artery as an independent method of treating prostate cancer and BPH.

Materials and methods. From 2004 to 2015, 116 patients with BPH (mean age 73.2 ± 5.2 years) underwent prostatic artery embolization. Mean prostate volume ranged from 55 to 296 cc³. From 2011 to 2015, 37 patients with prostate cancer (mean age 72.3 ± 2.06 years) were treated with fluoroscopy-guided endovascular chemoembolization. All patients had confirmed PCa, of whom 7 had stage T2a and 30 stage T2c disease. PSA ranged from 0.8 to 17 ng/ml (mean 13.1 ± 3.9). Prostate volume ranged from 61 to 93 cc³ (mean 69.4 ± 9.3). The follow-up ranged from 8 to 42 months.

Results. Prostatic artery embolization in BPH patients resulted in a significant reduction in IPSS symptom score and increase in Qmax. The volume of prostate and nodular mass decreased on average by 53% and 47%, respectively, maximum by 82%. Chemoembolization was effective in 31 (83.7%) patients. An objective response was achieved in reducing the PSA level and prostate volume measured by TRUS, and improved urination. The median PSA at 6 months was 3.4 ± 0.02 ng/ml. In all patients, chemoembolization resulted in a marked reduction in the prostate volume. The greatest decrease in the prostate volume was observed at 6 months after treatment. Chemoembolization led to a marked improvement in the quality of urination confirmed by uroflowmetry and IPSS symptom scores. At 12 months, 16 patients with prostate cancer underwent the follow-up biopsy. In 12 cases pathology showed fibrosis and epithelial degeneration without signs of atypia and in 2 cases curative pathomorphosis was observed. Chemoembolization was well tolerated and did not cause any significant complications.

Conclusion. Embolization techniques for BPH and chemoembolization for localized PCa showed good effectiveness and safety in patients who had medical contraindications to traditional treatments.

Keywords: prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, superselective Fluoroscopy-guided endovascular embolization, chemoembolization, prostatic artery

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Neimark A.I., Tachalov M.A., Neimark B.A., Torbik D.V., Arzamastsev D.D. X-ray-guided endovascular surgery in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. Urologia. 2017;1:54–60 (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.1.54-60>

Introduction. Prostate cancer (PCa) and benign prostatic hyperplasia (BPH) are the most common urological diseases among elderly and older men [1–2]. A life expectancy less than ten years and severe comorbidities limit the use of traditional surgical management. Improving the quality of life of these patients remains a challenging issue of modern urology [3].

In recent years, there has been an increasing interest in endovascular interventions with minimally invasive technique, low surgical risk and no need for anesthesia [3].

Initially, endovascular embolization in urology practice was used for the management of life-threatening bleeding from the urinary bladder and prostate. Prostatic artery embolization has been used for years to control massive hemorrhage following prostatic surgery and due to progressive PCa [4].

For the first time, prostatic artery embolization for BPH was performed in 2004 at the Department of Diagnostic and Interventional Radiology of Altai Regional Clinical Hospital in Barnaul, Russia. The results of our study were first published in 2009 [5]. We treated 38 patients with BPH with severe comorbidities that were contraindications for transurethral resection or adenectomy. The treatment resulted in a 45 % reduction of prostate volume, improved

quality of urination and healing bladder cystostomy wounds in 4 patients. In subsequent studies of domestic and international researchers reported that using this method for BPH allows 80–93% of patients to achieve a more than 40% decrease in the prostate volume [6–11].

Main arterial supply to the prostate is provided by branches of the inferior vesical arteries, which is a branch of the internal iliac artery. Additional sources of blood supply are the branches of the middle rectal arteries, internal pudendal and obturator arteries (Fig. 1).

Modern equipment for radiological endovascular interventions affords super selective catheterization and various manipulations in the lumen of small vessels.

Superselective catheterization of small arteries provides the opportunity not only to embolize them but also to introduce medications directly into the tissue of the organ.

Chemoembolization (CHE) is an innovative method for treating malignant tumors of various locations, combining embolization of the artery supplying the tumor and the use of embolic agents containing an antitumor drug.

Embolization of arteries supplying an organ carrying a tumor results in tumor necrosis and slowing its growth [12–15]. The essence of the method is a marked

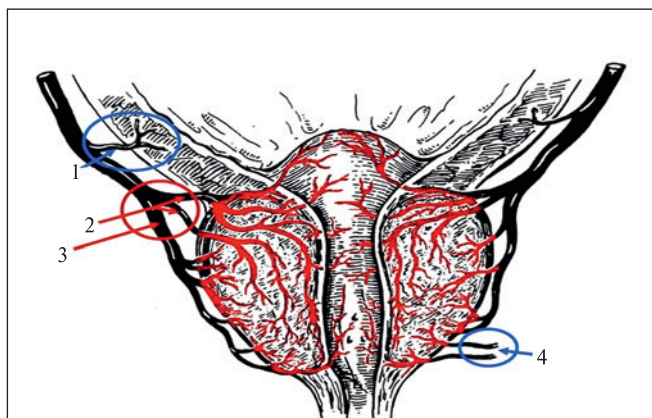


Fig. 1. Blood supply to the prostate

1 - inferior vesical artery; 2, 3 - urethral and capsular branches of the prostatic arteries; 4 - branches of the middle rectal arteries, internal pudendal and obturator arteries.



Fig.2. The angiographic catheter super-selectively placed into the prostatic branches of the left inferior vesical artery; the arrow shows the distal end of the catheter



Fig.3. Embolization of the prostatic arteries performed, the blood flow blocked; the arrow shows the distal end of the catheter.

reduction of the regional blood circulation in the tumor due to chemoembolization, which provides prolonged contact of the tumor with a high concentration of a chemotherapy drug. This causes an increased diffusion of the chemotherapy drug into the tissue resulting in a pronounced antitumor effect without increasing the total dose.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of superselective embolization and chemoembolization of the prostatic arteries as an independent method of treating prostate cancer and BPH.

Materials and methods. The treatment was conducted at the Department of Diagnostic and Interventional Radiology of Altai Regional Clinical Hospital.

From 2004 to 2015, 116 patients with BPH (mean age 73.2 ± 5.2 years) underwent prostatic artery embolization. Mean prostate volume ranged from 55 to 296 cc³. From 2011 to 2015, 37 patients with prostate cancer (mean age 72.3 ± 2.06 years) were treated with Fluoroscopy-guided endovascular chemoembolization. The patients had confirmed stage T2a (7 patients) and stage T2c (30 patients) PCa. PSA ranged from 0.8 to 17 ng/ml (mean 13.1 ± 3.9). Prostate volume ranged from 61 to 93 cc³ (mean 69.4 ± 9.3).

Before chemoembolization, eight patients received antiandrogen monotherapy; four underwent surgical castration. Twenty-four (66.6%) patients had lower urinary tract symptoms. Four patients had cystostomy catheters. The follow-up ranged from 8 to 42 months. All patients with BPH and PCa had co-morbidities that were contraindications to radical treatment.

The treatment results were assessed by changes in serum PSA level, transrectal ultrasound of the prostate, reduction of the prostate volume, ultrasound prostate tissue structure and vascularization, and uroflowmetry. The International Prostate Symptom Score (IPSS) questionnaire was used to assess LUTS severity. The follow-up assessments were conducted at 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months. Sixteen (43.2%) patients with prostate cancer underwent a control transrectal multifocal biopsy of the prostate.

Contraindications to X-ray guided endovascular interventions included:

- Intolerance to contrast media;
- Acute infectious-inflammatory diseases;
- Decompensated internal co-morbidities (cardiovascular disease, parenchymal organs);
- Decompensated endocrine co-morbidities;
- Arrhythmia regardless of cause;
- Severe bronchial asthma;
- History of myocardial infarction or acute cerebrovascular events within prior six months;
- Free-floating thrombi in the lower extremity deep veins;
- Severe and moderate anemia;
- Iliac artery stenosis or occlusion;
- Iliac artery anomalies that preclude endovascular access.

Prostatic artery embolization was carried out under local anesthesia by transfemoral access using the Seldinger technique. Super selective catheterization of the branches of the internal iliac artery was performed under fluoroscopic guidance (Fig. 2). Patients with BPH underwent prostatic artery embolization using a micro catheter technique for delivering EmboGold 100–300 or 300–500 microns microspheres (Biosphere Medical, France) to block the blood flow completely (Fig. 3). Patients with prostate cancer underwent superselective catheterization of the internal iliac arteries alternately on both sides followed by prostatic artery chemoembolization by delivering chemotherapy drug and polymer microspheres (Fig. 4). As a chemotherapeutic agent, we used Vero-Mitomycin at a dose of 20 mg. HepaSphere™ 300–500 μm microspheres

were used for delivery of the chemotherapeutic agent – this is the newest embolization material with high absorption properties.

Statistical analysis was done using the STATISTICA 10.0 and Microsoft Excel 2010 software. The normality of the distribution was tested by calculating their coefficients of asymmetry and kurtosis characterizing the shape of the distribution curve.

The values for asymmetry and kurtosis between -2 and +2 were considered normal.

Continuous variables are presented as $M \pm m$, where M is the sample mean and m is the standard error of the mean.

Student's t-test was used to compare variables of samples with normal distribution and equal sample variances. The difference between observed variances was tested using Fisher's F test. The paired Student's t-test was used To compare paired samples.

If the distribution of the data was not normal or variances were not equal, the nonparametric Mann-Whitney U-test (for independent samples) and the Wilcoxon T-test (for paired samples) were used.

The critical level of significance when testing of the statistical hypothesis was considered at $p < 0.05$. In all cases, two-tailed tests were used. When several groups were compared, Bonferroni correction was applied for multiple comparisons.

Results. In the early postoperative period, 63% of patients experienced the so-called post-embolization syndrome, manifested by moderate pain in the perineal region, painful urination and in a small percentage of cases, subfebrile temperature lasting for no more than one day. 37% of patients, however, did not report any discomfort in the postoperative period. The post-embolization syndrome was observed in patients who underwent endovascular intervention for both BPH and PCa.

To prevent and reduce the severity of the pain syndrome before the intervention and after the operation, patients were prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs in standard doses for seven days. There were no serious postoperative complications, except one patient who had ischemia of the glans penis, which was resolved with conservative therapy (Table 1).

At three months follow-up, a statistically significant reduction in IPSS symptom scores and the increase in Q_{max} were observed. This trend persisted during the entire follow-up, and at 24 months after embolization the effect was stable. The volume of prostate and nodular mass decreased on average by 53% and 47%, respectively, maximum by 82%.

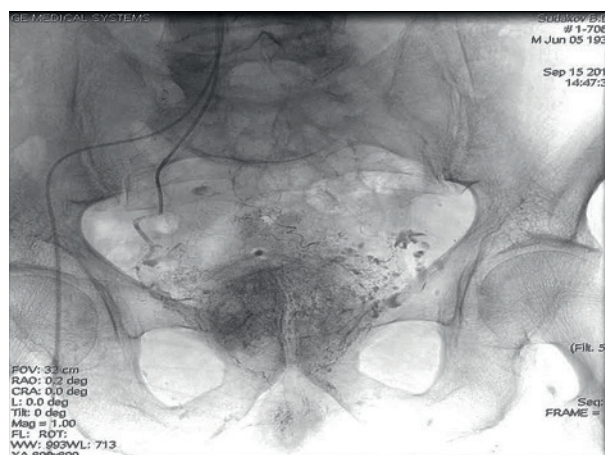


Fig. 4. Superselective chemoembolization performed on both sides. Accumulation of chemoembolizate in the prostate tissue.

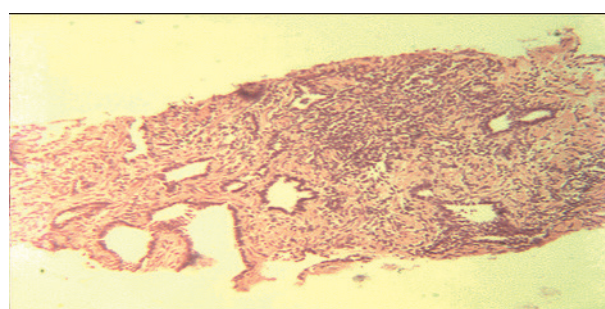


Fig. 5. Biopsy of the prostate: adenocarcinoma with Gleason grade 4.

A positive effect of chemoembolization was observed in 31 (83.7%) patients. An objective response was achieved in reducing the PSA level and prostate volume measured by TRUS, and improved urination. There was a significant ($p < 0.02$) decrease in PSA level during the whole follow-up. The most notable reduction in the prostate volume was observed at six months after treatment. The median PSA at 6 months was 3.4 ± 0.02 ng/ml (Table 2).

In all patients, chemoembolization resulted in a significant decrease in the prostate volume with the most significant reduction observed at six months after treatment.

Six months after chemoembolization, ultrasound showed signs of prostate tissue ischemia with fuzzy, uneven contours of the prostate, increased the heterogeneity

Results of the treatment of patients with BPH					Table 1
Parameters/follow-up time	At 3 months	At 6 months	At 12 months	At 24 months	
Residual urine volume (ml)	126,2 $\pm$ 0,018 ¹	122,0 $\pm$ 0,028 ¹	20,2 $\pm$ 0,0016 ²	28,2 $\pm$ 0,0014 ³	
IPSS symptom score	6,4 $\pm$ 0,056 ¹	4,8 $\pm$ 0,012 ¹	3,4 $\pm$ 0,012 ²	4,6 $\pm$ 0,021 ³	
PSA (total/free) (ng/ml)	1,5 $\pm$ 0,06 $\pm$ 0,0037 ¹	1,28 $\pm$ 1/0,0291 $\pm$ 0,0015 ¹	1,16 $\pm$ 2/0,012 $\pm$ 0,0021 ²	1,02 $\pm$ 3/0,022 $\pm$ 0,0015 ³	
Q_{max} (ml/sec)	14,8 $\pm$ 0,0053 ¹	15,5 $\pm$ 0,0028 ¹	16,0 $\pm$ 0,0012 ²	16,4 $\pm$ 0,0014 ³	
Prostate volume (cm ³)	63,4 $\pm$ 6,1 ¹	52,22 $\pm$ 4,32 ¹	53,68 $\pm$ 6,32 ²	55,17 $\pm$ 4,32 ³	
Nodule volume (cm ³)	42,9 $\pm$ 5,17 ¹	36,22 $\pm$ 4,32 ¹	36,16 $\pm$ 5,43 ²	37,18 $\pm$ 4,83 ³	

¹ - the result is statistically significant compared with the data before treatment - ($p > 0.01$), ² - the result is statistically significant compared with the data 3 months after surgery ($p < 0.01$), ³ - the result is not statistically significant compared with the data 12 months after treatment ($p > 0.01$).

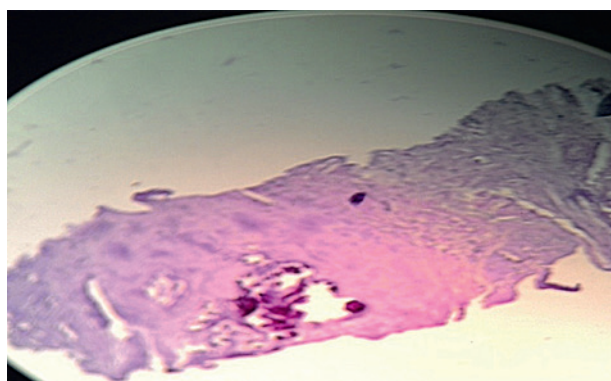


Fig. 6. Prostate biopsy 12 months after chemoembolization: fibrous tissue with isolated and grouped small prostatic glands with epithelial atrophy and without atypia; focal lymphoid infiltrates

of tissue structures due to areas with an increase in echogenicity. In all patients who had a positive effect after chemoembolization, no areas of hypervascularization in the prostate were identified.

After chemoembolization, there was an improvement in the quality of urination, as evidenced by uroflowmetry and IPSS symptom scores (*Table 3*).

All patients who had obstructive symptoms reported an improvement in urination. The maximum increase in Qmax and IPSS score was observed at six months after chemoembolization.

At 12 months, 16 patients with prostate cancer underwent the follow-up biopsy. In 12 cases histopathology showed fibrosis and epithelial degeneration without signs of atypia, and in two instances curative pathomorphosis was observed (*Fig. 5, 6*). In two specimens, small acinar adenocarcinoma was detected without clinical progression of the disease.

Overall one- and three-year survival were assessed using Kaplan–Meier curves. The probability of one-year cancer-specific survival in the chemoembolization group was 100%. The likelihood of a three-year cancer-specific survival in the chemoembolization group was 82% in (*Fig. 7*).

Discussion. The problem of choosing a treatment for BPH and PCa for patients who are not suitable for surgery is quite relevant.

Our accumulated experience of prostate artery embolization for BPH allows us to recommend this method as an option for patients who are not suitable for surgery or before transurethral resection for patients with a prostate volume greater than 80 cm³ [16].

The results of our study of patients with BPH are comparable to those published by domestic and international researchers [6, 8–10]. In 2014, Chinese researchers who compared the effectiveness of endovascular chemoembolization (n=57) and transurethral resection (n=57) in BPH patients. Overall technical success rates for TURP and embolization were 100% and 94.7%, respectively. Functional outcomes (IPSS symptom score, quality of life, maximum urinary flow, PSA level and prostate volume) were assessed at 1-, 3-, 6-, 12-, and 24-month follow-up. A significant (p=0.001) improvement compared with preoperative results was achieved in both groups. In the endovascular embolization group, the following adverse reactions were observed: acute urinary retention (25.9%), post-embolization syndrome (11.1%). The technical failure of arterial embolization occurred in 5.3% of cases [11].

In oncology practice, fluoroscopy guided interventions are used not only in combination with surgery, radiotherapy, and chemotherapy but also as an independent method. Such procedures are most often used in palliative care or symptomatic treatment.

The world literature is lacking sufficient coverage of chemoembolization in PCa. The only study mentioning chemoembolization and its efficacy in PCa is a Japanese paper published in 1990 that reported a more than 50% tumor size reduction in 54% of patients with PCa (n=41) [17].

Embolization and chemoembolization for BPH and PCa are relatively new and effective treatments, extending curative therapy to a category of patients who were previously denied radical treatment. The experience of fluoroscopy guided endovascular interventions in urology showed the effectiveness and safety of the treatment.

The emergence of the chemoembolization would be impossible without using the entire body of scientific and clinical research evidence accumulated over the centuries in the other fields of knowledge. In fact, chemoembolization in its modern form arose by the experience of intravascular research, interventional radiology, systemic chemotherapy, and embolotherapy.

Changes of the prostate volume and PSA level before and after treatment

Table 2

	Baseline	1 month	3 months	6 months	9 months	12 months	18 months	24 months	36 months
Prostate volume (cm ³)	69,4±2,3	55,6±2,1	43,5±1,6	37,1±1,2	38,1±1,2	41,9±1,2	40,1±1,1	40,1±1,0	40,8±1,2
PSA (ng/ml)	11,1±1,0	6,52±0,62	4,40±0,38	3,49±0,29	4,09±0,27	5,42±0,24	5,14±0,21	5,37±0,23	6,05±0,38

Note. The indicators before and after treatment are statistically significant after 1 month and throughout the follow-up (p<0,001).

Changes in maximum urinary flow rates and total IPSS scores

Table 3

	Baseline	6 months	12 months	24 months	36 months
IPSS (score)	13,68±0,81	5,12±0,12	4,02±0,1	5,48±0,14	6,64±0,14
Q _{max} (ml/sec)	12,2±0,3	16,4±0,4	19,8±0,4	16,2±0,8	16,4±0,12

Note. Differences in pre and post treatment results are statistically significant for the entire follow-up (p<0,001).

The popularity of chemoembolization is due to low invasiveness and low incidence of complications. However, to obtain the maximum effect from chemoembolization, it is necessary to take into account such parameters as the type of tumor, its origin, localization, the sensitivity of the affected tissue to the chemotherapeutic agent, and the type and amount of the embolic material to be loaded with a chemo drug.

Recent studies have demonstrated a good and lasting effect of prostatic artery embolization in the treatment of BPH. Advances in interventional surgery for BPH have led to the development of chemoembolization as a new method for treating prostate cancer. Superselective catheterization of prostatic arteries and the delivery of embolic material loaded with chemotherapeutic agents significantly reduce prostate blood circulation and results in the direct effect of chemotherapy on the tumor.

Chemoembolization and micro-catheters for superselective catheterization, if correctly applied, cause few complications and side effects. As a rule, they are associated with partial necrosis of the tumor and ischemic changes in neighboring organs, supplied by embolized arteries. In this case, the smaller the diameter of the particles used for embolization, the higher the number of complications. Postembolization syndrome, which includes lower abdominal pain, fever, and symptoms of intoxication, usually lasts no more than 2–3 days. Postoperatively, most of our patients noted pain in the lower abdomen and perineum of varying intensity, some of them had fever, nausea, and vomiting, which usually ceased within the first 24 hours with appropriate treatment. We did not observe infectious complications.

Further study of embolization and chemoembolization in the management of prostate cancer and BPH will improve the technique, clarify indications and contraindications to introduce them into practical public health widely.

Conclusion. The study findings show that prostatic artery embolization is an effective treatment for BPH significantly reducing the prostate volume and improving the quality of urination. It can be recommended as an independent treatment for patients who are not suitable for surgery or before transurethral resection for patients with a prostate volume greater than 80 cm³.

To date, chemoembolization is gaining acceptance in the management of tumors of various locations. That fact is due to its effectiveness because chemoembolization combines the mechanisms of regional chemotherapy and embolization of arteries supplying the tumor, which results in ischemia and necrosis of the affected tissue.

When used for the management of localized prostate cancer, the fluoroscopy-guided endovascular chemoembolization significantly reduces both the PSA level, and prostate volume, improves the functional results due to a significant increase in the maximum urinary flow rate and a decrease in the total of IPSS score. One - and three-year cancer-specific survival rates after application of this method was 100% and 82%, respectively. The study findings regarding the safety of embolization and chemoembolization did not reveal any significant side effects.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. The state of cancer care to the population of Russia in 2014. M. 2015;235 p.
2. Gorilovskii L.M., Zingerenko M.B. Benign prostatic hyperplasia. Lechashchii vrach. 2003;7:32–34.
3. Neimark A.I., Tachalov M.A., Neimark B.A., Arzamastsev D.D., Torbik D.V. Application of the superselective roentgen-endovascular

chemoembolization in the treatment of patients with localised prostate cancer: our first experience. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2015;1:42–46.

4. Jeong C.W., Park Y.H., Ku J.H., Kwak C., Kim H.H. Minimally invasive management of postoperative bleeding after radical prostatectomy: transarterial embolization. J Endourol. 2010;24(9):1529–1533.
5. Neimark A.I., Yakovets E.A., Yakovets Ya.V., Arzamastsev D.D. Evaluation effektivnosti endovascular embolization of arteries in BPH, using transrectal ultrasound Doppler. Andrology and Genital Surgery. Proceedings of the International Congress on Andrology. 2009;2:117 p.
6. Pisco J.M., Pinheiro L.C., Bilhim T., Duarte M., Mendes J.R., Oliveira A.G. Prostatic arterial embolization to treat benign prostatic hyperplasia. J Vasc. Interv. Radiol. 2011;22(1):11–19.
7. Yakovets E.A., Neimark A.I., Karpenko A.A., Yakovets Ya.V. Prostatic artery embolization in the treatment of patients with prostatic adenoma and high surgical risk. Andrologiya i genital'naya khirurgiya. 2010;1:38–43.
8. Kurbatov D.G., Dubskii S.A., Sitkin I.I., Lepetukhin A.E. X-ray guided endovascular occlusion of prostate arteries-alternative innovative method of treatment for patients with large prostates. Urologiya. 2013;2:35–41.
9. Carnevale F.C., da Motta-Leal-Filho J.M., Antunes A.A., Baroni R.H., Marcelino A.S., Cerri L.M., Yoshinaga E.M., Cerri G.G., Srougi M. Quality of life and symptoms relief support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. J Vasc Interv Radiol. 2013;24(4):535–542.
10. Pisco J.M., Rio Tinto H., Campos Pinheiro L., Bilhim T., Duarte M., Fernandes L., Pereira J., Oliveira A.G. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: results of short- and mid-term follow-up. Eur Radiol. 2013;23(9):2573–2574.
11. Gao Y.A., Huang Y., Zhang R., Yang Y.D., Zhang Q., Hou M., Wang Y. Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate—a prospective, randomized, and controlled clinical trial. Radiology. 2014;270(3):920–8. Doi: 10.1148/radiol.13122803. Epub 2013 Nov 13.
12. Bruix J., Llovet J.M., Castells A. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. Hepatology. 1998;27(6):578–579.
13. Di Stefano D.R., de Baere T., Denys A., Hakime A., Gorin G., Gillet M., Saric J., Trillaud H., Petit P., Bartoli J.M., Elias D., Delperio J.R. Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients. Radiology. 2005;234:625–630.
14. Hallisey M.J., Miller W., Sussman S.K. Angiographic embolization for the control of massive postpartum and gynecologic hemorrhage. Radiology. 1994;193:299–308.
15. Johansson M., Norback O., Gal G. Clinical outcome after endovascular coil embolization in elderly patients with subarachnoid hemorrhage. Neuroradiology. 2004;46:385–391.
16. Neimark A.I., Neimark B.A., Tachalov M.A., Arzamastsev D.D., Torbik D.V. Superselective prostatic artery embolization as a preparatory step before TURP in the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with large prostates. Urologiya. 2015;2:60–64.
17. Sato K, Kato T. Arterial chemoembolization using microencapsulated anticancer drugs. Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy. 1990;17(6):1105–1110.

Received 07.10.16
Accepted 22.12.16

Authors' information:

Neimark A.I. — Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of Specialized Surgery in Urology, Traumatology and Ophthalmology, ASMU of Minzdrav of Russia, Barnaul; e-mail: urologagmu@mail.ru

Tachalov M.A. — Urologist at the Department of Urology, Clinical Hospital at Barnaul Railway Station of JSC «RZD», Barnaul; e-mail: med7@mail.ru

Neimark B.A. — Dr.Med.Sci., Associate Professor, Professor at the Department of Specialized Surgery in Urology, Traumatology and Ophthalmology, ASMU of Minzdrav of Russia, Barnaul; e-mail: neimark.b@mail.ru

Torbik D.V. — PhD Student at the Department of Specialized Surgery in Urology, Traumatology and Ophthalmology, ASMU of Minzdrav of Russia, Barnaul; e-mail: Demid.Tor@yandex.ru

Arzamastsev D.D. — PhD, Head of Department of Diagnostic and Interventional Radiology №2, Altai Regional Clinical Hospital, Barnaul; e-mail: floyd-76@mail.ru

П. В. Глыбочко¹, С. Н. Алексеенко², Е. А. Губарева², Е. В. Кувед², А. А. Басов²,
А. С. Сотниченко², С. С. Джима³, И. С. Гуменюк², И. Х. Егиев², В. Н. Чечелян²,
Р. З. Накохов², О. М. Лясота³, Ю. В. Тетерин²

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ ПРОТОКОЛА ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗАЦИИ ПОЧКИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКОЙ КАЧЕСТВА БИОЛОГИЧЕСКОГО КАРКАСА

¹ ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва; Россия; ² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар; Россия; ³ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар; Россия

Автор для связи: Е. А. Губарева — к.м.н., заведующий лабораторией фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар; Россия; e-mail: g_lena82@list.ru

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — одна из самых актуальных проблем современной медицины. Существуют различные методы лечения ХПН, такие как программный и перитонеальный диализы и трансплантация почки. Последний является наиболее перспективным при конечной стадии заболевания. Однако нехватка донорских органов, сложность их доставки, трудность поиска иммунологически совместимых органов и пожизненное назначение иммуносупрессивной терапии способствовали развитию современной тканевой инженерии, приоритетным направлением которой оказалась разработка биоинженерных каркасов с последующим заселением их аутологичными клетками. Применение таких конструкций позволило бы решать как этические, так и иммунологические проблемы трансплантологии.

Целью данного экспериментального исследования стала разработка нового метода децеллюляризации почки на модели мелких лабораторных животных.

Материалы и методы: изучена морфологическая структура полученного бесклеточного матрикса, проведена количественная оценка остатков ДНК в полученном каркасе, предложен новый биофизический метод оценки качества получаемых матриц методом ЭПР-спектроскопии, а также проведены эксперименты по рецеллюляризации каркаса мезенхимальными мультипотентными стволовыми клетками для оценки цитотоксичности, сохранения клеточной жизнеспособности и метаболической активности.

Результаты: показано, что полученный децеллюляризованный матрикс почки сохраняет архитектуру нативной ткани при полном удалении клеточного материала, не обладает цитотоксическими свойствами, поддерживает адгезию и пролиферацию клеток.

Заключение: все вышесказанное позволяет рассматривать разработанный протокол децеллюляризации как перспективный способ получения тканеинженерных конструкций почки с возможностью клинического применения в обозримом будущем.

К л ю ч е в ы е с л о в а: регенеративная медицина, тканевая инженерия, каркас, децеллюляризация, тканеинженерная почка, рецеллюляризация, ЭПР-спектроскопия

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Глыбочко П.В., Алексеенко С.Н., Губарева Е.А., Кувед Е.В., Басов А.А., Сотниченко А.С., Джима С.С., Гуменюк И.С., Егиев И.Х., Чечелян В.Н., Накохов Р.З., Лясота О.М., Тетерин Ю.В. Экспериментальная разработка и обоснование протокола децеллюляризации почки с последующей комплексной оценкой качества биологического каркаса. Урология. 2017;2:05–12
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.2.05-12>*

Актуальность. Возрастающий уровень летальности и полиэтиологичность патологии делают лечение хронической почечной недостаточности (ХПН) одной из самых актуальных проблем современной медицины. Несмотря на то что трансплантация почки имеет более чем полувековую историю и на протяжении этого периода был накоплен колоссальный опыт, касающийся модернизации хирургической техники, консервации органов, совершенствования и оптимизации протоколов иммуносупрессии, а также послеоперационного ведения пациентов, «листы ожидания» на выпол-

нение оперативного вмешательства во всем мире неуклонно увеличиваются [1, 2]. Ключевой проблемой современной трансплантологии являются прогрессирующий дефицит донорских органов, сложность их доставки, трудность поиска иммунологически совместимых органов и пожизненное назначение иммуносупрессивной терапии [3–5]. Наличие вышеописанных трудностей требует решения, позволяющего устранять как этические, так и иммунологические проблемы трансплантологии, что способствовало развитию современной тканевой инженерии почки, приоритетным направле-

нием которой является разработка биоинженерных каркасов с последующим заселением их аутологичными клетками различных линий. На сегодняшний день в мире существует несколько лабораторий, занимающихся созданием тканеинженерных конструкций (ТИК) почки.

Так, E. Ross и соавт. [6] разработали несколько протоколов децеллюляризации почек крысы детергент-энзиматическим методом путем перфузии через почечную артерию комбинаций различных концентраций Triton X-100 (0,5; 3; 6 и 10 %) с 4%-ным дезоксихолатом натрия, а также 4%-ным SDS. Оба предложенных протокола позволили эффективно удалить клеточный материал, почки приобрели прозрачность при сохранении характерной архитектоники базальной мембраны. C. Liu и соавт. [7] получили бесклеточный матрикс почки крысы путем ретроградной перфузии почечных артерий растворами 1% SDS и 1% TritonX-100. Особенностью указанного протокола помимо изменения концентраций детергентов стало изменение скорости перфузии и общего времени воздействия децеллюляризирующих растворов до 64 ч. Отсутствие клеток на каркасе верифицировали рутинными гистологическими методами и анализом ультраструктурной архитектоники матрикса. P. Baptista и соавт. [8] разработали перфузионную систему для создания естественных 3D-каркасов с интактной сосудистой сетью не только для почки, но и для других паренхиматозных органов, например печени и поджелудочной железы. Сосуды нативной почки канюлировали, для перфузии использовали растворы TritonX-100 и гидроокись аммония в деионизированной воде. В результате проведенной децеллюляризации получен каркас почки с сохраненной сосудистой сетью; окрашивание гематоксилином и эозином, а также иммуногистохимическое окрашивание на содержание коллагена, ламинина и фибронектина подтвердили сохранность архитектоники нативного органа и содержание белков внеклеточного матрикса (ВКМ).

J. J. Song и соавт. [9] децеллюляризировали почку крысы путем введения через почечную артерию 1%-ного раствора SDS под контролем перфузионного давления. В результате эксперимента был получен ацеллюлярный матрикс, сохраняющий архитектуру нативной ткани и белки ВКМ. Указанный каркас заселяли эпителиальными и эндотелиальными клетками сначала статически, а затем перфузионно в биореакторе. После культивирования в условиях *in vitro* указанная конструкция была ортотопически пересажена крысе. По данным авторов, ТИК успешно функционировала без признаков кровотечения или тромбозов сосудистой сети трансплантата. Однако указанная конструкция все же имела ряд недостатков. Так, уровень гломерулярной фильтрации был ниже, чем в нативных почках, также снижалась фракционная реабсорбция электролитов, что свидетельствовало о функциональной незрелости тканеинженерной почки [9].

Таким образом, неспособность природных материалов полностью воспроизводить сложную структуру ВКМ привела к необходимости использовать децеллюляризированные каркасы нативных органов, полученных от доноров, либо матриксы, изго-

товленные из полимерных материалов и полностью воспроизводящие структуру нативного органа. Каркасы, полученные путем децеллюляризации, имеют большую биосовместимость и вызывают меньшую, чем синтетические полимеры, реакцию со стороны иммунной системы.

Применение объемных 3D-каркасов позволяет эффективно рецеллюляризовать матрикс различными типами клеток, а следовательно, получать почечную ткань, способную выполнять свои физиологические функции [10]. Однако даже функционирующие в условиях *in vitro* и *in vivo* каркасы не лишены недостатков, что оставляет пути для разработки более эффективных и одновременно щадящих способов децеллюляризации. Длительность протоколов, агрессивные детергенты, стремление получить бесклеточный матрикс, иногда в ущерб сохранности компонентов ВКМ, делают поиск оптимальных протоколов с комплексной оценкой качества каркасов весьма актуальным.

Целью исследования стала разработка нового протокола получения децеллюляризованного матрикса почки на модели мелкого лабораторного животного с последующей комплексной оценкой полученного каркаса.

Материалы и методы

Эксплантация почек и подготовка органов к децеллюляризации

Для разработки протоколов децеллюляризации почки использовано 15 крыс-самцов линии Wistar (Раппалово, Санкт-Петербург) массой 200 ± 50 г. Манипуляции на животных проводили на базе лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины Кубанского государственного медицинского университета в соответствии с Принципами ухода за лабораторными животными и Руководством по уходу и использованию лабораторных животных (США, 2001) после одобрения протокола исследования локальным этическим комитетом (протокол № 21/1). Животных содержали в виварии с обеспечением стандартных условий: 12-часовой световой день, свободный доступ к воде и пище, температурный режим $18-25^{\circ}\text{C}$.

За 1 ч до проведения хирургического вмешательства животным выполняли инъекцию гепарина в дозе 100 ЕД, эвтаназию осуществляли летальной дозой барбитуратов (150 мг/кг) интраперитонеально. Эксплантацию почки выполняли после срединной лапаротомии при послыном разделении тканей, при этом петли кишечника и брыжейку отводили в сторону с последующей ревизией боковых флангов и выведением почки и сосудистой ножки наружу. Иссечение сосудистой ножки осуществляли с участками аорты и задней полой вены до бифуркации. Выделение почки из жировой капсулы проводили в стерильных условиях с последующим промыванием раствором фосфатного буфера с добавлением 1%-ного пенициллина-стрептомицина. Почечную артерию выделяли с осторожностью, преимущественно тупым путем, канюлировали стерильным внутривенным катетером 24 G или 22 G («La-med Healthcare Pvt. Ltd», Индия) в зависимости от диаметра артерии и фиксировали в специализированном биореакторе («Harvard Apparatus», Массачусетс, США).

Децеллюляризация почки

Децеллюляризацию выполняли детергент-энзиматическим методом в авторской модификации протокола, предложенного J. J. Song и соавт. [9]. Общее время воздействия детергентов составило 22 ч. Процесс децеллюляризации начинали с антеградной перфузии через почечную артерию стерильного раствора фосфатного буфера с добавлением 1%-ного антибиотика-антимикотика в течение 30 мин. Далее последовательно выполняли перфузию деионизированной водой в течение 30 мин, 4%-ным раствором дезоксихолата натрия с добавлением 800 мкл ЭДТА 3 ч, промывали фосфатным буфером и воздействовали раствором бычьей панкреатической ДНКазы-I 2000 ЕД/мг в течение 1 ч. Цикл завершали промыванием фосфатным буфером в течение 12 ч. Следующий цикл децеллюляризации начинали с перфузии деионизированной водой (30 мин), продолжали 4%-ным раствором дезоксихолата натрия в течение 1,5 ч и воздействием раствора бычьей панкреатической ДНКазы-I также в течение 1,5 ч. Завершали децеллюляризацию перфузией через почечную артерию стерильного раствора фосфатного буфера.

Выделение и типирование мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток (ММСК)

Для выделения ММСК у 10 крыс-самцов линии Wistar (Раппалово, Санкт-Петербург) массой 200 ± 50 г после эвтаназии осуществляли забор бедренных и большеберцовых костей. В стерильных условиях метафизы костей отсекали, костный мозг путем многократных промываний раствором фосфатного буфера с 1%-ным содержанием антибиотика-антимикотика извлекали в стерильную пробирку. После центрифугирования осадок ресуспендировали в культуральной среде DMEM с добавлением 10%-ной фетальной бычьей сыворотки (FBS) и 1%-ного раствора пенициллина и стрептомицина (все – Gibco, Life Technologies, США). Посев культуры осуществляли на флаконы Corning (США) и инкубировали при 37°C с 5%-ным содержанием CO_2 . После первых 24 ч инкубации неприкрепившиеся клетки удаляли вместе с культуральной средой, далее смену среды проводили каждые 2 дня. Культивирование осуществляли до 3–4 пассажей с последующим типированием перед использованием в исследованиях цитотоксических свойств и жизнеспособности клеток на каркасах. Принадлежность клеток к ММСК верифицировали при индуцированной дифференцировке в три клеточные линии с помощью специализированных сред StemPro (Gibco, «Thermo Fisher Scientific Inc.», США) по протоколу производителя с последующей качественной детекцией [11]. После завершения индукции адипогенную дифференцировку выявляли с помощью красителя Oilred O, хондрогенную – при окрашивании сульфатированных гликозаминогликанов толуидиновым синим, минерализацию внеклеточного матрикса при остеогенной дифференцировке определяли при окрашивании ализариновым красным.

Оценка качества биологических каркасов почки

После завершения децеллюляризации проводили исследования, направленные на оценку качества биологических каркасов почки. Полученные образ-

цы фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине, дегидратировали и заключали в парафин по стандартной методике с использованием автоматического гистопроцессора Leica TP1020 и модульной установки Leica EG1150H (Германия). Парафиновые срезы толщиной 5 мкм, полученные при помощи ротационного микротомы Leica RM2235 (Германия), депарафинизировали и гидратировали с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином и флуорофором DAPI (4',6-диамидино-2-фенилиндола). Гистологическую картину оценивали при помощи микроскопа Olympus BX 51 (Япония).

Эффективность проведенной децеллюляризации оценивали при количественном определении содержания ДНК до и после воздействия децеллюляризирующих агентов на спектрофотометре NanoDrop ND-1000 («Thermo Fisher Scientific Inc.», США) с использованием набора реагентов («Dneasy Blood and Tissue Kit», Qiagen, Швеция) по стандартной методике фирмы-изготовителя.

Также для оценки эффективности децеллюляризации применяли биофизический метод оценки – ЭПР-спектроскопию. Измерение спектров ЭПР проводили на спектрометре JES FA 300 («JEOL», Япония) при температуре 24°C в X-диапазоне. Параметры измерения: сверхвысокочастотное излучение мощностью 1 мВт, частота микроволнового излучения – 9144 МГц, амплитуда высокочастотной модуляции – 0,1 мТл [12]. Образцы предварительно подвергали лиофилизации в сушилке ЛС-1000 («Проинтех», Россия), после чего взвешивали (весы «Ohaus», КНР, точность $\pm 0,01$ мг). Сигнал ЭПР у взвешенного образца измеряли в кварцевой ампуле (диаметр 5 мм), при этом масса навески в зоне резонатора составила 0,03 г [13]. Концентрацию парамагнитных центров в образцах определяли путем сравнения с сигналом стандартного образца (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил) оксидант, ТЕМПО), содержащего $6,4 \times 10^{-7}$ моль парамагнитных центров, интегральную интенсивность сигнала ЭПР в исследуемых образцах вычисляли путем двойного численного интегрирования.

Для оценки жизнеспособности клеток на каркасе и цитотоксических свойств полученного децеллюляризованного матрикса почки использовали метод статической рецеллюляризации с последующим выполнением ХТТ-теста и расчетом количественных показателей ЖСП и цитотоксического индекса [14] после измерения оптической плотности культуральной среды с ХТТ-реагентом. Для этого в 96-луночный планшет помещали образцы децеллюляризированной почки, добавляли суспензию клеток и культивировали в стандартных условиях в CO_2 -инкубаторе 24 ч перед выполнением ХТТ-теста. Для рецеллюляризации использовали ММСК 3-го пассажа в виде суспензии, клетки вводили однократно в общем объеме 30 тыс. на лунку в 200 мкл культуральной среды DMEM, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки и 1%-ный раствор антибиотика-антимикотика. Контролем служили ячейки с ММСК, культивируемыми без биологических каркасов. Рабочий раствор ХТТ готовили по протоколу производителя («Cell proliferation assay



Рис. 1. Почка крысы в биореакторе: нативная (слева) и почка в процессе децеллюляризации (справа)

ХТТ, Aphli Chem GmbH, Германия). Измерение оптической плотности проводили на многофункциональном ридере FilterMax F5 («Molecular Devices», США) в стандартных условиях на длине волны 450 нм по предустановленным протоколам фирмы-разработчика.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программного обеспечения Excel for Office. Полученные результаты выражали в виде средних значений (M) и ошибки среднего (m). При сравнении средних значений изучаемых групп процент возможной ошибки находили по таблице t -критерия Стьюдента для парных сравнений, выражаемый в виде значений достоверности различия « p », где $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты. После завершения процесса децеллюляризации макроскопически почки теряли интенсивный мясисто-красный цвет, характерный для нативного органа, и приобретали слегка опалесцирующий желтовато-белый оттенок, свойственный децеллюляризованным тканям (рис. 1), что согласуется с данными литературы [15–18]. При этом была сохранена трехмерная структура матрикса.

Окрашивание гематоксилином и эозином почки, децеллюляризованной по протоколу, проводимому при антеградной перфузии через почечную артерию растворов детергентноферментативным методом, выявило полное отсутствие клеточных элементов и ядер в кортикальном и медуллярном слоях при сохранной структуре ВКМ (рис. 2).

При окрашивании флуорофором DAPI в срезах нативной почки отмечено интенсивное свечение ядерных структур, а децеллюляризованной свечение полностью отсутствовало.

При количественном определении уровня ДНК в нативных и децеллюляризованных образцах почки установлено, что около 82,6% ядерного материала было удалено в процессе децеллюляризации ($930,7 \pm 107,9$ и $162,8 \pm 56,04$ нг/мг в нативной ткани и децеллюляризованной ткани соответственно, $p = 0,0037$; рис. 3).

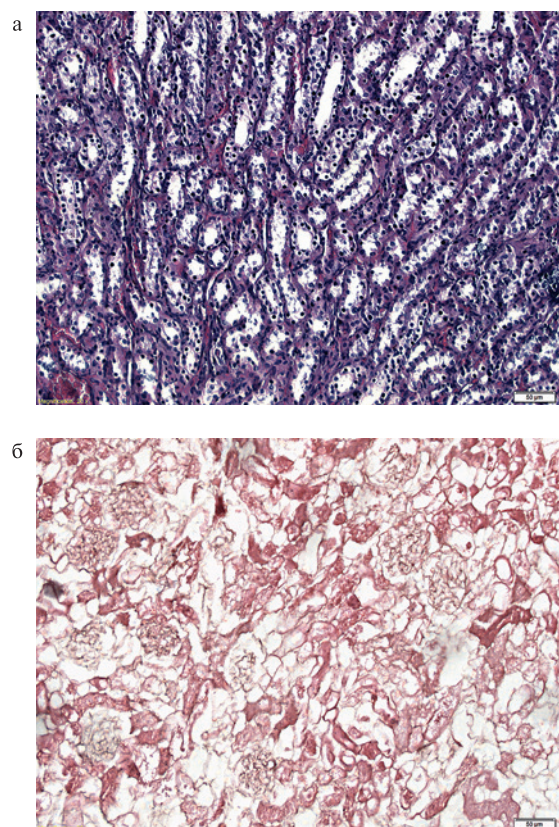


Рис. 2. Гистологическая характеристика матрикса нативной (а) и децеллюляризованной (б) почки крысы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 20$

Колориметрический анализ с использованием ХТТ-реактента показал наличие метаболической активности клеток, засеянных на каркас децеллюляризованной почки в статических условиях (засевание каркаса проводилось на 96-луночной планшете в течение 24 ч). Расчет жизнеспособности клеток на каркасе и цитотоксического индекса количественным методом подтвердил правильность данных, полученных при качественной оценке метаболической активности клеток. Так, цитотоксический индекс каркаса составил 16%, а жизнеспособность клеток, засеянных на децеллюляризованный мат-

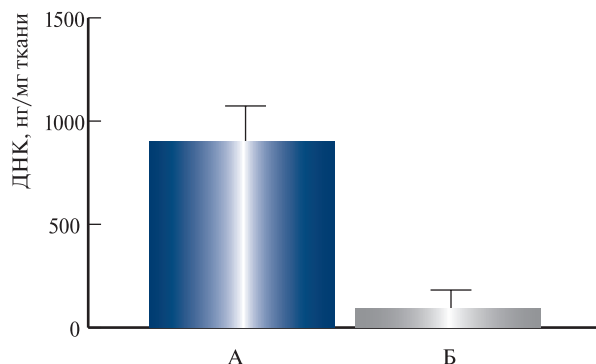
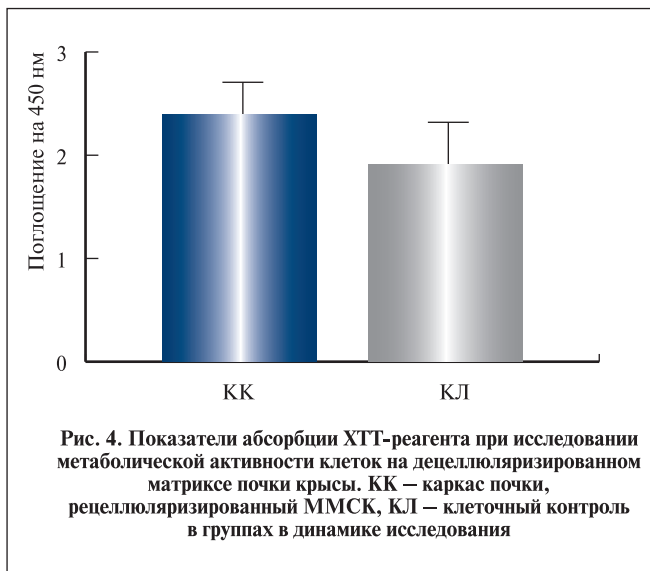


Рис. 3. Количественный анализ содержания ДНК в нативной и децеллюляризованной почке крысы. А — нативная почка, Б — почка после окончания децеллюляризации



риксы почки, — 116%, что свидетельствует о клеточной пролиферации. Статистически значимых различий между показателями оптической плотности клеток, культивированных на каркасе, и контрольных клеток не было ($p=0,0624$; рис. 4).

Одним из перспективных критериев оценки качества проводимой децеллюляризации может стать биофизический метод. Известно, что клеточный метаболизм в естественных условиях протекает с образованием свободных радикалов [19]. При этом в дыхательной цепи митохондрий одним из основных продуктов свободнорадикальной природы является семихиноновый радикал убихинона ($HQ\cdot$), по уровню которого можно судить о митохондриальной активности, поскольку парамагнитные частицы являются общими промежуточными продуктами всех окислительно-восстановительных реакций при физиологическом и патологическом метаболизме, что также является и одним из критериев, свидетельствующих о жизнеспособности клеток [20]. Одним из современных эффективных методов, позволяющих проводить изучение качественного и/или количественного содержания парамагнитных частиц как в целых живых тканях, так и в отдельных органоидах, является ЭПР-спектроскопия, которая дает возможность оценивать состояние свободнорадикальных процессов в сложных биологических системах, в том числе в митохондриях [20].

При анализе спектров ЭПР децеллюляризованной почки парамагнитные центры, соответствующие семихинонному радикалу убихинона ($HQ\cdot$), не выявлены, что подтверждается отсутствием сигнала с g -фактором в диапазоне от 2,005 до 2,007, который по интенсивности отличался бы от нуля. Полученные данные указывают на отсутствие системы переносчиков электронов, необходимых для функционирования живых клеток в децеллюляризованной почке [21], что подтверждало отсутствие жизнеспособных клеток в соответствующих органах после выполнения протокола децеллюляризации.

В лиофилизированной ткани нативной почки с помощью метода ЭПР-спектроскопии были выявлены парамагнитные центры (g -фактор в диапазоне от 2,005 до 2,007), которые соответствовали

семихинонному радикалу убихинона, при этом их концентрация в образцах варьировалась от $7,65 \times 10^{-8}$ до $2,47 \times 10^{-7}$ моль/г лиофилизированной ткани, что свидетельствует о наличии живых клеточных элементов в изученном образце. При изучении спектров ЭПР нативной почки концентрация парамагнитных центров с g -фактором 2,005 составила $9,79 \times 10^{-8}$ моль/г лиофилизированной ткани, что подтвердило наличие свободнорадикальных процессов в митохондриях клеток нативной ткани.

Полученные результаты позволяют рассматривать метод ЭПР-спектроскопии как один из возможных способов оценки жизнеспособности клеточных структур в нативных и децеллюляризованных тканях почки, так как отсутствие сигнала ЭПР с g -фактором в диапазоне от 2,005 до 2,007 указывает на отсутствие живых клеток в изучаемом образце, что имеет практическое значение для определения завершенности этапа подготовки биоматрикса, оцениваемого по степени разрушения клеточных структур в ткани.

Обсуждение. Создание искусственного органа, полностью заменяющего донорскую почку, помогло бы спасти жизнь многим больным. Сейчас пациенты, ожидающие трансплантации, вынуждены постоянно проходить процедуру диализа, что существенно ухудшает их качество жизни. Значительный рост патологии почек в последнее время требует разработки новых методов лечения, в том числе с активным привлечением клеточной терапии и тканевой инженерии [22]. Так, была разработана конструкция биологической почечной мембраны, состоящей из монослоя клеток, культивированных на полимерной синтетической мембране, с сохранением условий для ионного транспорта [22, 23]. Однако необходимы дальнейшие исследования для улучшения функционирования клеточного монослоя на поверхности мембраны и улучшения протоколов культивирования эпителиальных клеток почечных канальцев на синтетической мембране. Аппараты биоискусственной почки, как и ранее созданные аппараты искусственной почки для проведения гемодиализа и/или перитонеального диализа, не в полной мере способны воссоздать комплексную пространственную структуру нативного органа и его клеточный состав. Например, в существующих аппаратах искусственной почки используются полупроницаемые мембраны для моделирования процесса функционирования почечных клубочков, но при этом не происходит замещения транспортных, метаболических и эндокринных функций, выполняемых только клетками канальцевого эпителия [23].

Использование аллогенных клеток канальцевого почечного эпителия в экстракорпоральных мембранных устройствах позволило значительно улучшить клинические исходы у пациентов без ухудшения качества жизни [23]. Это привело к созданию конструкции биоискусственной системы почечного эпителия, представляющего собой биореактор, в котором аллогенные клетки почечного эпителия засеяны на пористые карбоновые диски с подложкой из поликарбоната. Жизнеспособность клеток поддерживается путем перфузии культуральной среды через диски, что позволяет клеткам в определенной

степени реализовывать метаболические и эндокринные функции канальцевого эпителия [24].

Однако указанные устройства используются исключительно экстракорпорально. Это заставляет искать возможности создания биологических каркасов почки, которые будут не только обладать компактностью и возможностью длительного использования, но и способствовать прикреплению, росту и пролиферации различных клеточных линий для как можно более полноценного воспроизведения структурных и функциональных свойств нативной почки *in vivo*. В настоящее время ведется активный поиск биосовместимых материалов, способных обеспечивать механическую стабильность на уровне целого органа и не препятствовать дальнейшему росту клеток на биоискусственном каркасе. Децеллюляризация — процесс, направленный на удаление клеток с сохранением компонентов ВКМ и трехмерной структуры органа или ткани. По данным литературы, ВКМ обладает свойствами поддерживать клеточную адгезию, регулировать миграцию, рост, дифференцировку клеток, апоптоз, модулировать действие цитокинов и факторов роста, активировать межклеточное взаимодействие. Следовательно, для создания полноценной ТИК органа или ткани необходимо получение качественного биологического каркаса. Известны работы ученых по созданию децеллюляризованного матрикса почки с использованием протоколов, совмещающих различные типы и концентрации детергентов и энзимов, изменение последовательности и скорости перфузии растворов, длительности воздействия и т.д. [6–9]. Несмотря на успехи в этой области, полученные матриксы не были комплексно оценены и при проведении рецеллюляризации, хотя и давали кратковременные эффекты воспроизведения функции фильтрации, реабсорбции и секреции, функционально значительно отличались от нативной почки. Кроме того, ключевым аспектом является правильный подбор клеточной линии для рецеллюляризации матрикса. Так, например, в работе J. J. Song и соавт. процедура получения ацеллюлярного каркаса почки проводилась путем перфузии 1%-ного раствора SDS с последующей рецеллюляризацией дифференцированными эпителиальными и эндотелиальными клетками. Авторы статьи предлагают заменить используемый детергент на 4%-ный раствор дезоксихолата натрия, являющийся децеллюляризирующим агентом более щадящего действия, а также сократить продолжительность экспозиции, что способствует сохранению структурной целостности ВКМ. ММСК в работе использованы для проведения тестирования на цитотоксичность каркаса, однако полноценно функционирующий тканеинженерный орган не может быть рецеллюляризован с использованием только одной клеточной культуры. Более того, эндотелиальные и эпителиальные клетки также не справляются с этой задачей, в результате чего не обеспечивается полноценная функционально полноценная клубочковая фильтрация и реабсорбция [9]. Поиск оптимальных протоколов получения биологических каркасов почки и клеточных линий для рецеллюляризации остается актуальным вопросом тканевой инженерии.

Заключение. Разработка ТИК почки считается весьма перспективным направлением регенеративной медицины для решения ключевых проблем трансплантологии и осложнений проведения экстракорпоральной детоксикации.

Авторами статьи предложен модифицированный протокол децеллюляризации почки крысы с последующей комплексной оценкой морфологических изменений структуры полученного каркаса в результате обработки, количественным определением содержания остаточной ДНК и ЭПР-спектроскопией для регистрации биофизических параметров до и после воздействия детергентов и ферментов. Указанные параметры позволили оценить эффективность и качество проведенной децеллюляризации. Цитотоксические свойства каркаса и метаболическую активность клеток при рецеллюляризации оценивали количественно колориметрическим тестом с использованием ХТТ-реагента и последующим расчетом индексов жизнеспособности и цитотоксичности.

Разработанные критерии для оценки качества децеллюляризованных матриксов учитывают комплексный подход, направленный не только на уничтожение клеток, способных вызывать иммунную реакцию отторжения, но и на обеспечение сохранности структуры ткани, отсутствие токсичности, возможность восстановления биомеханических характеристик. Полученный каркас почки не нарушает клеточной адгезии, способствует пролиферации клеток и потенциально способен воссоздать трехмерную структуру нативного органа. Биологические каркасы зарекомендовали себя как надежные нетоксичные матриксы, воспроизводящие архитектуру нативной ткани с сохраненными компонентами внеклеточного матрикса и развитой сосудистой сетью, поддерживающие адгезию, рост и пролиферацию клеток после рецеллюляризации.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 28.01.2015. Ч. 1, раздел 1) «Разработка экспериментальных образцов тканеинженерных конструкций на основе децеллюляризованных матриксов для применения в регенеративной медицине» и комплексной НИР «Клеточные механизмы регенерации интраторакальных органов и тканей. Разработка тканеинженерных конструкций с использованием биологических и синтетических каркасов».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. DeMattos A.M., Olyaei A.J., Prather J.C., Golconda M.S., Barry J.M., Norman D.J. Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. *Kidney Int.* 2005;67(2):714–720.
2. Abecassis M., Bartlett S.T., Collins A.J., Davis C.L., Delmonico F.L., Friedewald J.J., Hays R., Howard A., Jones E., Leichtman A.B., Merion R.M., Metzger R.A., Pradel F., Schweitzer E.J., Velez R.L., Gaston R.S. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI) conference. *Clin J Am Soc Nephrol. American Society of Nephrology.* 2008;3(2):471–480.

3. Delmonico F.L., Dew M.A. Living donor kidney transplantation in a global environment. *Kidney Int.* 2007;71(7):608–614.
4. Manauis M.N., Pilar K.A., Lesaca R., de Belen Uriarte R., Danguilan R., Ona E. A National Program for Nondirected Kidney Donation From Living Unrelated Donors: The Philippine Experience. *Transplant Proc.* 2008;40(7):2100–2103.
5. Fuchs J.R., Nasseri B.A., Vacanti J.P. Tissue engineering: a 21st century solution to surgical reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(2):577–591.
6. Ross E.A., Williams M.J., Hamazaki T., Terada N., Clapp W.L., Adin C., Ellison G.W., Jorgensen M., Batich C.D. Embryonic stem cells proliferate and differentiate when seeded into kidney scaffolds. *J Am Soc Nephrol. American Society of Nephrology.* 2009;20(11):2338–2347.
7. Liu C., Liu S., Xu A., Kang Y., Zheng S., Li H. Preparation of whole-kidney acellular matrix in rats by perfusion. *J South Med Univ.* 2009;29(5):979–982.
8. Baptista P.M., Orlando G., Mirmalek-Sani S.H., Siddiqui M., Atala A., Soker S. Whole organ decellularization – a tool for bioscaffold fabrication and organ bioengineering. In: 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE. 2009;6526–6529 p.
9. Song J.J., Guyette J.P., Gilpin S.E., Gonzalez G., Vacanti J.P., Ott H.C. Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney. *Nat Med. Nature Research.* 2013;19(5):646–651.
10. Fisher J.P., Mikos A.G., Bronzino J.D., Peterson D.R. Tissue engineering : principles and practices. CRC Press. 2013.
11. Kuevda E.V., Gubareva E.A., Sotnichenko A.S., Gumenyuk I.S., Gilevich I.V., Polyakov I.S. et al. Experience of Perfusion Recellularization of Biological Lung Scaffold in Rats. *Russ J Transplantology Artif Organs* [Internet]. 2016;18(1):38–44. Available from: <http://journal.transpl.ru/vtio/article/view/617>.
12. Gubareva E.A., Sjöqvist S., Gilevich I.V., Sotnichenko A.S., Kuevda E.V., Lim M.L., Feliu N., Lemon G., Danilenko K.A., Nakokhov R.Z., Gumenyuk I.S., Grigoriev T.E., Krashennnikov S.V., Pokhotko A.G., Basov A.A., Dzhimak S.S., Gustafsson Y., Bautista G., Beltrán Rodríguez A., Pokrovsky V.M., Jungebluth P., Chvalun S.N., Holterman M.J., Taylor D.A., Macchiarini P. Orthotopic transplantation of a tissue engineered diaphragm in rats. *Biomaterials.* Elsevier. 2016;77:320–335.
13. Basov A.A., Bykov I.M., Baryshev M.G., Dzhimak S.S., Bykov M.I. Determination of deuterium concentration in foods and influence of water with modified isotopic composition on oxidation parameters and heavy hydrogen isotopes content in experimental animals, *Vopr. VoprPitan.* 2014;83(5):43–50.
14. Bagaeva V.V., Popova V.M., Pashkova G.S., Isadzhanyan K.E., Nikitin V.V., Zhilenkov E.L. The study the efficacy and safety of antimicrobial agents. *Res Pract Med J.* 2015;2(3):35.
15. Badylak S.F., Taylor D., Uygun K. Whole-organ tissue engineering: decellularization and recellularization of three-dimensional matrix scaffolds. *Annu Rev Biomed Eng. Annual Reviews.* 2011;13:27–53.
16. Wainwright J.M., Czajka C.A., Patel U.B., Freytes D.O., Tobita K., Gilbert T.W., Badylak S.F. Preparation of cardiac extracellular matrix from an intact porcine heart. *Tissue Eng Part C Methods.* 2010;16(3):525–532.
17. Sellaro T.L., Ravindra A.K., Stolz D.B., Badylak S.F. Maintenance of hepatic sinusoidal endothelial cell phenotype in vitro using organ-specific extracellular matrix scaffolds. *Tissue Eng.* 2007;13(9):2301–2310.
18. Conrad C., Niess H., Huss R., Huber S., von Luetichau I., Nelson P.J., Ott H.C., Jauch K.W., Bruns C.J. Multipotent mesenchymal stem cells acquire a lymphendothelial phenotype and enhance lymphatic regeneration in vivo. *Circulation.* 2009;119(2):281–289.
19. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature.* Nature Publishing Group. 2000;408(6809):239–247.
20. Svistunenko D.A., Davies N., Brealey D., Singer M., Cooper C.E. Mitochondrial dysfunction in patients with severe sepsis: An EPR interrogation of individual respiratory chain components. *BiochimBiophysActa – Bioenerg.* 2006;1757(4):262–272.
21. Gubareva E.A., Kuevda E.V., Dzhimak S.S., Basov A.A., Sotnichenko A.S., Bolotin S.N., Gilevich I.V., Gumenyuk I.S., Macchiarini P. EPR spectroscopy solutions for assessment of decellularization of intrathoracic organs and tissues. *Dokl Biochem Biophys.* 2016;467(1):113–116.
22. Hulshof F., Schophuizen C., Mihajlovic M., van Blitterswijk C., Masereeuw R., de Boer J., Stamatialis D. New insights into the effects of biomaterial chemistry and topography on the morphology of kidney epithelial cells. *J Tissue Eng Regen Med.* 2016. doi: 10.1002/term.2206.
23. Johnston K.A., Westover A.J., Rojas-Pena A., Buffington D.A., Pino C.J., Smith P.L., Humes H.D. Development of a wearable bioartificial kidney using the Bioartificial Renal Epithelial Cell System (BRECS). *J Tissue Eng Regen Med.* 2016. DOI: 10.1002/term.2206.
24. Buffington D.A., Pino C.J., Chen L., Westover A.J., Hageman G., Humes H.D. Bioartificial Renal Epithelial Cell System (BRECS): a compact, cryopreservable extracorporeal renal replacement device. *Cell Med.* 2012;4:33–43.

Поступила 17.11.16
Принята в печать 22.12.16

Сведения об авторах:

Глыбочко П.В. — академик РАН, д.м.н., профессор, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия; e-mail: rektorat@mma.ru

Алексеев С.Н. — д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия; e-mail: corp@ksma.ru

Губарева Е.А. — к.м.н., зав. лабораторией фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия; e-mail: g_lena82@list.ru

Киевда Е.В. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия; e-mail: elenakuevda@yandex.ru

Басов А.А. — д.м.н., профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия; e-mail: son_sunytch79@mail.ru

Сотниченко А.С. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия; e-mail: alex24.88@mail.ru

Гуменюк И.С. — научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия; e-mail: meklon@gmail.com

Егиев И.Х. — студент 5-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия; e-mail: ivan.egiev@mail.ru

Чечелян В.Н. — студент 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия; e-mail: valera.chechelian2013@yandex.ru

Накохов Р.З. — младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия; e-mail: nrz00009@gmail.com

Тетерин Ю.В. — студент 3-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия; e-mail: valera.chechelian2013@yandex.ru

Джимак С.С. — к.б.н., доцент кафедры радиофизики и нанотехнологий ФГБОУ ВО КубГУ, Краснодар, Россия; e-mail: jimack@mail.ru

Лясота О.М. — аспирант кафедры радиофизики и нанотехнологий ФГБОУ ВО КубГУ, Краснодар, Россия; e-mail: arcybasheva@mail.ru

М. И. Коган¹, Ю. Л. Набока¹, С. К. Беджанян¹, Е. В. Митусова¹, И. А. Гудима¹,
П. П. Моргун², Л. И. Васильева¹

ИНФОРМАТИВНО ЛИ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПУЗЫРНОЙ МОЧИ ПРИ ОСТРОМ ОБСТРУКТИВНОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ?

¹ ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

² урологическое отделение МБУЗ ГБСМП, Ростов-на-Дону, Россия

Автор для связи: М. И. Коган — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail:dept_kogan@mail.ru

Проблема этиологии и патогенеза острого обструктивного пиелонефрита (ООП) остается одной из актуальных вопросов современной урологии. Этиологическими агентами пиелонефрита могут быть как грамотрицательные, так и грамположительные условно-патогенные бактерии, большинство из которых принадлежит к нормальной микрофлоре человека. Общеизвестный порядок диагностики предусматривает бактериологическое исследование не лоханочной, а пузырной мочи, полученной уретральным катетером или средней порции мочи, выпущенной пациентом самостоятельно. В связи с чем целью нашего исследования стало сравнение микробиоты пузырной и лоханочной мочи при ООП.

*Материалы и методы. Были обследованы 72 последовательно отобранных больных (12 мужчин и 60 женщин) с ООП, возникшим в связи с камнями мочеочника. Средний возраст больных составил 53,7±0,5 года. Всем пациентам выполнялось бактериологическое исследование пузырной мочи, полученной уретральным катетером и лоханочной мочи, после ликвидации калькулезной обструкции мочеочника. Дренирование мочи у 64 больных осуществляли j-j стентом и у 8 — путем ЧПНС. Антибиотик с профилактической целью назначался рутинно. Бактериологическое исследование мочи проводили при использовании расширенного набора (9–10) питательных сред. Эмпирическую антибиотикотерапию начинали исключительно после восстановления оттока мочи из почки и продолжали в течение 5–6 сут до получения результатов бактериологических исследований мочи. Результаты. Анализ уровней бактериурии энтеробактерий, грампозитивной флоры и НАБ в двух образцах мочи показал их достоверное сходство ($p>0,05$). Следует отметить широкие диапазоны бактериурии — от 10^1 до 10^6 КОЕ/мл у большинства микроорганизмов, за исключением *Proteus spp.*, *S. aureus*. В пузырной моче частота бактериурии $\geq 10^4$ КОЕ/мл для *E. coli*, *Klebsiella spp.* и *Proteus spp.* равна 90,9%; 72,7 и 100,0% соответственно, а для остальных таксонов доминирующими оказались уровни бактериурии $\leq 10^3$ КОЕ/мл. В лоханочной моче частота бактериурии $\geq 10^4$ КОЕ/мл для *E. coli*, *Klebsiella spp.* и *Proteus spp.* определена в 71,8%; 40,0 и 66,7% случаев соответственно. Другие же уропатогены обнаружены в лоханочной моче преимущественно в концентрации $\leq 10^3$ КОЕ/мл, однако только тип *Corynebacterium spp.* в лоханочной моче достоверно ($p=0,023$) отличался от пузырной мочи. Достоверных различий между микробиотой пузырной и лоханочной мочи от длительности течения ООП нами не выявлено, за исключением более высокой частоты присутствия в пузырной моче *Corynebacterium spp.**

К л ю ч е в ы е с л о в а: осложненные инфекции верхних мочевыводящих путей, бактериологическое исследование мочи, микробиота мочи, стентирование, чрескожная пункционная нефростомия

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Коган М.И., Набока Ю.Л., Беджанян С.К., Митусова Е.В., Гудима И.А., Моргун П.П., Васильева Л.И. Информативно ли бактериологическое исследование пузырной мочи при остром обструктивном пиелонефрите? Урология. 2017;3:10–15
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.3.10-15>

Введение. Осложненные инфекции верхних мочевыводящих путей (ОИВМП) являются частым и проблемным состоянием в практике уролога [1–3]. При этом оценка состояния ВМП, направленная на определение их проходимости, приобретает крайнее значение для лечения [4, 5]. Выявление обструкции диктует необходимость дренирования мочевых путей проксимальнее уровня обструкции [6, 7]. Представляется очевидным проводить бактериологическое исследование мочи, получаемой из лоханки при стентировании или путем чрескожной

пункционной нефростомии (ЧПНС), с тем чтобы распознать уропатоген, послуживший этиологическим фактором острого воспалительного повреждения почки [8]. Однако логика такого рассуждения упирается в общепризнанный порядок диагностики, предусматривающий бактериологическое исследование не лоханочной, а пузырной мочи, полученной уретральным катетером, или средней порции мочи, выпущенной пациентом самостоятельно [9, 10]. В этом порядке важно и то, что забор пузырной мочи следует производить до дренирования верх-

них мочевыводящих путей [11, 12]. В связи с этим напрашивается вопрос о сравнимости микробиоты пузырной и лоханочной мочи при остром обструктивном пиелонефрите (ООП) и, соответственно, о надежности культурального исследования пузырной мочи в плане выявления каузативного уропатогена в каждом отдельном случае ООП [13, 14].

Целью исследования стало сравнение микробиоты пузырной и лоханочной мочи при ООП.

Материалы и методы. После получения одобрения локального независимого этического комитета университета (№ 20/12 от 20.12.2012) и добровольного согласия пациентов в 2012–2015 гг. было проведено обследование 72 последовательно отобранных пациентов с ООП (12 мужчин и 60 женщин), возникшим в связи с камнями мочеточника. В прошлом пациенты не имели мочекаменной болезни и ИВМП.

Согласно протоколу обследования, всем пациентам выполнено бактериологическое исследование пузырной мочи, полученной уретральным катетером, и лоханочной мочи — после ликвидации калькулезной обструкции мочеточника в ближайшие 3–6 ч после госпитализации. Дренизацию мочи 64 больным осуществляли j-j стентом, 8 — путем ЧПНС под рентгеновским или ультразвуковым контролем с локальной анестезией. Антибиотик с профилактической целью назначался рутинно. Бактериологическое исследование мочи проводили с использованием расширенного набора (9–10) питательных сред для идентификации широкого спектра аэробных и неклостридиальных анаэробных бактерий (НАБ). Эмпирическую антибиотикотерапию начинали исключительно после восстановления оттока мочи из почки и продолжали в течение 5–6 сут до получения результатов бактериологического исследования мочи.

Статистические расчеты выполняли в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Различия анализировали на основе оценок частот встречаемости и концентраций. Для анализа сходства использовали метод Варда (расстояние

Брея-Кёртиса) [15]. Сравнение зависимых групп по средним значениям проводили с помощью критерия Вилкоксона для связанных выборок, по частотам — с помощью критерия Мак-Немара. При сравнении несвязанных групп использовали критерий Манна-Уитни и точный тест Фишера для средних и частота соответственно.

Результаты. Демографические данные о когорте обследованных пациентов представлены в *табл. 1*.

Средний возраст больных составил $53,7 \pm 0,5$ года, мужчин — $58,6 \pm 0,5$, женщин — $52,8 \pm 0,5$ года. Через 1–2 сут от появления клинической картины ООП были госпитализированы 35 (48,6%) человек, на 3–4-е сутки — 28 (38,9%), на 5-е сутки и позднее — 9 (12,5%). Предпочтение при дренировании верхних мочевыводящих путей отдавали стентированию мочеточника и только при невозможности его осуществить производили ЧПНС (см. *табл. 1*). У 4 пациентов при дренировании возникла лоханочная макрогематурия, в связи с чем бактериологическое исследование лоханочной мочи у них не проводили.

Во всех 72 случаях ООП как в пузырной, так и в лоханочной моче выделены культуры микроорганизмов, т.е. стерильной мочи при ООП не выявлено ни в одном наблюдении (*табл. 2*).

Уропатогены семейства *Enterobacteriaceae* в пузырной и лоханочной моче обнаружены с равной частотой — в 81,3 и 80,3% случаев соответственно ($p > 0,05$). Также не зафиксировано различий ($p > 0,05$) в выявляемости каждого из представителей этого семейства. Спектр грампозитивных микроорганизмов также оказался практически одинаковым в двух образцах мочи ($p > 0,05$). Та же закономерность отмечена и для доминирующих в моче анаэробов ($p > 0,05$). Единственное статистически значимое различие коснулось *Corynebacterium* spp., которые чаще ($p < 0,05$) выявлялись в пузырной моче.

Анализ уровней бактериурии энтеробактерий, грампозитивной флоры и НАБ в двух образцах мочи демонстрировал их сопоставимость ($p > 0,05$). Вместе с тем следует отметить широкие диапазоны бактери-

Характеристика пациентов

Т а б л и ц а 1

Показатель	Количество пациентов, %	
Возраст, годы	<20	5,6
	21–30	13,9
	31–40	5,6
	41–50	11,1
	51–60	25,0
	61–70	19,4
	>70	19,4
Пол	Женский	83,3
	Мужской	16,7
Сторонность ООП	Левая	52,8
	Правая	47,2
Уровень обструкции мочеточника	Верхняя треть	38,9
	Средняя треть	16,7
	Нижняя треть	44,4
Варианты дренирования	Стентирование	88,9
	ЧПНС	11,1

Т а б л и ц а 2

Микробиота пузырной и лоханочной мочи (полученной у пациентов со стентированием мочеточника)

Микроорганизмы	Частота обнаружения, %		Пределы колебаний, КОЕ/мл	
	П (n=64)	Л (n=61)	П (n=64)	Л (n=61)
Enterobacteriaceae:	81,3	80,3	10 ² –10 ⁸	10 ¹ –10 ⁷
<i>E. coli</i>	53,1	52,5	10 ² –10 ⁸	10 ² –10 ⁷
<i>Klebsiella</i> spp.	18,8	19,7	10 ² –10 ⁷	10 ¹ –10 ⁶
<i>Proteus</i> spp.	9,4	9,8	10 ⁴ –10 ⁵	10 ³ –10 ⁵
Gram-positive patterns:	64,1	52,5	10 ¹ –10 ⁶	10 ¹ –10 ⁶
<i>S. haemolyticus</i>	17,2	8,2	10 ¹ –10 ⁶	10 ¹ –10 ⁶
<i>S. epidermidis</i>	18,8	14,8	10 ²	10 ¹ –10 ⁶
<i>S. warneri</i>	7,8	3,3	10 ¹ –10 ⁶	10 ¹ –10 ⁶
<i>Corynebacterium</i> spp.	31,3*	16,4	10 ¹ –10 ⁵	10 ¹ –10 ⁴
<i>Enterococcus</i> spp.	31,3	19,7	10 ¹ –10 ⁵	10 ¹ –10 ³
<i>S. aureus</i>	6,3	8,2	10 ²	10 ¹ –10 ²
Anaerobes:	93,8	90,2	10 ² –10 ⁵	10 ¹ –10 ⁶
<i>Eubacterium</i> spp.	50,0	39,3	10 ² –10 ⁵	10 ¹ –10 ⁵
<i>Peptococcus</i> spp.	35,9	27,9	10 ² –10 ⁵	10 ¹ –10 ⁶
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	29,7	21,3	10 ² –10 ⁵	10 ¹ –10 ⁵
<i>Propionibacterium</i> spp.	29,7	18,0	10 ² –10 ⁵	10 ¹ –10 ⁴
<i>Bacteroides</i> spp.	14,1	13,1	10 ² –10 ⁵	10 ¹ –10 ⁵

*p<0,05.

урии от 10¹ до 10⁶ КОЕ/мл для большинства микроорганизмов, за исключением *Proteus* spp., *S. aureus*. В связи с этим представилось важным определить частоту различных уровней бактериурии уропатогенов при ООП (табл. 3).

В пузырной моче бактериурия ≥10⁴ КОЕ/мл для *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *Proteus* spp. определялась с частотой 90,9, 72,7 и 100% соответственно, а для остальных таксонов доминирующими оказались уровни бактериурии ≤10³ КОЕ/мл.

В лоханочной моче ситуация с уровнями бактериурии несколько иная (см. табл. 3). Так, бактериурия ≥10⁴ КОЕ/мл для *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *Proteus* spp. определена в 71,8, 40 и 66,7% случаев соответственно. Другие же уропатогены обнаружены в лоханочной моче преимущественно в концентрации ≤10³ КОЕ/мл, только титр *Corynebacterium* spp. в

лоханочной моче статистически значимо (p=0,023) отличался от такового пузырной мочи.

Ранняя госпитализация (в течение первых суток) больных ООП остается редкой клинической ситуацией (менее 11% случаев), преобладают случаи с более поздней госпитализацией (более 2 сут – 51,4% наблюдений). В связи с этим проведен анализ взаимосвязи длительности течения нелеченого ООП и микрофлоры пузырной и лоханочной мочи (табл. 4).

Статистически значимых различий между микрофлорой пузырной и лоханочной мочи при длительности течения нелеченого ООП 1–2 и 3–4 сут нами не выявлено, за исключением более высокой частоты присутствия в пузырной моче *Corynebacterium* spp. Также не выявлено различий между микрофлорой пузырной мочи на 1–2-е и 3–4-е сутки и микрофлорой лоханочной мочи на тех же сроках.

Т а б л и ц а 3

Сравнительный анализ уровней бактериурии (КОЕ/мл) пузырной и лоханочной мочи

Микроорганизм	Частота обнаружения уровня бактериурии, %									
	≤10 ²		10 ³		10 ⁴		10 ⁵		≥10 ⁶	
	П	Л	П	Л	П	Л	П	Л	П	Л
<i>E. coli</i>	6,1	6,3	3,0	21,9	24,2	15,6	30,3	12,5	36,4	43,7
<i>Klebsiella</i> spp.	27,3	40,0	—	20,0	9,0	10,0	18,2	20,0	45,5	10,0
<i>Proteus</i> spp.	—	—	—	33,3	33,3	16,7	66,7	50,0	—	—
<i>Corynebacterium</i> spp.	70,0*	77,8	20,0*	—	5,0*	22,2	5,0	—	—	—
<i>Enterococcus</i> spp.	70,0	83,3	20,0	16,7	—	—	10,0	—	—	—
<i>S. aureus</i>	100,0	100,0	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>S. epidermidis</i>	45,5	60,0	36,4	20,0	—	20,0	18,1	—	—	—
<i>S. warneri</i>	66,7	44,4	16,6	33,3	—	—	—	—	16,6	22,2
<i>S. haemolyticus</i>	60,0	50,0	20,0	50,0	20,0	—	—	—	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 4: «—» — отсутствие роста бактерий.

*p=0,023 — значимость различий между значениями КОЕ/мл микроорганизмов в пузырной и лоханочной моче (U-критерий Манна–Уитни).

Т а б л и ц а 4

Частота обнаружения микроорганизмов в пузырной и лоханочной моче в зависимости от длительности нелеченого ООП

Микроорганизм	Частота обнаружения, %			
	1–2-е сутки		3–4-е сутки	
	П	Л	П	Л
<i>E. coli</i>	57,1	58,8	57,1	57,7
<i>Klebsiella</i> spp.	20,0	17,6	17,8	15,4
<i>Proteus</i> spp.	8,6	8,8	7,1	7,7
<i>Corynebacterium</i> spp.	25,7	8,8*	32,1	15,4*
<i>Enterococcus</i> spp.	14,3	8,8	14,3	7,7
<i>S. aureus</i>	8,6	5,9	3,6	7,7
<i>S. haemolyticus</i>	20,0	5,9	14,3	11,5
<i>S. epidermidis</i>	20,0	14,7	14,3	11,5
<i>S. warneri</i>	8,6	5,9	—	3,8

* Статистическая значимость различий микрофлоры пузырной и лоханочной мочи в зависимости от длительности течения ООП (критерий Фишера; $p < 0,05$).

Обсуждение. Лечение ОИВМП в настоящее время требует эффективной антибиотикотерапии с целью профилактики сепсиса и септического шока [16]. Выбор эмпирического антибиотика должен базироваться на данных локального госпитального протокола по антибиотикотерапии [17], который строится с учетом этиологической структуры ОИВМП и резистентности микроорганизмов, поэтому так важна бактериологическая оценка мочи после ее забора при экстренной госпитализации больных. Общепринято считать, что бактериологическому исследованию при острой окклюзии мочеточника камнем должна подвергаться пузырная моча, полученная либо катетером, либо средняя порция мочи, выпущенная самостоятельно [18]. Вместе с тем хорошо известно, что стандартное культуральное исследование пузырной мочи при ОИВМП только в 60% случаев выявляет канонические уропатогены [19–21]. А каковы этиологические факторы ОИВМП при получении стерильных результатов стандартных посевов мочи? В ответ на эту потребность наша исследовательская группа разработала методологию расширенного количественного посева мочи [22, 23] и в дальнейшем показала, что пузырная моча во всех случаях не стерильна при мочеточниковой калькулезной обструкции и остром пиелонефрите как у женщин, так и у мужчин [23]. Понятно, что просто присутствие бактерий в моче не должно отождествляться с инфекцией, тем не менее при явных клинических симптомах ОИВМП трудно не поддаваться соблазну утвердить найденных в моче бактерий в качестве патогенных.

Так как острая окклюзия мочеточника камнем, приведшая к острому пиелонефриту, служит показанием к немедленному дренированию мочевыводящих путей выше уровня окклюзии, естественно, возник вопрос об уринарной микрофлоре лоханки. Сравнение микрофлоры мочи, полученной уретральным катетером и путем ЧПНС при ОИВМП, ранее показало их различие в 37–52% случаев, но это сравнение было проведено по результатам стандартного бактериологического исследования мочи [24]. Сопоставление бактериальных спектров пузырной и лоханочной мочи, идентифицированных с использованием расширенного набора питательных сред,

было проведено впервые и в настоящем исследовании оно показало практическое сходство микрофлоры и уровней бактериурии основных уропатогенов. Причем пузырные и лоханочные образцы мочи оказались неизменными на протяжении первых четырех суток острого калькулезного пиелонефрита. Также практически подобными оказались образцы мочи из мочевого пузыря и лоханки в течение исследования.

Итак, при ООП микрофлора лоханочной и пузырной мочи идентична. В связи с этим следует признать абсолютно адекватным бактериологическое исследование пузырной мочи при односторонней окклюзии мочеточника камнем и развитии острого пиелонефрита. Однако признание этого факта базируется на расширенном культуральном исследовании мочи, т.е. нам представляется важным понимать клиническую обоснованность такого подхода к забору мочи и ее бактериологическому исследованию. Естественно, нет необходимости в определении микрофлоры лоханки в практической работе. С другой стороны, возникает вопрос: а почему микрофлора лоханки и пузыря идентична при односторонней окклюзии мочеточника? Можно представить частичное протекание мочи мимо камня, и это теоретически возможно. Но ведь гораздо чаще приходится сталкиваться с полной окклюзией мочеточника камнем. Как тогда найти объяснение? Еще в 2010–2011 гг. нами были проведены экспериментальные исследования [25] на модели острого обструктивного пиелонефрита, вызванного *E. coli*, в ходе которых было показано, что уже в течение первых суток контралатеральная почка колонизируется уропатогенами и в ней также развивается острая воспалительная реакция, только она никогда не достигает тяжести поражения окклюзированной почки.

Мы полагаем, что при развитии острого одностороннего обструктивного пиелонефрита, сопровождающегося бактериемией, происходит поражение контралатеральной почки и инфицирование мочи в контралатеральных верхних мочевыводящих путях, что и обуславливает доказанное подобие пузырной и лоханочной мочи по бактериальному профилю. Принимая во внимание, что пузырная моча здорового человека и больного ОИВМП содержит ассоциации аэробов и анаэробов, патогенную роль в

развитии острого пиелонефрита может сыграть либо один микроорганизм, либо ассоциация бактерий. В связи с этим необходимы новые исследования по этиологии и патофизиологии ОИВМП.

Заключение. Микробиота лоханочной мочи при ООП вследствие камня мочеточника идентична микробиоте пузырной мочи как по спектру, так и по уровням бактериурии различных таксонов микроорганизмов. Микробиота пузырной и лоханочной мочи практически не изменяется за первые четверо суток ООП. В связи с этим бактериологическое исследование пузырной мочи, производимое на расширенном наборе питательных сред, абсолютно соответствует клинической задаче по определению этиологического фактора воспаления. В моче при ООП среди канонических патогенов доминируют представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella* spp). Более чем в 90% случаев им сопутствуют неклостридиальные анаэробы. В значительной части случаев уропатогены обнаруживают в лоханочной моче при ООП в концентрациях $\leq 10^3$ КОЕ/мл. Данный факт требует переоценки понятия клинически значимой бактериурии при ОИВМП. Требуют дальнейшего изучения и патофизиологические механизмы инфицирования органов мочевыводящих путей при односторонней окклюзии верхних мочевыводящих путей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tony Mazzulli M.D. Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs). *Can J Urol*. 2012;19(1):42–48.
2. Colgan R., Williams M., Johnson J.R. Diagnosis and treatment of acute pyelonephritis in women. *Am. Fam. Physician*. 2011;84(5):519–526.
3. Shields J., Maxwell A.P. Acute pyelonephritis can have serious complications. *Practitioner*. 2010;254(1728):19–21.
4. Drai J. Management of acute pyelonephritis. *J. Dr Prog. Urol*. 2012;22(14):871–875.
5. Wang A.P., Nizran M.A. Malone. Urinary Tract Infections. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2013;40(3):687–706.
6. Kogan M.I., Naboka Ju.L., Ibishev H.S., Gazeaev Z.I., Chernickaja M.L., Gudima I.A., Morgun P.P., Levchenko V.V., Mitusova E.V. Etiological structure of acute obstructive pyelonephritis and the efficiency of treatment. *Stat. i tez. dokl. II kongr. urologov Sibiri s mezhdunar. uchastiem*. Tomsk. 2013;101–103. Russian (Коган М.И., Набока Ю.Л., Ибишев Х.С., Газаев З.И., Черницкая М.Л., Гудима И.А., Моргун П.П., Левченко В.В., Митусова Е.В. Этиологическая структура острого обструктивного пиелонефрита и эффективность терапии. Стат. и тез. докл. II конгр. урологов Сибири с междунар. участием. Томск. 2013;101–103).
7. Lee D.-G., Jeon S.H., Lee C.-H. Acute Pyelonephritis: Clinical Characteristics and the Role of the Surgical Treatment. *J. Korean Med. Sci*. 2009;24(2):296–301.
8. Dede G., Deveci Ö., Dede O., Utanğac M., Dağgullu M., Penbegül N., Hatipoğlu N.K. For reliable urine cultures in the detection of complicated urinary tract infection, do we use urine specimens obtained with urethral catheter or a nephrostomy tube? *Turkish J Urol*. 2016;42(4):290.
9. Mariappan P., Smith G., Bariol S.V., Moussa S.A., Tolley D.A. Stone and pelvic urine culture and sensitivity are better than bladder urine as predictors of urosepsis following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *The Journal of urology*. 2005;173(5):1610–1614.
10. Naboka J.L., Kogan M.I., Gudima I.A., Mitusova E.V. Microbiota bladder and pelvis urine in complicated infections of the upper urinary tract. *Eur Urol*. 2015;14(suppl.):e259–e259a.
11. Takhar S.S., Moran G.J. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in the Emergency Department and Outpatient

- Settings. *Infect. Dis. Clin. North. Am*. 2014;28(1):33–48.
12. Wein A.J., Kavoussi L.R., Novick A.C. et al. *Campbell-walsh Urology*. Philadelphia, 2012.
13. Kogan M.I., Naboka Ju.L., Gudima I.A., Gazeaev Z.I., Ibishev H.S., Mitusova E.V. A new look at the etiological structure of acute obstructive pyelonephritis [online resource]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya: elektronnyy nauch. zhurnal*. 2012;4. Rezhim dostupa: <http://www.science-education.ru>. 24.05.15. Russian (Коган М.И., Набока Ю.Л., Гудима И.А., Газаев З.И., Ибишев Х.С., Митусова Е.В. Новый взгляд на этиологическую структуру острого обструктивного пиелонефрита [электронный ресурс]. Современные проблемы науки и образования: электронный науч. журнал. 2012;4. Режим доступа: <http://www.science-education.ru>. 24.05.15).
14. Kogan M.I., Naboka Ju.L., Gudima I.A., Gazeaev Z.I., Mitusova E.V. Efficiency of antibacterial treatment in acute obstructive pyelonephritis depending on the results of the urine examination. *Med. vestn. Bashkortostana*. 2013;8(2):88–91. Russian (Коган М.И., Набока Ю.Л., Гудима И.А., Газаев З.И., Митусова Е.В. Эффективность антибактериальной терапии острого обструктивного пиелонефрита в зависимости от результатов бактериологического исследования мочи. Медицинский вестник Башкортостана. 2013;8(2):88–91).
15. Ward J.H. Hierarchical grouping to optimize an objective function. *J. Am. Stat. Assoc*. 1963;58:236–244.
16. Wein A.J. K.L., Novick A.C., Partin A.W., Peters C.A. Infections of the urinary tract. In: Schaeffer AJ SE (ed) *Campbell-Walsh Urology*. 2007;221–303.
17. Maksimov V.A., Jarovoj S.K., Stranadko M.V. Empirical antibacterial prophylactics in urology. *Jeksperim. i klin. urologija*. 2012;1:13–20. Russian (Максимов В.А., Яровой С.К., Странадко М.В. Эмпирическая антибактериальная профилактика в урологии. Эксперим. и клин. урология. 2012;1:13–20).
18. Natrus L.V., Popovichenko L.L., Kolesnikov V.S. Characteristics of infection agents and their sensitivity to antibiotics in patients with urological pathology. *Sovremennye issledovaniya mediko-biologicheskikh nauk: sovershenstvovanie diagnostiki, razrabotka sredstv profilaktiki i terapii boleznej: mater. Mezhdunar. nauch. konf. Kirov*. 2013;270–278. Russian (Натрус Л.В., Поповиченко Л.Л., Колесников В.С. Характеристика возбудителей инфекции и их антибиотикочувствительность у пациентов с урологической патологией. Современные исследования медико-биологических наук: совершенствование диагностики, разработка средств профилактики и терапии болезней: матер. Междунар. науч. конф. Киров. 2013;270–278).
19. Kogan M.I., Naboka Ju.L., Gudima I.A., Mitusova E.V. Short-term and long-term results of two approaches to antibiotic therapy of complicated upper urinary tract infection. *Urologicheskie vedomosti*. 2015;5(1):101–102. Russian (Коган М.И., Набока Ю.Л., Гудима И.А., Митусова Е.В. Ближайшие и отдаленные результаты двух вариантов антибиотикотерапии осложненной инфекции верхних мочевых путей. Урологические ведомости. 2015;5(1):101–102).
20. Fasugba O., Gardner A., Mitchell B.G., Mnataganian G. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC infectious diseases*. 2015;15:545.
21. Hudspohl N.J., Cunha C.B., Mermel L.A. Antibiotic prescribing for urinary tract infections in the emergency department based on local antibiotic resistance patterns: implications for antimicrobial stewardship. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2016;37(03):359–360.
22. Pasechnik D.G., Kogan M.I., Naboka J.L., Ibishev H.S., Gazeaev Z.I., Gudima I.A. The experimental model of obstructive acute pyelonephritis induced non-clostridial infection. *Virchows Arch*. 2011;2:290–291.
23. Kogan M.I., Naboka Ju.L., Ibishev H.S., Gudima I.A., Gazeaev Z.I. A comparative analysis of the urine microbial spectrum examined in standard and expanded microbiological examination, in acute pyelonephritis. *Sbornik tezisov VI Vserossijskoj nauchn.-prakt. konf. s mezhdunarodnym uchastiem «Racional'naja farmakoterapija v urologii»*. M. 2012;51–52. Russian (Коган М.И., Набока Ю.Л.,

Ибишев Х.С., Гудима И.А., Газаев З.И. Сравнительный анализ микробного спектра мочи, исследованного при стандартном и расширенном микробиологических исследованиях, при остром пиелонефрите. Сборник тезисов VI Всероссийской научн.-практ. конф. с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии». М. 2012;51–52).

24. *St Lezin M, Hofmann R, Stoller ML.* Pyonephrosis: diagnosis and treatment. *Br J Urol* 1992;70:360–363.
25. *Kogan M.I., Pasechnik D.G., Naboka Ju.L., Ibishev H.S., Gazaev Z.I., Gudima I.A.* Could non-clostridia anaerobic bacteria cause acute pyelonephritis? (experimental research). *Urologiia.* 2012;2:8–13. Russian (Коган М.И., Пасечник Д.Г., Набока Ю.Л., Ибишев Х.С., Газаев З.И., Гудима И.А. Могут ли неклостридиально-анаэробные бактерии вызывать острый пиелонефрит? (экспериментальное исследование). *Урология.* 2012;2:8–13).

Поступила 13.02.17

Принята в печать 25.04.17

Сведения об авторах:

Коган М.И. — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: dept_kogan@mail.ru

Набока Ю.Л. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: nagu22@mail.ru;

Беджанян С.К. — очный аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: sarik2802@yandex.ru

Митусова Е.В. — врач-уролог МБУЗ «Городская поликлиника № 3» Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: mitus21@mail.ru

Гудима И.А. — к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: nagu22@mail.ru

Моргун П.П. — к.м.н., заведующий урологическим отделением МБУЗ ГБСМП, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: morgunpp@mail.ru

Васильева Л.И. — д.м.н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: nagu22@mail.ru

А. Д. Кочкин¹, Э. А. Галлямов², В. Л. Медведев³, Р. Г. Биктимиров⁴, А. Г. Мартов⁴,
Ф. А. Севрюков¹, А. Б. Новиков⁵, А. Е. Санжаров⁶, В. П. Сергеев⁴

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ПИЕЛОЛИТОТОМИЯ ПРИ КОРАЛЛОВИДНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ. МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹ ДКБ на ст. Нижний Новгород ОАО РЖД; Нижний Новгород, Россия; ² кафедра факультетской хирургии № 1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. Евдокимова; Москва, Россия; ³ кафедра урологии ФГБОУ ВО КубГМУ; Краснодар, Россия; ⁴ кафедра урологии и андрологии ИППО ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; Москва, Россия; ⁵ Многопрофильный медицинский центр Банка России; Москва, Россия; ⁶ ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; Москва, Россия

Автор для связи: А. Д. Кочкин — к.м.н., врач-уролог отделения урологии ДКБ на ст. Нижний Новгород ОАО РЖД, Нижний Новгород, Россия; e-mail: kochman@bk.ru

Цель: провести анализ эффективности и безопасности лапароскопической пиелолитотомии (ЛП) в хирургии коралловидного нефролитиаза.

Материалы и методы. Проведен мультицентровой ретроспективный анализ результатов ЛП, выполненных в период с января 2004 по декабрь 2016 г. Критерии включения: пациенты с коралловидными конкрементами Кз–К4, подвергнутые ЛП в качестве альтернативы перкутанной нефролитотрипсии. Оценивали частоту развития и структуру интра- и послеоперационных осложнений, причины конверсий доступа, а также продолжительность операции и стационарного лечения больных, степень элиминации камней.

Результаты. Критериям включения соответствовали 137 пациентов, из них 78 (56,93%) мужчин. Летальности и конверсий доступа не было. Интраоперационные осложнения возникли у 2 (1,46%) пациентов. Продолжительность вмешательства составила 130 [100; 150] мин при объеме кровопотери 150 [100; 200] мл; необходимости в гемотрансфузии не возникло ни разу. Совокупный показатель послеоперационных осложнений составил 5,11%, элиминации камней удалось достичь в 86,13% наблюдений, продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре составила 7 [7; 11] дней.

Заключение. При наличии плотного коралловидного камня, чашечные отростки которого соответствуют диаметру их шеек, расположенного в большой «внепочечной» лоханке, лапароскопическая пиелолитотомия служит альтернативой не только «открытому», но и перкутанному вмешательству.

К л ю ч е в ы е с л о в а: коралловидный нефролитиаз; лапароскопическая пиелолитотомия

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Кочкин А.Д., Галлямов Э.А., Медведев В.Л., Биктимиров Р.Г., Мартов А.Г., Севрюков Ф.А., Новиков А.Б., Санжаров А.Е., Сергеев В.П. Урология. 2017;3:40–45

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.3.40-45>

Введение. Мочекаменная болезнь (МКБ) остается самым распространенным заболеванием в урологии вне зависимости от национальной и гендерной принадлежности. За последние 12 лет абсолютный прирост зарегистрированных больных в России составил 846 570 человек (+34,5%) [1]. В свою очередь около 15% американцев также страдают уролитиазом, а частота рецидива заболевания в США достигает 50% [2, 3].

За 40 лет, с тех пор как I. Fernström и B. Johansson впервые выполнили чрескожную пиелолитотомию, перкутанные технологии прочно заняли место «золотого» стандарта в лечении почечных камней [4, 5]. Как правило, перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) позволяет избавлять больных от конкрементов за одну операцию, в кратчайшие сроки госпитализации и с приемлемыми показателями осложнений. Наиболее характерными из которых являются лихорадка (9–15%), кровотечение (8%), сепсис (1–5%) и гидроторакс (2%); при этом необходимость в гемотрансфузии возникает в 5–18% наблюдений [6–9]. Тем не менее эффективность ПНЛ тем ниже, чем больше размер камня. При коралловидном нефролитиазе

(КН) в подавляющем большинстве случаев необходимо формирование дополнительных чрескожных доступов, выполнение этапных операций или их сочетание [10]. Последнее сопряжено с повышенным риском осложнений и оставленных фрагментов. Так, M. Desai и соавт. [6], сравнивая результаты ПНЛ при коралловидных и некоралловидных камнях, получили статистически значимое увеличение числа осложнений при уменьшении показателя «stone-free» в группе КН. В исследовании A. el-Nahas и соавт. [11] «наличие полного коралла» стало не только предиктором резидуального нефролитиаза, но и независимым фактором риска развития как интра-, так и послеоперационных осложнений, а применение ПНЛ как монотерапии в подобных ситуациях позволило добиться полной элиминации камней лишь половине больных. Схожие результаты прослеживаются и в работах отечественных авторов [12, 13].

Таким образом, при коралловидных камнях перкутанные вмешательства сопряжены с высоким риском развития осложнений [6–14]. Последнее обстоятельство не позволяет окончательно избавиться от традиционных «открытых», демонстри-

рующих высокие показатели «stone-free» на фоне приемлемой морбидности [15–18]. На последние до сих пор приходится около 5% от всех вмешательств, выполняемых в развитых странах по поводу уролитиаза [19]. В. Matlaga и соавт. [20], проведя за 3 года 986 различных операций по поводу почечных камней, отдали предпочтение «открытым» в 4% случаев. Подавляющее большинство этих пациентов страдали КН [20].

Развитие эндохирургии свело к минимуму долю традиционных вмешательств. Эффективность и безопасность лапароскопических технологий позволили Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) рекомендовать их в качестве стандарта лечения опухолей почки [21]. Однако в случае МКБ все не так однозначно. Одни авторы утверждают о неоспоримых преимуществах ПНЛ, другие – подвергают это сомнению [22–24]. Тем не менее, с тех пор как в 1994 г. D. Gaug и D. Agarwal впервые описали лапароскопическую пиелолитотомию (ЛП), мнение экспертов ЕАУ изменилось [25]. Так, в клинических рекомендациях 2007, 2009 и 2012 гг. лапароскопическая хирургия уролитиаза перешла из разряда «опции» в «рекомендованную», а затем и в «предпочтительную» соответственно («option», «highly recommended» и «preferred») [26–28]. Но последнее подразумевает лишь для ситуации, когда выполнить ПНЛ по каким-либо причинам не представляется возможным, а «открыто» – не хотелось бы... Публикации о результатах лапароскопической пиелолитотомии как альтернативы ПНЛ при коралловидных камнях немногочисленны и, как правило, посвящены ограниченным сериям клинических наблюдений [29–32].

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в борьбе с мочекаменной болезнью, лечение коралловидных камней представляет собой серьезную проблему, а роль лапароскопического доступа в оперативном лечении подобных больных не определена. Настоящая работа посвящена анализу эффективности и безопасности лапароскопической пиелолитотомии в хирургии коралловидного нефролитиаза.

Материалы и методы. Проведен мультицентровой ретроспективный анализ результатов ЛП, предпринятых с января 2004 по декабрь 2016 г. Техника лапароскопической пиелолитотомии описана нами ранее [33, 34]. *Критерии включения:* пациенты с коралловидными конкрементами К₃–К₄, подвергнутые лапароскопической пиелолитотомии в качестве альтернативы ПНЛ. *Критерии исключения:* пациенты, плотность камня которых составляла менее 1000 НУ; больные вторичным нефролитиазом на фоне стриктуры лоханочно-мочеточникового соустья, а также подвергнутые анатрофической (секционной) нефролитотомии; случаи комбинации пиелолитотомии; вмешательства при аномалиях развития почки. Ограничений по полу, возрасту, массе тела и другим общим показателям не было.

Оценивали частоту развития и структуру интра- и послеоперационных осложнений, причины конверсий доступа, а также продолжительность операции и стационарного лечения больных. Степень

элиминации камней или «stone-free rate» определяли по результатам ультразвукового или рентгенологического контроля перед выпиской на амбулаторное лечение. При этом значимым считали размер резидуальных фрагментов, превысивший 5 мм.

Полученные результаты сведены в единую компьютерную базу данных. Для статистического анализа использовали *t*-тест Student, критерии Mann–Whitney, Kruskal–Wallis, Wilcoxon и χ^2 . Критический уровень значимости был принят равным 0,05. При нормальном распределении результатов в выборке статистический анализ проводили с помощью методов параметрической статистики и результаты представлялись в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). В противном случае при ненормальном распределении использовали непараметрический анализ, а данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me [25p; 75p]).

Результаты. Критериям включения соответствовали 137 пациентов, из них 78 (56,93%) мужчин. Медианы индекса массы тела и возраста больных составили 29 [28; 30] кг/м² и 53 [37; 61] года соответственно. По поводу камней левой почки оперированы 82 (59,85%) человека, из них 21 (25,61%) – трансмезентериально. Летальности и конверсий доступа не было. Интраоперационные осложнения возникли дважды (1,46%). В одном (0,73%) наблюдении произошло ранение правой абберантной нижнеполярной вены, в другом – стенки нисходящей кишки на этапе ее мобилизации. Оба устранены интракорпоральным швом без последствий. Продолжительность вмешательства в нашем исследовании составила 130 [100; 150] мин при объеме кровопотери 150 [100; 200] мл; необходимости в гемотрансфузии не возникло ни разу. Тем не менее 4 (2,92%) пациентам потребовалось дополнительное медикаментозное лечение. Так, послеоперационные лихорадка и обострение пиелонефрита (Clavien I) послужили поводом к назначению антипиретиков и коррекции антибактериальной терапии. Осложнения Clavien IIIa в нашей серии зафиксированы трижды (2,19%). Во всех этих случаях в ближайшие послеоперационные сутки после пиелолитотомии возникла необходимость в пункционной нефростомии. Дважды причиной формирования мочевого затека стала неадекватная работа внутреннего стента у больных, которым ЛП выполнялась без нефростомии. У другой пациентки произошла миграция нефростомического дренажа, установленного во время операции. Тем не менее все они выписаны с выздоровлением, а возникшие проблемы устранены минимально инвазивно. Таким образом, показатель послеоперационных осложнений в нашей серии достиг 5,11%. При оценке эффективности ЛП резидуальный нефролитиаз выявлен у 19 из 137 оперированных пациентов – показатель «stone-free» составил 86,13%. Медиана срока послеоперационного пребывания в стационаре составила 7 [7; 11] дней.

Обсуждение. Несмотря на достижения современной урологии, оперативное лечение коралловидного нефролитиаза представляет собой особен-

но серьезную проблему. Недаром в Российских, Европейских и Американских клинических рекомендациях этому посвящены отдельные главы [15, 16, 21]. Безусловным стандартом лечения крупных камней почки остается перкутанная нефролитотрипсия. Однако ее низкая эффективность именно при плотном КН не позволяет полностью отказаться от традиционных вмешательств [15–21]. С другой стороны, возможность репликации в лапароскопической хирургии принципов и методов «открытой» предоставляет заманчивую перспективу ибо отличие ЛП от классической скрыто исключительно в доступе, оставляя суть операции неизменной. Смысл последней сводится к удалению конкремента через разрез лоханки с последующим восстановлением ее целостности. Именно в этом хирургическом приеме заключаются как преимущества, так и недостатки пиелолитотомии по сравнению с ПНЛ.

Поскольку ЛП не предусматривает повреждения паренхимы органа, исключается вероятность развития таких осложнений, свойственных ПНЛ, как почечное кровотечение и формирование артериовенозных фистул. Так, в нашем исследовании ни подобных проблем, ни необходимости в гемотрансфузии не возникло ни разу. В свою очередь совокупный показатель геморрагических осложнений в работе Д. С. Меринова и его коллег составил 10,66%, а переливания крови потребовали 5,44% пациентов. Авторы оценивали результаты лечения 938 больных КН, подвергнутых ПНЛ из моно- и мультидоступов. Перкутанная нефролитотрипсия из одного прокола сопровождалась кровотечением в 9,5% наблюдений, тогда как выполненная из 5 доступов – в 50%. При этом эпизодической необходимости в суперселективной эмболизации, ревизии почки с ушиванием ее ран и нефрэктомии избежать не удалось [35]. С точки зрения нефронсберегающих технологий ЛП также выигрышно отличается от своего оппонента. Не секрет, что при ПНЛ часть нефронов погибает в рубцах раневого канала. В случаях полных кораллов, когда возникает необходимость в формировании нескольких перкутанных доступов, объем повреждений паренхимы увеличивается. Так, в исследованиях А. el-Nahas и Т. Акман потери функции почки через год после ПНЛ по поводу КН составили 8,5 и 20,4% соответственно [11, 36].

Не менее грозными осложнениями перкутанной хирургии почечных камней являются обострение пиелонефрита и сепсис, не позволяющий избежать летальности [6–9, 37]. Как правило, именно после нефролитотрипсии по поводу КН атаки пиелонефрита носят особенно жестокий характер, порой требующий люмботомии, декапсуляции почки и дренирования забрюшинного пространства [12]. По данным А. Г. Мартова [13], послеоперационный пиелонефрит сопровождается не менее 25% перкутанных операций при КН. В упомянутой работе Д. С. Меринова и соавт. [35] это осложнение отмечено у 185 (19,72%) оперированных, однако степень выраженности воспалительных проявлений заставила прибегнуть к методам экстракорпоральной детоксикации в отношении 176

(95,14%) из них. В нашем исследовании подобных случаев не было, а обострения пиелонефрита, возникшие в 2,92% наблюдений, потребовали лишь смены антибактериальных препаратов. Объяснение подобного различия в результатах кроется в особенностях способов извлечения камней. Так, технология перкутанного вмешательства подразумевает работу в условиях повышенного внутрилоханочного давления, возникающего на фоне ирригации водного раствора. Последнее провоцирует пиеловенозный рефлюкс, особенно опасный в случаях пиокаликса, нередко сопровождающего кораллы. В свою очередь пиелолитотомия осуществляется через вскрытую лоханку, а гной из блокированных чашечек аспирируется под прямым визуальным контролем. Это происходит на низком внутрилоханочном давлении, что исключает активацию механизмов рефлюкса. Более того, в нашем исследовании большая часть камней удалена целиком. В тех случаях когда размер чашечных отростков превышал диаметр шеек, конкремент раскалывали так, чтобы удалить сначала лоханочную его часть. По эвакуации последней выполняли механическую фрагментацию чашечных компонентов, очищая полостную систему до конца. Тем не менее избежать резидуального нефролитиаза нам не удалось. Как правило, это были камни, скрытые в «отшнурованных» изолированных чашках. Реже оставленные обломки располагались в их передних группах, не доступных извлечению из лапароскопического доступа вследствие отрицательных углов атаки инструментов. Несмотря на это, «stone-free rate» в нашем исследовании составил 86,13%. При тех же условиях показатель степени элиминации камней варьируется от 53,6% при моно-ПНЛ до 83,8% при мульти-ПНЛ [10–12, 35].

При всех своих достоинствах лапароскопическая пиелолитотомия имеет уязвимые места. Так, нам не удалось избавиться от интраоперационных осложнений (1,46%). Оба возникли при формировании доступа к лоханке на фоне воспалительных изменений забрюшинного пространства. Выраженные паранефрит и педункулит порой настолько преобразуют анатомию и собственную ткань, что переводят ЛП в разряд операций экспертного уровня. Более того, сопоставление инфильтрированных и отечных краев пиелотомной раны сопряжено не столько с трудностями формирования интракорпоральных швов в тесном контакте с магистральными сосудами, сколько с их прорезыванием. Последнее нередко ставит под сомнение герметичность лоханки. Описанные обстоятельства вынуждали прибегать к двойному дренированию, принятому нами в конце концов за стандарт. На наш взгляд, пиелолитотомия при КН должна завершаться и внутренним стентированием, и нефростомией [33]. Подобная двойная страховка позволяет формировать лишь «наводящие» швы и отказаться от страховых дренажей, не заботясь об уринорее. Наконец, пиелолитотомия у пациентов с «внутрипочечной» лоханкой сопряжена с такими техническими трудностями и рисками, что целесообразность ее исполнения находится за гранью здравого смысла.

Подводя итог нашему исследованию, мы сопоставили полученные данные с результатами, описанными в современной литературе. Так, в 2016 г. С. Zhao и соавт. [38], изучив базы данных Pubmed, Web of Science, Wiley Online Library и Elsevier, провели мета-анализ, посвященный сравнению результатов перкутанной и лапароскопической хирургии крупных конкрементов почки. Анализируя публикации последних лет, авторы сформировали группу исследования из 473 пациентов, оперированных лапароскопически. Группу сравнения составили 523 человека, подвергнутые ПНЛ. Отсутствие различий учетных признаков сводных когорт позволило провести адекватное статистическое их сравнение и получить следующие результаты. Так, несмотря на большую продолжительность ($p=0,01$), лапароскопические операции обеспечили лучшие показатели «stone-free» ($p<0,001$) и отсутствие необходимости повторных вмешательств ($p=0,006$). Более того, в отличие от ПНЛ, сопровождались меньшим общим количеством осложнений ($p=0,03$). Причем кровотечения и необходимость в гемотрансфузии возникали при ПНЛ значительно чаще ($p=0,02$ и $p=0,01$ соответственно). В итоге в случаях крупного нефролитиаза авторы констатировали высокую эффективность лапароскопических технологий [38]. В то же время и к аналогичным выводам в своих мета-анализах пришли и J. Wang, и X. Rui. Однако максимальное количество пациентов в отдельной когорте ЛП не превысило 89 человек [22, 24]. Таким образом, двадцатипятилетняя история противостояния перкутанной и лапароскопической хирургии нефролитиаза совершила очередной виток своей спирали.

Проводя обзор современной отечественной литературы, мы обнаружили, что максимальный заявленный опыт ПНЛ при КН опубликован Д. С. Мериновым и соавт. в неоднократно упоминавшейся ранее работе [35]. Выполняя ПНЛ при кораллах К₃–К₄ ежедневно в течение шести последних лет, авторы накопили колоссальный опыт, обеспечивший прекрасные исходы лечения. Именно поэтому мы сравнивали собственные результаты с данными наших коллег, получив следующий итог. Несмотря на возможно большую продолжительность (130 [100;150] мин в нашей серии против $92,7\pm34,5$ мин при ПНЛ), ЛП оказалась более безопасной. Так, послеоперационные осложнения ЛП отмечены в 5,11% наблюдений. В свою очередь обобщенный показатель осложнений ПНЛ составил 31,34%, при этом в 25% случаев возникала необходимость в таких методах устранения проблем, как ревизия почки (0,1%), нефрэктомия (0,1%), эмболизация (0,43%), гемотрансфузия (5,44%), экстракорпоральная детоксикация (18,76%) или гемодиализ (0,1%). При сопоставимых сроках госпитализации (ЛП 7 [7; 11] дней, ПНЛ 10,2 [8,6; 12,3] дня) ЛП продемонстрировала чуть лучшие показатели элиминации камней (86,13 против 83,8%). Кроме того, лапароскопический доступ обеспечивает возможность проведения симультанных и сочетанных операций [39, 40]. Так, в нашем исследовании в 13,9% случаев попутно выполнялись лапароскопические холе-

цистэктомии, аллопластики при послеоперационных вентральных, поясничных и паховых грыжах, резекции почки при кистах и опухолях, миомэктомии.

Активное развитие в течение последних лет ретроградной трансуретральной контактной нефролитотрипсии доказало свою эффективность при крупных почечных камнях [41]. Но эта технология предусматривает использование такого оборудования, как фиброуретеропиелоскоп и лазерный литотриптер, а также специального расходного материала (гидрофильные мочеточниковые кожухи, нитиновые корзинки-экстракторы и т.д.). Последнее ставит под сомнение возможность проведения подобного высокотехнологичного и чрезвычайно дорогостоящего вмешательства в подавляющем большинстве урологических стационаров России.

Безусловно проведенный анализ не лишен недостатков. Это ретроспективное и нерандомизированное исследование с четкой корреляцией полученных результатов с опытом лапароскопической хирургии. Тем не менее оно демонстрирует эффективность и безопасность лапароскопических технологий в лечении крупного нефролитиаза у отобранных больных.

Заключение. Краеугольный камень хирургии коралловидных камней кроется в корректном выборе способа их удаления у конкретного пациента. Так, при наличии плотного коралла, чашечные отроги которого соответствуют диаметру их шеек, расположенного в большой «внепочечной» лоханке, лапароскопическая пиелолитотомия служит альтернативой не только «открытому», но и перкутанному вмешательству.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V., Komarova V.A.* Analysis of urological morbidity and mortality in the Russian Federation for the period 2002–2014 according to official statistics *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016;3:4–13. Russian (Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002–2014 гг. по данным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология. 2016;3:4–13).
2. *Mailaga B.R., Jansen J.P., Meckley L.M. et al.* Treatment of ureteral and renal stones: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Urol*. 2012;188:130–137.
3. *Pearle M.S., Lotan Y.L.* Urinary lithiasis: etiology, epidemiology and pathogenesis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, editors. *Campbell-Walsh urology*, 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2012;1257–1286.
4. *Fernström I., Johansson B.* Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol*. 1976;10:257–259.
5. *Türk C., Petřík A., Sarica K. et al.* EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *Eur Urol*. 2016;69:475–482.
6. *Desai M., De Lisa A., Turna B. et al.* The clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study: staghorn versus nonstaghorn stones. *J Endourol*. 2011;25:1263–1268.
7. *Michel M.S., Trojan L., Rassweiler J.J.* Complications in percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol*. 2007;51:899–906.
8. *Kamphuis G.M., Baard J., Westendorp M., la Rosette de JJMCH.* Lessons learned from the CROES percutaneous nephrolithotomy global study. *World J Urol*. 2015;33:223–233.
9. *Armitage J.N., Irving S.O., Burgess N.A.* British Association of Urological Surgeons Section of Endourology. Percutaneous

- nephrolithotomy in the United Kingdom: results of a prospective data registry. *Eur Urol.* 2012;61:1188–1193.
10. *Cho H.J., Lee J.Y., Kim S.W., Hwang T.K., Hong S.H.* Percutaneous nephrolithotomy for complex renal calculi: is multi-tract approach ok? *Can J Urol.* 2012;19(4):6360–6365.
 11. *el-Nahas A.R., Eraky I., Shokeir A.A., Shoma A.M., el-Assmy A.M., el-Tabey N.A., Soliman S., Elshal A.M., el-Kappany H.A., el-Kenawy M.R.* Factors affecting stone-free rate and complications of percutaneous nephrolithotomy for treatment of staghorn stone. *Urology.* 2012;79:1236–1241 [PMID: 22465085].
 12. *Martov A.G., Yanenko E.K., Moskalenko S.A. et al.* Percutaneous endoscopic treatment of coral kidney stones. *Sbornik trudov 1 Plenuma Nauchnogo Obshchestva urologov Uzbekistana.* Tashkent. 2008;109–111. Russian (Мартов А.Г., Яненко Э.К., Москаленко С.А. и соавт. Перкутанное эндоскопическое лечение коралловидных камней почек. Сборник трудов 1 Пленума Научного Общества урологов Узбекистана. Ташкент. 2008;109–111).
 13. *Abramov D.V., Atduev V.A., Amoev Z.V.* Percutaneous nephrolitholapaxia. *Materialy II Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii urologov i nefrologov Mordovii «Aktual'nye voprosy urologii i nefrologii».* 2010;3–6. Russian (Абрамов Д.В., Атдуйев В.А., Амоев З.В. Перкутанная нефролитотомия. Материалы II Республиканской научно-практической конференции урологов и нефрологов Мордовии «Актуальные вопросы урологии и нефрологии». 2010;3–6).
 14. *Voilette P.D., Denstedt J.D.* Standardizing the reporting of percutaneous nephrolithotomy complications. *Indian J Urol.* 2014;30(1):84–91.
 15. *Türk C., Knoll T., Petřík A., Sarica K., Skolarikos A., Straub M., Seitz C.* Guidelines on Urolithiasis 2014: European Association of Urology Guidelines. 2014. Available from: URL: http://www.uroweb.org/gls/pdf/22_Urolithiasis_LR.pdf
 16. *Preminger G.M., Assimos D.G., Lingeman J.E., Nakada S.Y., Pearle M.S., Wolf J.S.* Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol.* 2005;173:1991–2000. PMID: 15879803. DOI: 10.1097/01.ju.0000161171.67806.2a.
 17. *Honeck P., Wendt-Nordahl G., Krombach P., Bach T., Häcker A., Alken P., Michel M.S.* Does open stone surgery still play a role in the treatment of urolithiasis? Data of a primary urolithiasis center. *J Endourol.* 2009;23(7):1209–12. Doi: 10.1089/end.2009.0027.
 18. *Bove A.M., Altobelli E., Buscarini M.* Indication to open anatomic nephrolithotomy in the twenty-first century: a case report. *Case Rep Urol.* 2012;5. Article ID:851020. Doi: 10.1155/2012/851020.
 19. *El-Husseiny T., Buchholz N.* The role of open stone surgery. *Arab J Urol.* 2012;10:284–288.
 20. *Matlaga B.R., Assimos D.G.* Changing indications of open stone surgery. *Urology.* 2002;59(4):490–494.
 21. *European Association of Urology Clinical Guidelines/ Ed. T.V. Klyukovkina, N.V. Chernozhukova, A.G. Shegai. M., ООО «ABV-press».* 2010;1031. ISBN: 978-5-903018-11-6. Russian (Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов / Отв. ред. Т.В. Ключовкина, Н.В. Черножукова, А.Г. Шерай. М., ООО «АБВ-пресс». 2010;1031. ISBN: 978-5-903018-11-6).
 22. *Wang J., Yang Y., Chen M., Tao T., Liu C., Huang Y., Guan H., Han H., Xu B.* Laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of large renal pelvic calculi (diameter >2 cm): a meta-analysis. *Acta Chirurgica Belgica.* Doi: 10.1080/00015458.2016.1181312.
 23. *Wang X., Li S., Liu T., et al.* Laparoscopic pyelolithotomy compared to percutaneous nephrolithotomy as surgical management for large renal pelvic calculi: a meta-analysis. *J Urol.* 2013;190:888–893.
 24. *Rui X., Hu H., Yu Y et al.* Comparison of safety and efficacy of laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy in patients with large renal pelvic stones: a meta-analysis. *J Investig Med.* 2016;64:1134–1142. Doi:10.1136/jim-2015-000053.
 25. *Gaur D.D., Agarwal D.K., Purohit K.C. et al.* Retroperitoneal laparoscopic pyelolithotomy. *J Urol.* 1994;151:927.
 26. *Tiselius H.G., Ackermann D., Alken P. et al.* EAU guidelines on urolithiasis. European Association of Urology. 2007;23. Available at http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/18%20Urolithiasis.pdf.
 27. *Tiselius H.G., Alken P., Buck C. et al.* EAU guidelines on urolithiasis. European Association of Urology. 2009. Available at <http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines>.
 28. *Türk C., Knoll T., Petřík A., et al.* EAU guidelines on urolithiasis. European Association of Urology. 2012. Available at http://www.uroweb.org/gls/pdf/20_Urolithiasis_LR%20March%2013%202012.pdf
 29. *Kramer B.A., Hammond L., Schwartz B.F.* Laparoscopic pyelolithotomy: indications and technique. *J Endourol.* 2007;21:860–861.
 30. *Kijvikai K.* The role of laparoscopic surgery for renal calculi management. *Adv Urol.* 2011;3(1):13–18.
 31. *Patrick R., Bettez M., Martel A. et al.* Laparoscopic management of a large staghorn stone. *Can Urol Assoc J.* 2012;5(3):121–124.
 32. *Swearingen R. et al.* Zero-fragment Nephrolithotomy: A Multi-center Evaluation of Robotic Pyelolithotomy and Nephrolithotomy for Treating Renal Stones. *Eur Urol.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.10.021>.
 33. *Kochkin A.D., Sevryukov F.A., Sorokin D.A., Karpukhin I.V., Puchkin A.B., Semenychev D.V.* Laparoscopic pyelolithotomy in coral nephrolithiasis in obese patients. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2014;1:72–74. Russian (Кочкин А.Д., Севрюков Ф.А., Сорокин Д.А., Карпухин И.В., Пучкин А.Б., Семенев Д.В. Лапароскопическая пиелолитотомия при коралловидном нефролитиазе у больных с ожирением. Экспериментальная и клиническая урология. 2014;1:72–74).
 34. *Kochkin A.D., Martov A.G., Sevryukov F.A., Knutov A.V., Sergeev V.P.* Initial experience with laparoscopic anatomic nephrolithotomy. *Urologiya.* 2016;3:91–96. Russian (Кочкин А.Д., Мартов А.Г., Севрюков Ф.А., Кнутов А.В., Сергеев В.П. Первый опыт лапароскопической анатомической нефролитотомии. Урология. 2016;3:91–96).
 35. *Merinov D.S., Artemov A.V., Epishov V.A., Arustamov L.D., Gurbanov Sh.Sh., Fatikhov R.R.* Percutaneous nephrolithotomy in the treatment of coral kidney stones K3–K4. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2016;3:57–62. Russian (Меринов Д.С., Артемов А.В., Епишов В.А., Арустамов Л.Д., Гурбанов Ш.Ш., Фатихов Р.Р. Перкутанная нефролитотомия в лечении коралловидных камней почек K3–K4. Экспериментальная и клиническая урология. 2016;3:57–62).
 36. *Akman T., Binbay M., Kezer C., Yuruk E., Tekinarslan E., Ozgor F., Sari E., Aslan R., Berberoglu Y., Muslumanoglu A.Y.* Factors affecting kidney function and stone recurrence rate after percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi: outcomes of a long-term followup. *J Urol.* 2012;187(5):1656–1661. Doi: 10.1016/j.juro.2011.12.061. PMID: 22425085.
 37. *Merinov D.S., Fatikhov R.R., Epishov V.A., Pavlov D.A.* Complications of percutaneous nephrolitholapaxia in the treatment of large coral kidney stones. *Materialy tret'ego Rossiiskogo kongressa po endourologii i novym tekhnologiyam.* Rostov-na Donu. Rossiya. M., Logos. 2012;132–133. Russian (Меринов Д.С., Фатихов Р.Р., Епишов В.А., Павлов Д.А. Осложнения перкутанной нефролитотомии при лечении крупных и коралловидных камней почек. Материалы третьего Российского конгресса по эндоурологии и новым технологиям. Ростов-на Дону. Россия. М., Логос. 2012;132–133).
 38. *Zhao C., Yang H., Tang K., Xia D., Xu H., Chen Z., Ye Z.* Comparison of laparoscopic stone surgery and percutaneous nephrolithotomy in the management of large upper urinary stones: a meta-analysis. *Urolithiasis.* 2016 Mar 2. PubMed PMID: 26936378.
 39. *Gallyamov E.A., Lutsevich O.E., Popov S.V. et al.* Single-stage laparoscopic operations. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya.* 2014;3:70–77. Russian (Галлямов Э.А., Луцевич О.Э., Попов С.В. и др. Одномоментные лапароскопические операции. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2014;3:70–77).
 40. *Kochkin A.D., Sevryukov F.A., Sorokin D.A. et al.* Combined laparoscopic operations on the kidney: two in one. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2013;4:82–

84. Russian (Кочкин А.Д., Севрюков Ф.А., Сорокин Д.А. и др. Сочетанные лапароскопические операции на почке: два в одном. Экспериментальная и клиническая урология. 2013;4:82–84).

41. *Popov S.V., Novikov A.I., Orlov I.N. i dr.* The role of transurethral contact nephrolithotripsy in the treatment of large kidney stones. Materialy tret'ego Rossiiskogo kongressa po endourologii i novym tekhnologiyam. Rostov-na Donu. Rossiya. M., Logos. 2012;141–142. Russian (Попов С.В., Новиков А.И., Орлов И.Н. и др. Место трансуретральной контактной нефролитотрипсии в лечении крупных камней почек. Материалы третьего Российского конгресса по эндоурологии и новым технологиям. Ростов-на Дону. Россия. М.: Логос. 2012;141–142).

Поступила 11.04.17

Принята в печать 25.04.17

Сведения об авторах:

Кочкин А.Д. — к.м.н., врач-уролог отделения урологии ДКБ на ст. Нижний Новгород ОАО РЖД, Нижний Новгород, Россия; e-mail: kochman@bk.ru

Галлямов Э.А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии № 1 МГМСУ им. Евдокимова, Москва, Россия; e-mail: gal_svetlana@mail.ru

Медведев В.Л. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, руководитель уронефрологического центра ГБУЗ-НИИ ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия; e-mail: kkb1@mail.ru

Биктимиров Р.Г. — к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ИППО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующий отделением урологии ФГБУ «ФКЦ ВМТ ФМБА России», г. Химки, Россия; e-mail: rafbik@yandex.ru

Мартов А.Г. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии ИППО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия; e-mail: martovalex@mail.ru

Севрюков Ф.А. — д.м.н., профессор, заведующий отделением урологии ДКБ на ст. Нижний Новгород ОАО РЖД, Нижний Новгород, Россия; e-mail: fedor_sevrukov@mail.ru

Новиков А.Б. — заведующий отделением урологии Многопрофильного медицинского центра Банка России, Москва, Россия; e-mail: novikov-ab@yandex.ru.

Санжаров А.Е. — заведующий урологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр» ФМБА России, Москва, Россия; e-mail: sanzkh@mail.ru

Сергеев В.П. — заведующий онкоурологическим отделением ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. АИ Бурназяна ФМБА России», Москва, Россия; e-mail: garivas@yandex.ru

Д. В. Еникеев, П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев, Л. М. Рапопорт, А. В. Амосов, Т. М. Алексеева,
М. Э. Еникеев, Д. Г. Цариченко, Д. В. Чиненов, Л. Д. Козмин, З. К. Джалаев, М. С. Тараткин

ЧРЕСКОЖНАЯ КРИОАБЛАЦИЯ ОПУХОЛИ ПОЧКИ ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ КОНТРОЛЕМ

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, Москва, Россия

Автор для связи: Д. В. Еникеев — к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, Москва, Россия; e-mail: enikeev_dv@mail.ru

Введение. «Золотым» стандартом лечения больных начальными стадиями рака почки (Т1) является резекция. Однако в последнее время благодаря научному прогрессу появились новые малоинвазивные альтернативные методики. Одним из таких методов является чрескожная криоабляция.

Цель работы: оценить эффективность и безопасность чрескожной криоабляции опухоли почки под ультразвуковым контролем.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 12 пациентов в возрасте от 52 до 76 лет, которым выполняли чрескожную криоабляцию опухоли почки под УЗ-контролем с 2015 по 2017 г. У 11 пациентов размер образования был до 3,0 см (Т1а), у 1 пациента — 4,5 см (Т1б).

На дооперационном этапе и через 6 мес после операции всем пациентам было проведено УЗИ с доплерографией, МСКТ с контрастированием и компьютерное 3D-моделирование, которое помогло четко оценить размер опухоли, уточнить распространенность опухолевого процесса и пространственное отношение внутренней поверхности опухолевого узла к элементам чашечно-лоханочной системы. Во всех наблюдениях образования располагались по задней или латеральной поверхности почки; в нижнем или среднем сегменте; без инвазии в синус.

Мы использовали криомашину 3-го поколения SeedNet gold (Galil Medical), кризонды IceSeed и IceRod. Интраоперационно, непосредственно перед криоабляцией выполнялась биопсия опухоли, наличие почечно-клеточного рака у всех больных было подтверждено морфологически.

Результаты. Длительность криоабляции в среднем — 60 мин. Одна операция была выполнена под эндотрахеальным наркозом, 6 — под спинномозговой анестезией, 5 — под местной и 1 — под внутривенной анестезией. По данным УЗ-обследования с эходоплерографией через 6 мес после операции размер образований у 11 пациентов (Т1а) уменьшился в среднем на 8 мм, при этом в них отсутствовал кровоток. При проведении МСКТ с 3D-моделированием отмечалось также уменьшение образований и полное отсутствие накопления контрастного препарата либо их градиент накопления не превышал 10 HU (первоначально он составлял около 200 HU).

У пациента на стадии Т1б по данным МСКТ отмечено уменьшение опухоли в размере с 4,5 до 3,7 см, однако в ней определен участок до 1,5 см с высоким градиентом накопления контрастного препарата. Пациенту была проведена резекция почки.

Интра- и послеоперационных осложнений выявлено не было.

Выводы. Накопленный опыт позволяет подтвердить эффективность и безопасность перкутанной криоабляции под уз-контролем и рассматривать ее как метод выбора для пациентов с опухолью почки в стадии Т1а с локализацией по задней или латеральной поверхности в нижнем или среднем сегменте, без инвазии в синус.

Ключевые слова: криоабляция, рак почки, чрескожная криоабляция, абляция рака почки

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Еникеев Д.В., Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Амосов А.В., Алексеева Т.М., Еникеев М.Э., Цариченко Д.Г., Чиненов Д.В., Козмин Л.Д., Джалаев З.К., Тараткин М.С. Чрескожная криоабляция опухоли почки под ультразвуковым контролем. Урология. 2017;3:68–73

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.3.68-73>

Введение. Почечно-клеточный рак (ПКР) — это наиболее часто встречающийся вид злокачественного новообразования почки; на его долю приходится 90–95% от всех опухолей почек и около 4% от числа всех эпителиальных новообразований [1–3]. В течение последних двух десятилетий ежегодный прирост частоты ПКР составил 2% как в Европе, так и во всем мире (данные Всемирной организации здравоохранения за 2013 г.) [2, 4].

Общепризнанная заболеваемость ПКР в 2012 г. составила около 338 тыс. случаев, при этом смертность превысила отметку в 144 тыс. [1]. В России, по данным Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии за 2015 г., ПКР был выявлен у 22 846 человек, что

составило 3,9% от всех впервые выявленных опухолей различных локализаций, при этом смертность составила 8511 случаев. В течение 1 года число зарегистрированных в России новых случаев ПКР выросло почти на 5% [5]. Рост числа впервые выявленных новообразований во многом обусловлен улучшением диагностики за счет более широкого использования в клинической практике современных лучевых методов визуализации: УЗИ, МСКТ и МРТ. Благодаря этим методам стало возможным раннее выявление небольших опухолей (стадия Т1) [3], как правило, протекающих бессимптомно (более чем у половины заболевших) [6, 7].

За последние годы возросла доля органосохраняющих пособий, которые стали применяться не только по абсолютным показаниям (опухоль единствен-

ной почки, двусторонние опухоли), а все чаще — по относительным и избирательным показаниям. Во всем мире наблюдается тенденция к снижению травматичности операций [4]. На сегодняшний день в ведущих урологических центрах мира не более 5% всех проводимых вмешательств открытые [8]. На фоне стремления к снижению инвазивности большую популярность набирает такая альтернатива хирургическому лечению, как криоабляция.

Впервые криоабляция рака почки была выполнена еще в 1974 г. в эксперименте на животных [9]. Однако ввиду технических трудностей (громоздкая конструкция криомашины, толстые криозонды и отсутствие контроля за проведением процедуры) метод не сумел обрести популярность. Технический прогресс и появление новых лучевых методов исследования в 1980-х гг. возродили интерес к криохирургии [10]. И уже в 1993 г. G. Onik и соавт. [11] опубликовали данные о контроле за процессом формирования ледяного шара при помощи ультразвука. А в 1994 г. английским ученым F. Lee были разработаны и применены температурные сенсоры, при помощи которых обеспечивалось точное достижение требуемой температуры [12]. Уже в 1995 г. в Японии доктором M. Uchida была выполнена чрескожная криоабляция опухоли почки человека [13]. Разрушение тканей во время криоабляции служит результатом двух последовательных этапов: этап заморозки — во внеклеточном пространстве формируются кристаллы льда, что ведет к росту осмотического давления; последнее вызывает активную диффузию жидкости из клеток, тем самым активируя процессы апоптоза; затем кристаллы льда формируются уже во внутриклеточном пространстве, потенцируя цитотоксический эффект;

этап оттаивания — при оттаивании из-за повреждения клеточных структур возникают отек, окклюзия и тромбоз сосудов, что в итоге приводит к некрозу опухолевого образования [14, 15].

Криоабляция опухоли почки может быть выполнена разными способами: открытым, лапароскопическим и чрескожным. Решение о конкретном виде доступа принимается с учетом локализации опухоли. Лучшие результаты криоабляции получены при экзофитном расположении опухоли (25% диаметра опухоли находится в паранефральной клетчатке) [16]. В настоящее время открытый доступ (ввиду своей травматичности) используется крайне редко [14, 17]. Для выполнения криоабляции под лапароскопическим контролем необходимы проведение интубационного наркоза и техническое обеспечение в виде лапароскопического ультразвукового датчика для оценки распространения ледяного шара [18]. В свою очередь чрескожная криоабляция может осуществляться под контролем ультразвука, КТ или МРТ [16]. Важно отметить, что при проведении операции под УЗ-контролем необходимо проводить визуализацию с нескольких точек, так как формирующийся ледяной шар в значительной мере снижает видимость [16, 19]. Безусловным достоинством чрескожного доступа является возможность выполнения операции под местной анестезией [20].

Цель работы: оценить эффективность и безопасность криоабляции опухоли почки под ультразвуковым контролем.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 12 пациентов в возрасте от 52 до 76 лет (средний

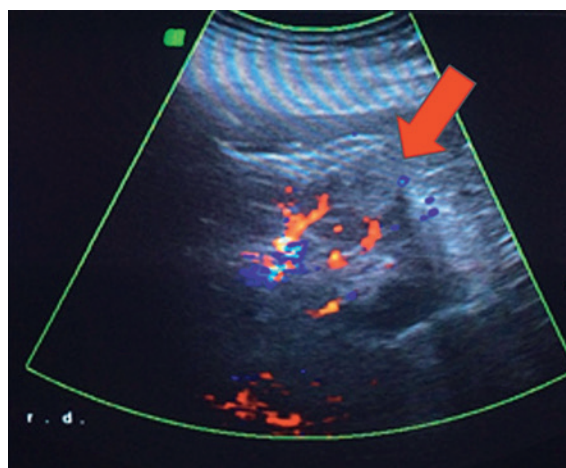


Рис. 1. Ультразвуковая доплерография сосудов почки (стрелкой обозначено опухолевое образование)

возраст — 62,5 года), которым выполнялась чрескожная криодеструкция опухоли почки. Период наблюдения составил 8 мес. Все 12 вмешательств были выполнены одним хирургом.

У 11 пациентов ПКР соответствовал стадии T1a (размер опухоли до 3 см), у 1 — стадии T1b (размер опухоли — 4,5 см). В 8 случаях опухоль локализовалась справа, в 4 — слева. На дооперационном этапе была проведена оценка характеристик опухоли по шкале PADUA (Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical). У 8 пациентов она составила 6–7 баллов (низкая), у 3 — 8–9 (средняя) и у 1 — 10 (высокая). Криоабляция выполнялась с использованием криомашины 4-го поколения SeedNet Gold («Galil Medical») и криозондов IceSeed или IceRod диаметром 17-gauge. Наличие тех или иных криозондов обусловлено различием зон формирования ледяного шара.

На этапе предоперационного обследования всем пациентам проводилось УЗИ с доплерографией (рис. 1). Во всех наблюдениях образования располагались по задней или латеральной поверхности почки в среднем или нижнем сегменте. Подобная локализация опухоли делает ее наиболее доступной для проведения криозондов. Помимо УЗИ каждому пациенту выполняли МСКТ почек с контрастированием (рис. 2) и компьютерное 3D-моделирование (рис. 3). Последнее позволяло оценить не только размер опухоли, но и распространенность опухолевого процесса, а также пространственное отношение внутренней поверхности опухолевого узла к элементам чашечно-лоханочной системы.

Операцию проводили в несколько этапов.

На первом этапе нами осуществлялась интраоперационная ультразвуковая навигация и планирование расположения зондов в опухоли. Затем выполнялась пункционная биопсия образования. Во всех 12 случаях наличие ПКР было подтверждено гистологически. Далее проводилось тестирование криозондов. Его целью стала оценка работоспособности зондов и адекватности подачи газов. Четвертый этап операции заключался в проведении криозондов в опухолевый очаг. В среднем на установку одного зонда уходило 5–8 мин (рис. 4). Далее следовал этап контрольного ультразвукового мониторинга и оценки правильности уста-

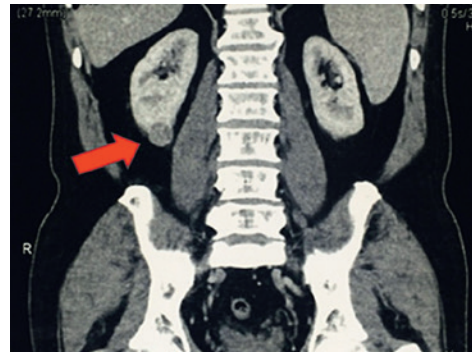
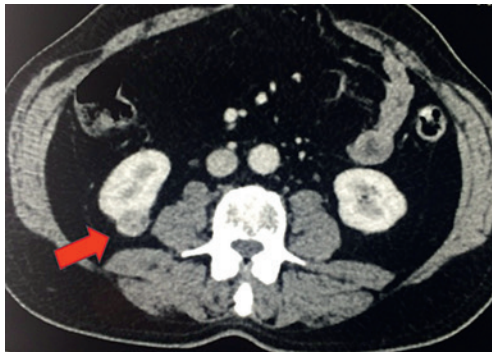


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография почек с контрастированием (стрелкой отмечено опухолевое образование)

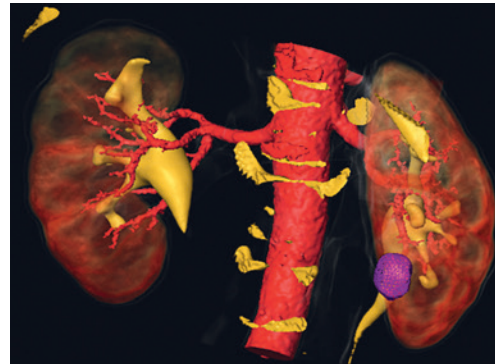


Рис. 3. Предоперационное компьютерное 3D-моделирование

новки зондов. Этап абляции заключался в подаче по криозондам аргона, который в соответствии с эффектом Джоуля–Томсона, расширяясь по мере выхода в ткани, охлаждал их до температуры от -40 до -60° ; при этом происходила заморозка опухоли и формировался ледяной шар. Для гарантированной абляции опухолевой ткани зона ледяного шара должна (визуально) распространиться на 3–5 мм за границы опухоли. Длительность этапа составила 10 мин. Затем наступал цикл пассивной разморозки длительностью около 6 мин; подача газов отсутствовала; проходило пассивное снижение температуры. Далее следовал цикл активной разморозки длительностью примерно 2 мин;

при этом по зондам начиналась подача гелия, который (в соответствии с вышеописанным эффектом) поднимал температуру тканей до нормальных значений.

Результаты. Продолжительность криоабляции в среднем составила 60 мин (от 48 до 85 мин). Одна операция была выполнена под эндотрахеальным наркозом, 6 – под спинномозговой анестезией, 5 – под местной (в качестве местного анестетика использовали раствор ропивакаина гидрохлорида 2 мг/мл объемом 50 мл) и 1 – под внутривенной анестезией.

При ультразвуковом обследовании через 6 мес после операции у 11 пациентов со стадией T1a объем образований уменьшился в среднем на 8 мм.



Рис. 4. Этап чрескожной пункции опухоли почки под УЗ-контролем

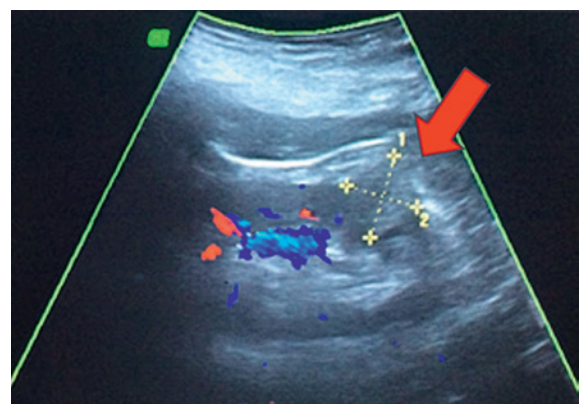


Рис. 5. Результаты ультразвуковой-доплерографии сосудов почки через 6 мес. после операции (стрелкой обозначено опухолевое образование)

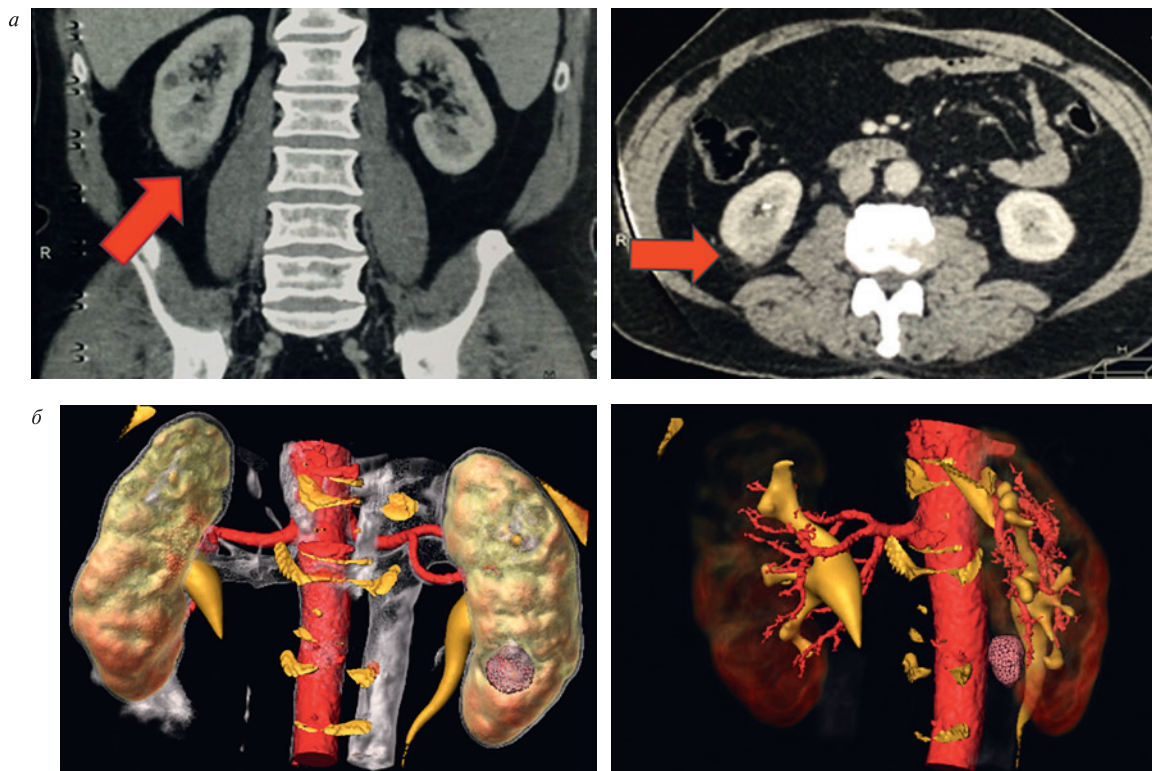


Рис. 6. Данные обследования пациента через 6 месяцев после операции

а — МСКТ почек с контрастированием (стрелка указывает на зону криоабляции), *б* — компьютерное 3D-моделирование.

Структура образований изменилась, став более гиперэхогенной. Данные эходоплерографии указывали на отсутствие кровотока в их проекции (рис. 5).

При МСКТ и 3D-моделировании также отмечалось уменьшение образований в размере. Более того, градиент накопления контрастного препарата либо отсутствовал, либо не превышал 10 HU (рис. 6 *а*, *б*).

У пациента со стадией T1b (размер опухоли — 4,5 см), по данным УЗИ и МСКТ, через 6 мес после операции отмечено уменьшение опухоли в размере от 0,8

до 3,7 см; однако в ее проекции определялся участок размером до 1,5 см с высоким градиентом накопления контрастного препарата (100 HU; рис. 7). В дальнейшем пациенту была выполнена лапароскопическая резекция почки. Операция прошла без осложнений. Гистологическое заключение: зона низкодифференцированного светлоклеточного рака размером до 1,5 см с обширными зонами геморагии и некроза. В зоне дна резекции опухолевого роста не обнаружено. В почечной паренхиме — признаки нефрогидро-

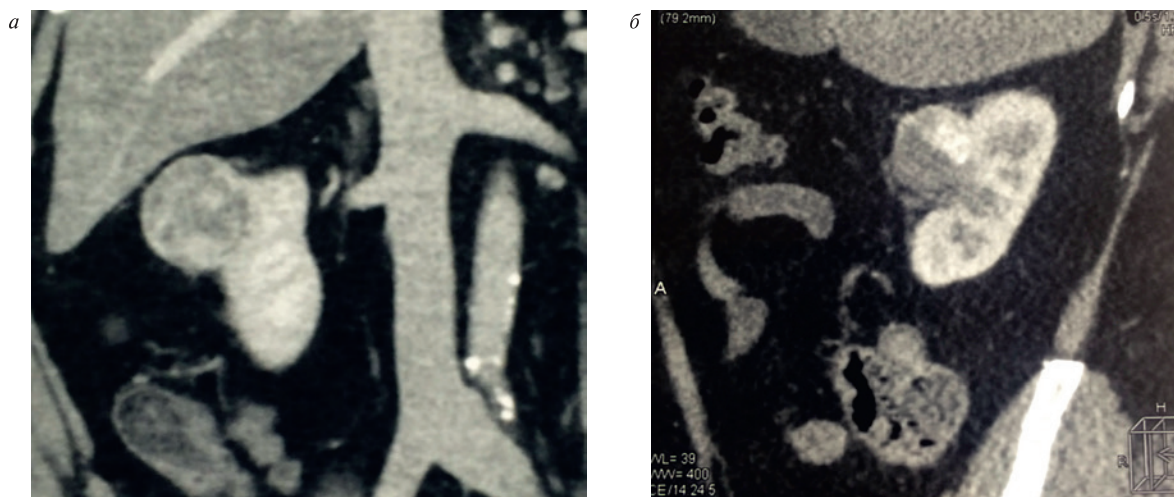


Рис. 7. Данные КТ пациента с опухолью почки стадии T1b до (*а*) и через 6 мес. после (*б*) операции

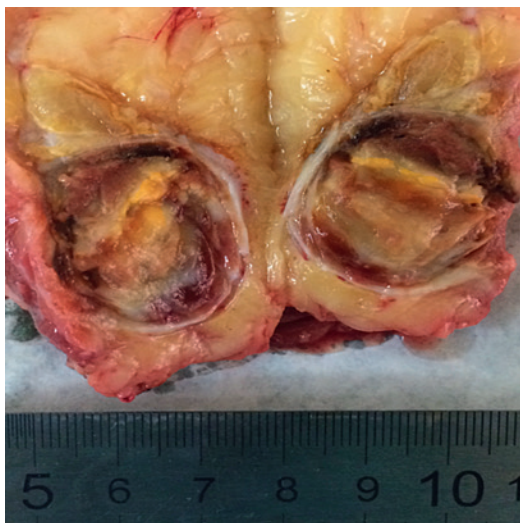


Рис. 8. Макропрепарат опухоли почки после криодеструкции

за, гиперемия клубочков, очаговая периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация. Послеоперационный период протекал без особенностей (рис. 8). Нами не было отмечено послеоперационных осложнений тяжелее I степени по шкале Clavien–Dindo. Изменений в лабораторных показателях (креатинин, азот, мочевины) не выявлено. Экскреторная функция почек сохранена. В настоящее время продолжается наблюдение за пациентами с целью оценки общей и безрецидивной выживаемости, а также общих функциональных результатов.

Заключение. Чрескожная криоабляция под ультразвуковым контролем является эффективной и безопасной методикой лечения больных с опухолью почки стадии T1a с локализацией по задней или латеральной поверхности в нижнем или среднем сегменте без инвазии в почечный синус. Несмотря на небольшое количество пациентов и относительно короткий период наблюдения, в нашей работе была продемонстрирована высокая эффективность криоабляции. Стоит отметить, что использованная нами шкала PADUA позволила оценить и систематизировать предоперационные показатели локализации опухоли (размер, отношение к чашечно-лоханочной системе, расположение, характер опухолевого процесса: экзофитный или эндофитный), однако требуется дальнейшая оценка ее эффективности (при планировании криоабляции). В дальнейшем планируется продолжить наблюдение за всеми пациентами для оценки долгосрочной эффективности криоабляции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W.W., Comber H., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;6(49):1374–1403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
2. Society A.C. Cancer Facts & Figures <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>. American Cancer Society; 2016 [cited 2016 11 June].
3. Lane B.R., Rini B.I., Uzzo R.G., *Cancer of the Kidney. 10th ed.* Devita V.T. Jr L.T., Rosenberg editor. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.

4. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S., Dabestani S., Hofmann F., Hora M., et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *European urology*. 2015;67(5):913–924. Doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.005. PubMed PMID: 25616710.
5. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrov G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Moskva: MNIOI im. P.A. Gertsena filial FGBU «FMITs im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii. 2015. 250 p. Russian (Каприн А.Д., Старинской В.В., Петров Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015. 250 с.).
6. Miller D.C., Ruterbusch J., Colt J.S., Davis F.G., Linehan W.M., Chow W.H., et al. Contemporary clinical epidemiology of renal cell carcinoma: insight from a population based case-control study. *J Urol*. 2010;184(6):2254–58. Doi: 10.1016/j.juro.2010.08.018. PubMed PMID: 20952033; PubMed Central PMCID: PMC3059076.
7. Sun M., Thuret R., Abdollah F., Lughezzani G., Schmitges J., Tian Z., et al. Age-adjusted incidence, mortality, and survival rates of stage-specific renal cell carcinoma in North America: a trend analysis. *Eur Urol*. 2011;59(1):135–141. Doi: 10.1016/j.eururo.2010.10.029. PubMed PMID: 21035250.
8. Bratslavsky G.B.R. Emerging Strategies of Nephron Sparing Surgery in Patients with Localized and Recurrent Renal Cell Carcinoma. *Malign Tumours*. 2010;1(1):5–14.
9. Breining H., Helpap B., Minderjahn A., Lymberopoulos S. The parenchymal reaction of the kidney after local freezing. *Urological research*. 1974;2(1):29–31. PubMed PMID: 4428547.
10. Reiser M., Drukier A.K., Ultsch B., Feuerbach S. The use of CT in monitoring cryosurgery. *European journal of radiology*. 1983;3(2):123–28. PubMed PMID: 6873073.
11. Onik G.M., Reyes G., Cohen J.K., Porterfield B. Ultrasound characteristics of renal cryosurgery. *Urology*. 1993;42(2):212–215. PubMed PMID: 8367932.
12. Lee F., Bahn D.K., McHugh T.A., Onik G.M., Lee F.T., Jr. US-guided percutaneous cryoablation of prostate cancer. *Radiology*. 1994;192(3):769–776. Doi: 10.1148/radiology.192.3.8058945. PubMed PMID: 8058945.
13. Uchida M., Imaide Y., Sugimoto K., Uehara H., Watanabe H. Percutaneous cryosurgery for renal tumours. *British journal of urology*. 1995;75(2):132–36; discussion 6–7. PubMed PMID: 7850315.
14. Mazaris E.M., Varkarakis I.M., Solomon S.B. Percutaneous renal cryoablation: current status. *Future oncology*. 2008;4(2):257–269. Doi: 10.2217/14796694.4.2.257. PubMed PMID: 18407738.
15. Beerlage H.P., Thuroff S., Madersbacher S., Zlotta A.R., Aus G., de Reijke T.M., et al. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. *European urology*. 2000;37(1):2–13. Doi: 20091. PubMed PMID: 10671777.
16. Patel N., King A.J., Breen D.J. Percutaneous image-guided cryoablation of small renal masses. *Abdominal radiology*. 2016;41(4):754–766. Doi: 10.1007/s00261-016-0682-2. PubMed PMID: 26915090.
17. Davol P.E., Fulmer B.R., Rukstalis D.B. Long-term results of cryoablation for renal cancer and complex renal masses. *Urology*. 2006;68(1 Suppl.):2–6. Doi: 10.1016/j.urol.2006.03.066. PubMed PMID: 16857453.
18. da Silva R.D., Jaworski P., Gustafson D., Nogueira L., Kang F., Molina W., et al. How I do it: laparoscopic renal cryoablation (LRC). *The Canadian journal of urology*. 2014;21(6):7574–7557. PubMed PMID: 25483768.
19. Ortiz-Alvarado O., Anderson J.K. The role of radiologic imaging and biopsy in renal tumor ablation. *World J Urol*. 2010;28(5):551–557. doi: 10.1007/s00345-010-0549-z. PubMed PMID: 20419303.
20. Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Amosov A.V., Enikeev D.V., Chinenov D.V., Lumpov I.S., Vorobyov A.A. Cryoablation in urology. *Urologia*. 2014;6:108–112. Russian (Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Еникеев Д.В., Чиненов Д.В., Лумпов И.С., Воробьев А.А. Криоабляция в урологии. Урология. 2014; 6:108–112).

Поступила 11.04.17
Принята в печать 25.04.17

Сведения об авторах:

Еникеев Д.В. — к.м.н., зам. директора НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека по научной работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: enikeev_dv@mail.ru

Глыбочко П.В. — академик РАН, д.м.н., профессор, ректор ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), директор НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, Москва, Россия; e-mail: rektorat@mma.ru

Аляев Ю.Г. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), директор клиники урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: ugalyaev@mail.ru

Рапопорт Л.М. — д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора по лечебной работе НИИ уронефрологии и репродуктивного развития человека, Москва, Россия; e-mail: leonidrapoport@yandex.ru

Амосов А.В. — д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: amosov-av@yandex.ru

Алексеева Т.М. — заведующая отделением анестезиологии-реаниматологии клиники урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Еникеев М.Э. — д.м.н., заведующий вторым отделением клиники урологии, профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: enikmic@mail.ru

Цариченко Д.Г. — д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: tsarichenkodg@yandex.ru

Чиненов Д.В. — к.м.н., доцент кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: chinenovdv@rambler.ru

Козмин Л.Д. — к.м.н., заместитель директора по лечебной работе НОКЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Джалаев З.К. — аспирант кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: dzhalaev.zurab@mail.ru

Тараткин М.С. — клинический ординатор кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: marktaratkin@gmail.com

ПОВРЕЖДЕНИЕ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ ВО ВРЕМЯ ЛАПАРОСКОПИИ В УРОЛОГИИ. РАЗБИРАЕМ ХИРУРГИЧЕСКУЮ ТАКТИКУ НА КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРАХ

¹ ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» ФМБА России, Московская область, г. Химки, мкр. Новогорск, Россия

² Кафедра урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Автор для связи: А. А. Капутовский — врач-уролог ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия; e-mail: kaputovskiy79@mail.ru

Повреждение магистральных сосудов — грозное интраоперационное осложнение в лапароскопической урологии. На основании обзора литературы и анализа клинических случаев авторы предлагают оригинальную хирургическую тактику для их ликвидации. Отличительной особенностью которой является применение ручной ассистенции, что позволяет одновременно использовать преимущества лапароскопии и открытых операций.

К л ю ч е в ы е с л о в а: лапароскопия, урология, повреждения магистральных сосудов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Биктимиров Р.Г., Мартов А.Г., Биктимиров Т.Р., Капутовский А.А. Повреждение магистральных сосудов во время лапароскопии в урологии. Разбираем хирургическую тактику на клинических примерах. Урология. 2017;3:74–77

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.3.74-77>

Повреждение магистральных сосудов (аорта, нижняя полая вена, подвздошные артерии и вены) — одна из самых сложных интраоперационных ситуаций в лапароскопии. Частота встречаемости, по результатам различных ретроспективных исследований, варьируется от 0,043 до 1,7% [1–5]. В целом риск возникновения значимого кровотечения в ходе лапаро- и торакоскопических процедур достигает 2,3% [4]. В лапароскопической урологии повреждение сосудов — наиболее общее интраоперационное осложнение [6]. Риск повреждения магистральных сосудов связан с технической сложностью хирургического пособия и методом выполнения пневмоперитонеума, при этом рекомендуется более безопасный «открытый» способ. Сложность операции прогностически важнее, чем опыт хирурга, а также возраст или индекс массы тела пациента [1, 3, 6, 7]. В доступных нам источниках зафиксировано не менее 700 случаев повреждения главных сосудов брюшной полости в ходе лапароскопии с опытом успешного восстановления лапароскопическим способом [8]. Сравнительного анализа о том, какие анатомические структуры повреждаются чаще, достоверно не обнаружено. Регистрированы единичные случаи одновременного повреждения иглой Вереща абдоминальной аорты и нижней полой вены с мезентериальными сосудами, а также одновременной травмы правых общих подвздошных артерии и вены. Все повреждения были успешно ликвидированы [5, 9]. В то же время интраоперационная травма крупных вен брюшной полости и таза вне зависимости от вида оперативного вмешательства и хирургической отрасли ассоциирована с высоким процентом послеоперационной смертности и тяжелых осложнений — 23 и 60% соответственно [10]. Кроме этого повреждение сосудов — самая частая причина конверсии

[11]. Закрытие дефекта возможно хирургическим швом, клипированием, с помощью сшивающих аппаратов, клеевых композиций и гемостатических губок или комбинацией методов [12]. В отдельных случаях могут потребоваться использование заплат из аутовены или искусственного материала, анастомоз «конец в конец», протезирование сосуда [10].

Таким образом, повреждение магистральных сосудов в процессе лапароскопии — нечастое, но регулярно встречающееся интраоперационное событие с потенциально высоким риском тяжелых, в том числе летальных, осложнений. Хирургическая тактика вариабельна. Определить правильные тактические и технические приемы, их последовательность, адекватность для каждого конкретного случая не всегда просто. Это связано с ограниченным временем для принятия решения и высокой эмоциональной нагрузкой, которая ложится на хирургическую бригаду при возникновении кровотечения из магистральных сосудов. Этот факт побудил нас поделиться своими клиническими наблюдениями и предложить пошаговую хирургическую тактику, используемую в нашем отделении.

Клинический случай № 1

Пациент М. 48 лет. Находился на стационарном лечении в урологическом отделении Федерального клинического центра высоких медицинских технологий ФМБА России с 12.02 по 26.02.2016. Диагноз: аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. Хронический пиелонефрит. Хроническая болезнь почек 5Д, программный диализ с 2010 г. По данным лучевых методов исследования, классическая картина поликистоза со значительно увеличенными почками, которые занимают практически все забрюшинное пространство. Кроме этого обращало на себя внимание морбидное ожирение с индексом массы тела 41,5 кг/м². В целях ликвидации хро-

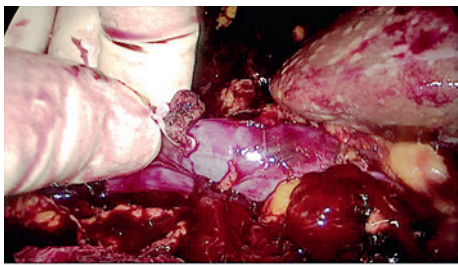


Рис. 1. Участок повреждения зажат рукой, рядом с большим пальцем клипса на культе гонадной вены

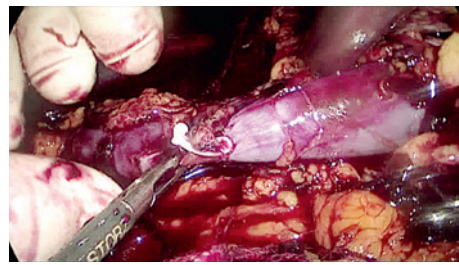


Рис. 2. Дефект НПВ зажат лапароскопическим зажимом, «рука помощи» свободна для дальнейших манипуляций

нического очага инфекции и подготовки к трансплантации почки 15.02.2016 была произведена лапароскопическая билатеральная нефрэктомия. Операция начата с правосторонней нефрэктомии. Почки частично располагалась в ретрокавальном пространстве. На заключительном этапе выполнения правосторонней нефрэктомии отмечено постоянное и достаточно интенсивное поступление венозной крови из области ворот почки. Повышено внутрибрюшное давление с 11 до 16 мм рт.ст. Для более эффективной эвакуации сгустков произведена смена аспиратора диаметром 5 мм на диаметр 10 мм. Без использования специальных устройств заведена «рука помощи» через аппендикулярный разрез в правой подвздошной области. После удаления основной массы жидкой крови и сгустков визуализирован дефект стенки нижней полой вены, находящийся рядом с устьем правой гонадной вены, которая была ранее клипсована. Первичный гемостаз был достигнут сначала прижатием пальцем к позвоночнику и далее пережатием рукой (рис. 1).

Далее установлен дополнительный 5-мм порт и рана в нижней полой вене пережата зажимом (рис. 2). Левая рука оперирующего хирурга была освобождена, что дало возможность закончить удаление правой почки. За счет аспирации кист размеры удаляемого органа были значительно уменьшены и почка удалена через тот же разрез в правой подвздошной области. Освобождено пространство для окончательной диагностики ситуации и выбора метода закрытия дефекта в нижней полой вене.

Установлено, что длина повреждения около 5–6 мм располагается параллельно ходу сосуда и возможно его ушить без значимого сужения просвета. Поврежденный участок изолирован сосудистым и лапароскопическим зажимами и ушит интракорпорально полипропиленовой нитью 4–0 на атравматической игле (рис. 3, 4).

Операция продолжена левосторонней нефрэктомией, которая протекала без технических сложностей.

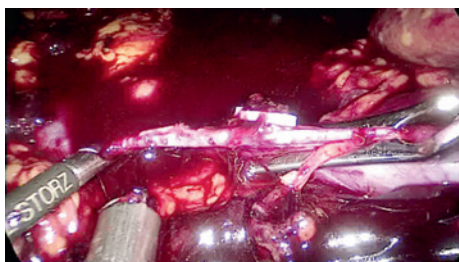


Рис. 3. Участок поврежденной стенки изолирован, слева лапароскопический зажим, справа сосудистый типа «бульдог»

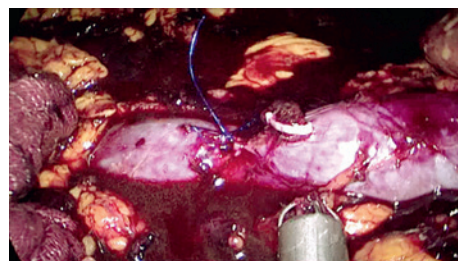


Рис. 4. Вид после ушивания поврежденной стенки нижней полой вены

Кровопотеря оценена в 3000 мл. После компенсации кровопотери течение послеоперационного периода гладкое, проводилась стандартная терапия, направленная на профилактику послеоперационных осложнений. В настоящий момент пациент продолжил программный гемодиализ и находится в листе ожидания.

Клинический случай № 2

Пациент М. 37 лет. Донор почки. 10.12.2015 была произведена мануально-ассистированная донорская нефрэктомия слева. В процессе мобилизации левого мочеточника в области подвздошных сосудов возникло повреждение общей левой бедренной артерии вследствие локального спаечного процесса. Место дефекта изолировано лапароскопическими зажимами (рис. 5).

Для удобства интракорпорального шва через порт для ручной ассистенции был установлен троакар, после чего дефект артерии длиной до 3 мм был ушит (рис. 6).

Кровопотеря составила не более 200 мл. Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент выписан на 3-е сутки после операции.

Причина повреждения нижней полой вены в первом клиническом случае в сочетании факторов — гигантских размеров почек с ретрокавальным расположением медиального края правой почки и не диагностированный в предоперационном периоде крупный приток НПВ. В процессе выполнения правосторонней нефрэктомии произошел его отрыв у места впадения.

Интраоперационный конфликт с нижней полой веной может быть не менее опасным, чем повреждение магистральных артерий, что продемонстрировано в наших наблюдениях. Основное обстоятельство — потеря времени, которое уходит на определение

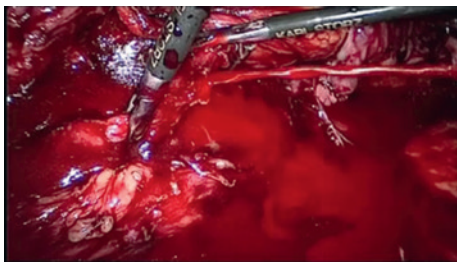


Рис. 5. Общая левая подвздошная артерия пережата в проксимальном направлении. Снимок в момент наложения зажима для прекращения ретроградного кровотока

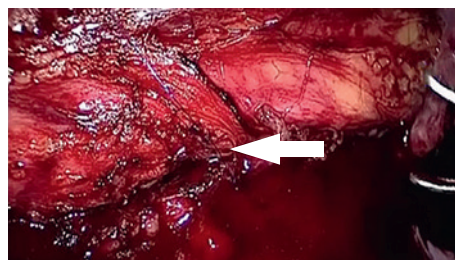


Рис. 6. Вид после ушивания места повреждения левой общей подвздошной артерии (указано белой стрелкой)

источника кровотечения. Задача усложняется в условиях местной венозной гипертензии и развитых коллатеральных вен, например на фоне крупных опухолей почек или поликистоза. Причем предоперационная диагностика анатомических вариантов строения притоков НПВ, наличия и числа крупных патологических вен не всегда возможна в необходимом объеме [13]. В таких условиях оперативное пособие может сопровождаться «фоновым» венозным кровотечением, которое не будет клинически значимо, но может на какое-то время маскировать повреждение более крупных венозных стволов, что и стало основной причиной кровопотери в представленном клиническом случае. Вопрос конверсии также остается открытым. В обсуждаемой ситуации, по нашему мнению, лапаротомия не улучшила бы визуализацию и не снизила бы кровопотерю, но значительно ухудшила бы течение послеоперационного периода, что подтверждается нашим наблюдением. Ручная ассистенция позволила использовать все положительные стороны лапароскопии и открытой хирургии. Как результат – ранняя активизация, отсутствие послеоперационных осложнений, сравнительно короткий срок стационарного лечения. Во втором случае правильный порядок действий позво-

лил максимально быстро справиться с возникшей ситуацией без каких-либо последствий.

Представлена схема (см. таблицу) с основными тактическими этапами хирургической коррекции ранения магистральных сосудов и соответствующие им технические приемы. Для быстрого перевода в режим ручной ассистенции: справа выполняется разрез в правой подвздошной области, как для аппендэктомии (для правой), или верхнесрединная минилапаротомия (для левой); слева для правой верхнесрединная минилапаротомия или разрез левой подвздошной области для левой. Длина разреза чуть больше ширины запястья оперирующего хирурга. Такой разрез достаточен для работы с минимальными потерями газа и объема брюшной полости без использования специальных устройств (hand-port), которые не всегда бывают доступными.

Расширение показаний к лапароскопическим операциям и повышение их сложности будут ассоциироваться с повышенным риском повреждения магистральных сосудов. Предложенная хирургическая тактика позволит оперирующему хирургу справиться с этой крайне непростой ситуацией в минимально возможное время и максимально безопасно для пациента.

Таблица

Хирургическая тактика при повреждении магистральных сосудов во время лапароскопии

Тактические этапы	Технические приемы
Первичный гемостаз	Цель — остановка кровотечения, просто и быстро: • Увеличить внутрибрюшное давление. • Увеличить скорость аспирации. • Использовать «руку помощи». • Обнаружив, прижать место кровотечения инструментом или зажать рукой. • Конверсия, если принимаемые меры не позволяют обнаружить источник
Диагностика	Цель — определить характер повреждения: • Установить дополнительные троакары и еще одного ассистента. • Закончить основной этап операции, если это необходимо. • Мобилизовать поврежденный участок сосуда. • Выбрать способ закрытия дефекта
Окончательный гемостаз	Цель — максимально надежно закрыть повреждение стенки магистрального сосуда: • Выполнить конверсию, если выбранный способ не выполним лапароскопически. • Изолировать от кровотока место повреждения сосуда перед ушиванием, клипированием и т.д. для снижения кровопотери
ВАЖНО! Сначала найти источник, потом коагулировать! При интенсивном кровотечении коагуляция без четкого определения источника кровотечения может значительно ухудшить ситуацию, например привести к дополнительному повреждению стенки сосуда, травме мочеочечника, кишечника.	

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Geers J., Holden C.* Major vascular injury as a complication of laparoscopic surgery: a report of three cases and review of the literature. *Am Surg.* 1996; 62(5):377–339.
2. *Thiel R., Adams J.B., Schulam P.G., Moore R.G., Kavoussi L.R.* Venous dissection injuries during laparoscopic urological surgery. *J Urol.* 1996;155(6):1874–1876.
3. *Sundbom M., Hedberg J., Wanhainen A., Ottosson J.* Aortic injuries during laparoscopic gastric bypass for morbid obesity in Sweden 2009–2010: a nationwide survey. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(2):203–207.
4. *Schäfer M., Lauper M., Krähenbühl L.* A nation's experience of bleeding complications during laparoscopy. *Am J Surg.* 2000;180(1):73–77.
5. *Guloglu R., Dilege S., Aksoy M., Alimoglu O., Yavuz N., Mihmanli M., Gulmen M.* Major retroperitoneal vascular injuries during laparoscopic cholecystectomy and appendectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2004;14(2):73–76.
6. *Permpongkosol S., Link R.E., Su L.M., Romero F.R., Bagga H.S., Pavlovich C.P., Jarrett T.W., Kavoussi L.R.J.* Complications of 2,775 urological laparoscopic procedures: 1993 to 2005. *Urol.* 2007;177(2):580–585.
7. *Sanli O., Tefik T., Erdem S., Ortac M., Salabas E., Karakus S., Yucel B., Boyuk A., Oktar T., Ozcan F., Aras N., Tunc M., Nane I.* Prospective evaluation of complications in laparoscopic urology at a mid-volume institution using standardized criteria: Experience of 1023 cases including learning curve in 9 years. *J Minim Access Surg.* 2016;12(1):33–40.
8. *Jafari M.D., Pigazzi A.* Techniques for laparoscopic repair of major intraoperative vascular injury: case reports and review of literature. *Surg Endosc.* 2013;27(8):3021–3027.
9. *Battaglia L., Bartolucci R., Berni A., Leo E., De Antoni E.* Major vessel injuries during laparoscopic cholecystectomy: a case report. *Chir Ital.* 2003;55(2):291–294.
10. *Mandolino T., Canciglia A., Taranto F., D'Alfonso M., Tonante A., Mamo M., Sturmiolo G.* Outcome of iatrogenic injuries to the abdominal and pelvic veins. *Surg Today.* 2008;38(11):1009–1112.
11. *Richstone L., Seideman C., Baldinger L., Permpongkosol S., Jarrett T.W., Su L.M., Pavlovich C., Kavoussi L.R.* Conversion during laparoscopic surgery: frequency, indications and risk factors. *J Urol.* 2008;180(3):855–859.
12. *McGinnis D.E., Strup S.E., Gomella L.G.* Management of hemorrhage during laparoscopy. *J Endourol.* 2000;14(10):915–920.
13. *Mukhtarulina S.V., Kaprin A.D., Astashov V.L., Aseeva I.A.* Variants of the inferior vena cava and its tributaries: the classification, embryogenesis, CT imaging and clinical significance in para-aortic lymphadenectomy. *Cancer urology. Russian* (Мухтарулина С.В., Каприн А.Д., Асташов В.Л., Асеева И.А. Варианты строения нижней полой вены и ее притоков: классификация, эмбриогенез, компьютерная диагностика и клиническое значение при парааортальной лимфодиссекции. *Онкоурология.* 2013;9(3):10–16)

Поступила 12.04.17

Принята в печать 25.04.17

Сведения об авторах:

Биктимиров Р.Г. — к.м.н., заведующий отделением урологии ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» ФМБА России; e-mail: rafbik@kb119.ru

Мартов А.Г. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой урологии и андрологии ИППО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, профессор кафедры эндоскопической урологии РМАПО, зав. отделением урологии ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗ г. Москвы, Россия; e-mail: martovalex@mail.ru

Биктимиров Т.Р. — врач-уролог отделения урологии ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» ФМБА России, e-mail: Gabastm@mail.ru

Капутовский А.А. — врач-уролог ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия; e-mail: kaputovsky79@mail.ru

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ЦИСТПРОСТАТВЕЗИКУЛЭКТОМИЯ С ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ЭКСЦЕНТРИЧЕСКОЙ ИЛЕОПЛАСТИКОЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Автор для связи: Е.В. Шпот — к.м.н., доцент кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: shpot@inbox.ru

Существует достаточно много вариантов формирования ортотопического мочевого пузыря по источнику ткани и форме мочевого резервуара. В своей практике мы используем методику Каролинского института (Швеция), позволяющую сформировать мочевой пузырь, по форме и объему максимально соответствующий мочевому пузырю здорового человека. В статье представлено клиническое наблюдение, описывающее данную методику: пациент Ш. 63 лет с диагнозом "опухоль мочевого пузыря" pT2N0M0G3, состояние после трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью. Больному выполнена операция лапароскопическая цистпростатвезикулэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией, ортотопическая илеопластика мочевого пузыря, дренирование верхних мочевыводящих путей с обеих сторон мочеточниковыми катетерами-стенками с наружным выведением. Использование методики эксцентрического ушивания позволяет сформировать мочевой резервуар овальной формы, максимально анатомически и функционально сопоставимый с мочевым пузырем здорового человека

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, лапароскопическая радикальная цистэктомия, лапароскопические операции, ортотопический мочевой резервуар

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Шпот Е.В., Пишихачев А.М., Мосякова К.М., Николаева А.С. Лапароскопическая цистпростатвезикулэктомия с ортотопической эксцентрической илеопластикой мочевого пузыря. Урология. 2017;3:78–83

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.3.78-83>

Согласно современным рекомендациям, радикальная цистпростатэктомия является методом выбора лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в стадии T2–T4a [1]. В связи с этим проблема выбора метода деривации мочи продолжает занимать одно из ведущих мест в реконструктивной урологии. Ортотопическая пластика мочевого пузыря является предпочтительным методом лечения данного заболевания в связи с сохранением возможности произвольного мочеиспускания и с относительно хорошими результатами оценки качества жизни пациентов, подвергшихся ортотопической операции.

Многочисленные сравнительные исследования показывают преимущество лапароскопической цистпростатэктомии над открытой по ряду показателей, к ним относятся: объем кровопотери, продолжительность пребывания в стационаре, частота гемотрансфузии, восстановление функций кишечника, необходимость применения анальгетиков в послеоперационном периоде. Единственным преимуществом открытой операции является более короткое время операции [2].

Сравнение открытой и лапароскопической цистпростатэктомии (см. таблицу) [2].

Существует достаточно много вариантов формирования ортотопического мочевого пузыря по источнику ткани и форме мочевого резервуара. В своей практике мы используем методику Каролинского института (Швеция), позволяющую сформировать мочевой пузырь, по форме и объему максимально

соответствующий мочевому пузырю здорового человека. Приведем клиническое наблюдение, описывающее данную методику.

Клиническое наблюдение. Пациент Ш., 63 г. И/б № 41047 (с 20.08.15 по 17.09.15).

Диагноз: опухоль мочевого пузыря pT2N0M0G3. Состояние после трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью (23.06.15).

Клинические проявления заболевания: учащенное мочеиспускание малыми порциями.

Краткие данные анамнеза: у пациента в мае 2015 г. возникла тотальная безболевая макрогематурия с бесформенными сгустками, однократно. Обследован урологом по месту жительства, состояние расценено как обострение хронического простатита. Самостоятельно пациент выполнил МРТ органов малого таза, по данным которой выявлено объемное образование до 4 см по передней стенке мочевого пузыря. 23.06.15 в клинике урологии УКБ №2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова пациенту выполнена трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью, по данным которой на передней стенке мочевого пузыря определялись солидные образования (максимальным размером 45х50 мм). Гистологическое заключение № 5034/39975-92: в препаратах № 39975-84, 86-89, 90-91 картина низкодифференцированного уротелиального рака, врастающего в стенку на фоне хронического цистита с участками полипоза. 39992 — участок слизистой оболочки с кистозным расширением желез и хроническим воспалением в строме.

При поступлении: состояние удовлетворительное, температура тела нормальная, кожные покровы и слизистые

Сравнение открытой и лапароскопической цистпростатэктомии

Таблица

Outcome of interest	No. of studies	No. of patients, LRC/ORC	WMD/OR (95% CI)	p-value	Study heterogeneity				Egger's test (p-value)
					Chi2	df	I2	p-value	
Operating time, min	16	534/522	35,79 [16.79, 54.79]	<0,001	334,11	15	96%	<0,001	0,08
EBL, mL	16	534/522	-467,32 [-636.72, -297.91]	<0,001	465,70	15	97%	<0,001	0,11
LOS, days	16	534/522	-2,72 [-3.63, -1.80]	<0,001	38,55	15	61%	<0,001	0,35
Blood transfusion rate	9	284/281	0.20 [0.14, 0.29]+	<0,001	12,24	8	36%	0,13	0,64
Time to ambulation, days	3	118/119	-1,69 [-3.24, -0.14]	0,03	13,22	2	85%	0,001	0,14
Time to regular diet, days	15	476/470	-1,53 [-1.95, -1.11]	<0,001	256,44	14	95%	<0,001	0,01
Narcotic analgesic requirement, mg	6	140/133	-29,55 [-43.70, -15.39]	<0,001	26,05	5	81%	<0,001	0,37

CI = Confidence interval; OR = odds ratio; WMD = weighted mean difference; LRC = laproscopic radical cystectomy; ORC = open radical cystectomy; EBL = estimated blood loss; LOS = length of hospital stay.

+Values of OR

* Statistically significant results are shown in bold.

Doi:10.1371/journal.pone.0095667.t003.

Outcome of interest	No. of studies	No. of patients, LRC/ORC	OR/WMD (95% CI)	p-value	Study heterogeneity				Egger's test (p-value)
					Chi2	df	I2	p-value	
Pathologic stage									
pTO, Ta, Tis, T1	12	413/384	1,27 [0.89, 1.82]	0,19	3,22	11	0%	0,99	0,93
pT2	14	478/467	1,13 [0.86, 1.49]	0,46	8,33	13	0%	0,81	0,0008
pT3	13	463/452	0,84 [0.63, 1.14]	0,27	16,52	12	27%	0,17	0,05
pT4	8	340/300	0,59 [0.34, 1.03]	0,06	10,89	7	36%	0,14	0,31
Organ confined ≤ pT2	14	513/502	1,33 [1.01, 1.73]	0,04	12,37	13	0%	0,50	0,02
Non organ confined pT3– pT4	14	513/502	0,80 [0.61, 1.06]	0,12	14,92	13	13%	0,31	0,01
Pathologic grade									
Grade 1	5	221/193	0,92 [0.48, 1.75]	0,79	1,29	4	0%	0,86	0,37
Grade 2	7	266/243	1,34 [0.92, 1.94]	0,13	8,35	6	28%	0,21	0,05
Grade 3	7	266/243	0,78 [0.53, 1.15]	0,21	9,39	6	36%	0,15	0,19
Positive surgical margins	7	334/281	0,35 [0.16, 0.73]	0,006	3,31	6	0%	0,77	0,30
Mean lymph node yield, n	8	355/301	0,53 [-1.42, 2.48]*	0,59	83,18	7	92%	<0,001	0,95
Positive lymph node	11	436/394	0,66 [0.44, 1.00]	0,05	7,90	10	0%	0,64	0,24
Local recurrence	4	207/180	1,21 [0.37, 3.95]	0,75	2,71	3	0%	0,44	0,78
Distant metastasis	6	254/230	0,56 [0.31, 1.01]	0,05	3,67	5	0%	0,60	0,85
Cancer-free survival	4	189/147	1,11 [0.66, 1.86]	0,69	1,36	3	0%	0,71	0,81
Death	6	238/218	0,42 [0.23, 0.76]	0,004	3,78	5	0%	0,58	0,90

CI = Confidence interval; OR = odds ratio; WMD = weighted mean difference; LRC = laproscopic radical cystectomy; ORC = open radical cystectomy

Values of WMD

* Statistically significant results are shown in bold.

Doi:10.1371/journal.pone.0095667.t004.



Рис. 1. Пациент Ш., 63 г. И/б №41047.
Ультрасонограмма мочевого пузыря

Определяется объемное экзофитное образование размером 4 см (указано стрелкой)



Рис. 2. Пациент Ш., 63 г. И/б №41047.
МРТ органов брюшной полости

Состояние после ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью от 23.06.15. По правой передней полуокружности мочевого пузыря определяется утолщение до 1 см (указано стрелкой)

бледно-розовой окраски. Пульс — 60 уд/мин, удовлетворительного наполнения, АД — 130/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание учащенное, безболезненное. Моча визуально не изменена.

Данные лабораторных исследований, функциональное состояние почек. **Общий анализ крови:** лейкоц. — $6,1 \times 10^9$ /л, эр. — $5,0 \times 10^{12}$ /л, Hb — 161 г/л, СОЭ — 8 мм/ч. **Биохимический анализ крови:** креатинин — 1,07 мг/дл, мочеви́на — 6,4 ммоль/л, моче́вая кислота — 322 мкмоль/л, глюко́за — 5,5 ммоль/л, общий белок — 85 г/л. Вит. В₁₂ — 125 пмоль/л, фолиевая кислота — 13,5 нмоль/л. **Коагулограмма:** протромбиновый % по Квику — 135, фибриноген — 2,98 г/л. Анализ крови на ПСА

общ. — 1,86 нг/мл. **Общий анализ мочи:** рН — 6,0, лейкоц. — 20–27 в п/зр, эритроц. — 40–50 в п/зр.

При УЗИ: правая почка с четким, ровным контуром, размером 112х54 мм, паренхима однородная толщиной 18 мм. Чашечно-лоханочная система не расширена. Конкрементов, объемных образований нет. Подвижность почки в пределах нормы. Левая почка с четким, неровным контуром размером 115х56 мм, паренхима однородная толщиной 18,0 мм. Чашечно-лоханочная система не расширена. Конкрементов нет. Подвижность почки в пределах нормы. Мочевой пузырь: контуры четкие, неровные. По передней стенке мочевого пузыря определяется объемное экзофитное образование размером 4,0 см (рис. 1). Простата с четким, ровными контурами объемом 25,0 см³. Эхоструктура однородная. При ЦДК кровоток распределен равномерно, очагов патологической васкуляризации не выявлено. Остаточной мочи нет.

При МРТ: почки нормальных размеров, без патологических изменений. Мочевой пузырь округлой формы, достаточного наполнения, стенки неравномерно утолщены, преимущественно по правой передней полуокружности до 10,0 мм (рис. 2), контур ровный четкий. Парапузырная клетчатка на этом уровне несколько тяжиста. Предстательная железа поперечным размером 3,7х3,9 см. Контуры четкие, в структуре определяются кальцинаты. Семенные пузырьки симметричные. Определяются единичные лимфатические узлы подвздошных сосудов размером до 0,7х0,5 см. Почки расположены обычно.

При динамической нефросцинтиграфии: накопительно-выделительная функция почек сохранена, нарушений уродинамики не выявлено. Перфузия (%): слева — 45, справа — 55.

20.08.15 выполнена лапароскопическая цистпростатвезикулэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией. Ортотопическая илеопластика мочевого пузыря. Дренажирование верхних мочевыводящих путей с обеих сторон мочеточниковыми катетерами-стендами с наружным выводением.

Расположение портов — стандартное для данной операции (рис. 3). На 3 см выше пупка установлен визус-порт, а также 4 рабочих порта, слева — два 12 мм, справа — 12 и 5 мм.

Этап цистпростатэктомии с расширенной тазовой лимфаденэктомией выполнен по стандартной методике. Первоначально рассечена брюшина в пузырно-прямокишечном углублении, выделены семенные пузырьки. Вскрыта фасция Денонвиллье, сформировано пространство между прямой кишкой и простатой. Рассечена брюшина вдоль подвздошных сосудов слева. Произведена тазовая лимфаденэктомия. Выделена нижняя треть левого мочеточника. Мочеточник дважды клипирован, пересечен, взята стенка на срочное гистологическое исследование. Произведена аналогичная операция справа, клипированы и пересечены пузырные артерии. Рассечены пупочные связки, мочевой пузырь мобилизован от передней брюшной стенки. Дорзальный венозный комплекс перевязан монокрil 3-0. Дорзальный венозный комплекс и уретра пересечены ультразвуковым скальпелем. Удаление мочевого пузыря, простаты и лимфатических узлов единым блоком.

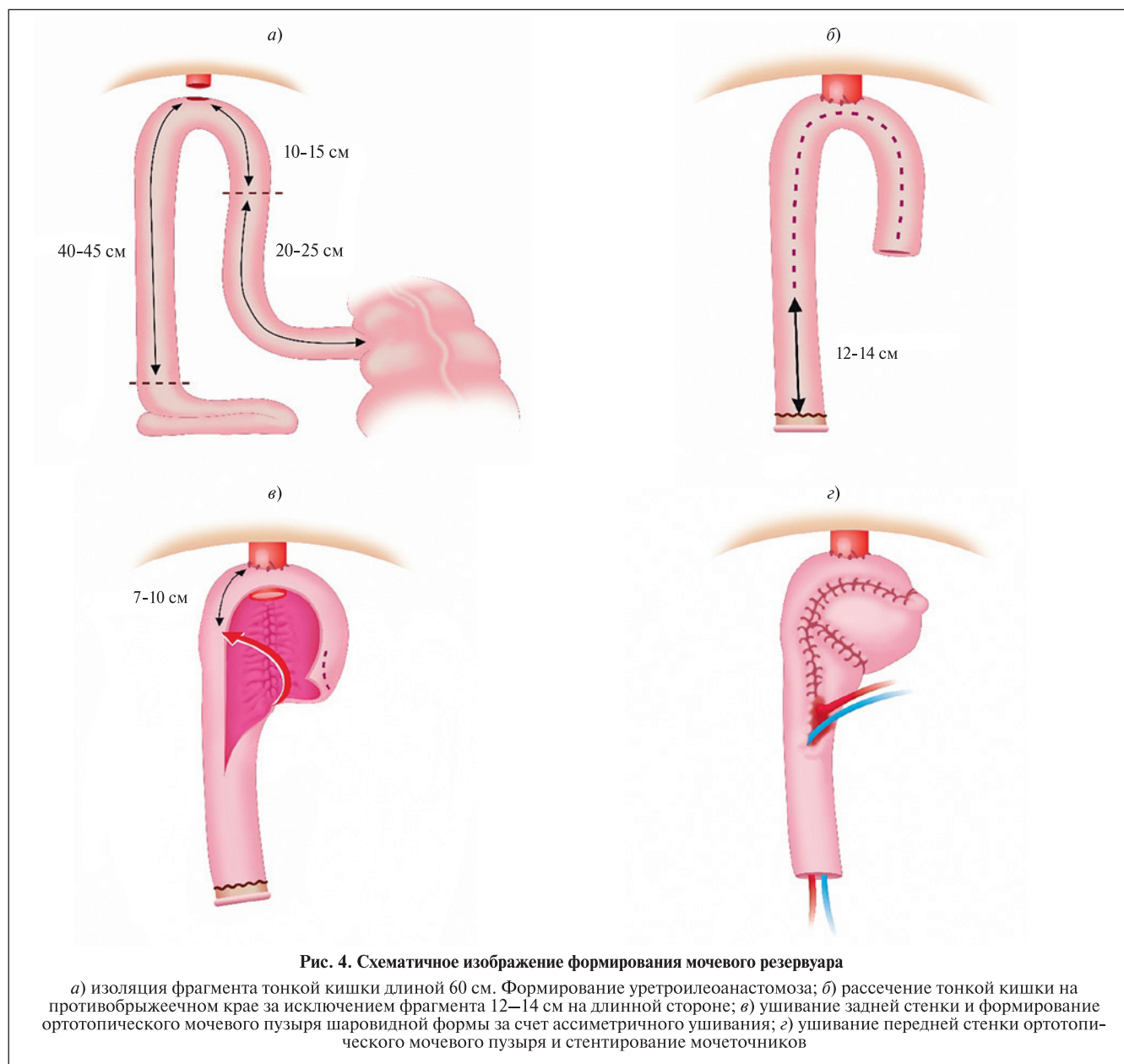
Этап ортотопической илеопластики мочевого пузыря выполнен по методике Karolinska University Hospital. Изоляция фрагмента тонкой кишки длиной 60 см. На расстоянии 40 см от слепой кишки сформировано отверстие диаметром 1 см. Наложен уретроилоанастомоз обвивным швом монокрil 3-0 с двумя иглами 5/8 (рис. 4а). На рас-

стоянии около 25 и 85 см от илеоцекального угла с использованием шивающего аппарата мобилизован фрагмент тонкой кишки длиной около 60 см. Целостность тонкой кишки восстановлена путем наложения межкишечного аппаратного анастомоза «бок в бок». Изолированный фрагмент тонкой кишки рассечен на противобрыжеечной стороне, за исключением концевой части 12–14 см на длинной стороне (рис. 4б). Тонкая кишка сшита по задней поверхности ортотопического мочевого пузыря. Сформирована шаровидная форма ортотопического мочевого пузыря за счет эксцентричного ушивания кишки (рис. 4в). Формирование мочевого резервуара завершается ушиванием передней стенки. На этапе формирования ортотопического мочевого пузыря использован шовный материал монокрил 3-0. На последнем этапе в мочеточники заведены катетеры-стенты с наружным выводением, концы которых проведены через кондуит и выведены через переднюю брюшную стенку, и сформирован уретроилеоанастомоз по Wallace-I шовным материалом монокрил 4-0 (рис. 4г).

Время операции – 6,5 ч. Кровопотеря – 300 мл.



Рис. 3. Пациент Ш., 63 г. И/б №41047. Расположение портов при лапароскопической цистпростатвезикулэктомии с ортотопической илеопластикой мочевого пузыря



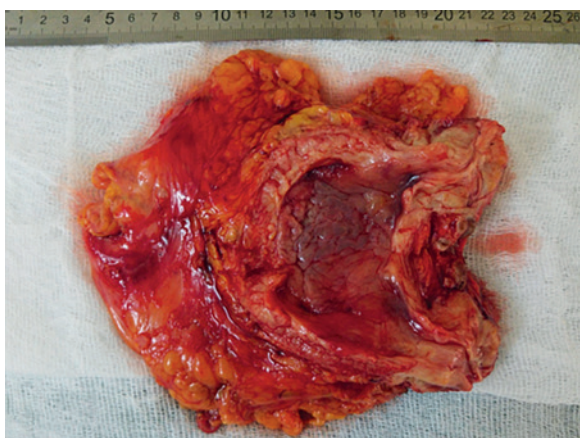


Рис. 5. Пациент Ш., 63 г. И/б №41047. Макропрепарат. Мочевой пузырь, предстательная железа, параилеокальная клетчатка с лимфатическими узлами

Макропрепарат — мочевой пузырь единым блоком с простатой и семенными пузырьками; клетчатка с подвздошно-обтураторными лимфатическими узлами (рис. 5).

В послеоперационном периоде использованы принципы раннего восстановления пациентов (Fast Track). Осложнений не было.

Гистологическое заключение № 6116/49147-85: низкодифференцированная уротелиальная карцинома (G3) с инвазией в собственную пластинку и мультицентрическим характером роста. В зоне ранее выполненной резекции определяется язвенный дефект с выраженным хроническим продуктивным воспалением и наличием гигантских многоядерных клеток, нельзя полностью исключить наличие отдельных опухолевых клеток в дне язвы в зоне мышечной стенки мочевого пузыря. Край резекции мочеточников без признаков опухолевого роста. Доброкачественная узловая железисто-стромальная гиперплазия предстательной железы с очагами ПИН высокой степени. Пресакральные лимфатические узлы с реактивной гиперплазией лимфоидной ткани и липоматозом.

Стенты удалены через 8 дней, уретральный катетер — через 14 дней. По данным контрольной ретроградной цистогрфии затека контрастного вещества не визуализируется (рис. 6). Самостоятельное мочеиспускание восстановилось (порции мочи до 200 мл, остаточной мочи нет, расширения ЧЛС нет). Послеоперационные швы удалены на 10-е сутки, заживление раны первичным натяжением (рис. 7).

Больной выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение уролога по месту жительства. По данным МСКТ органов брюшной полости через год после операции данных за рецидив не выявлено (рис. 8).

Данное клиническое наблюдение продемонстрировало, что лапароскопическая цистпростатэктомия с ортотопической пластикой является эффективной и безопасной методикой, позволяющей с минимальным травмирующим эффектом для организма достичь сопоставимые с открытой операцией интра-, послеоперационные и онкологические результаты. Использование методики эксцентрического ушивания позволяет сформировать мочевой резервуар овальной формы, максимально анатомически и функционально сопоставимый с мочевым пузырем здорового человека.

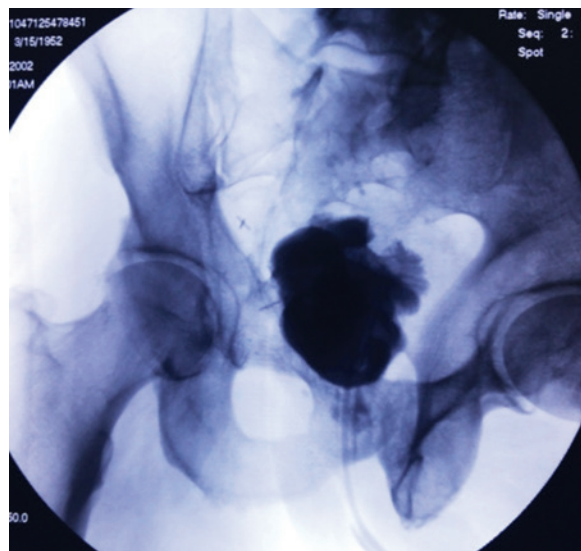


Рис. 6. Пациент Ш., 63 г. И/б №41047. Цистограмма перед удалением уретрального катетера. Затек контрастного препарата за пределы илеокондита не выявлено

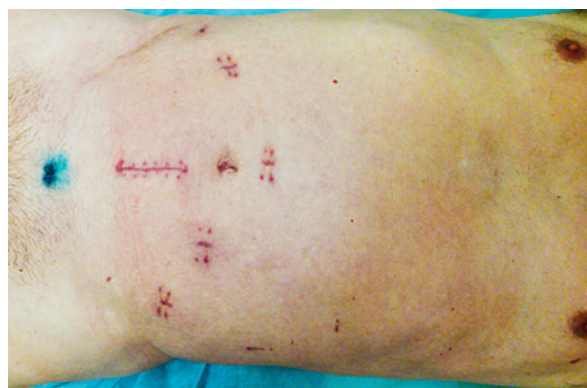


Рис. 7. Пациент Ш., 63 г. И/б №41047. Внешний вид послеоперационных ран



Рис. 8. Пациент Ш., 63 г. И/б №41047. МСКТ органов брюшной полости через 1 год после операции. Данных за рецидив не получено

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization Consensus Conference on Bladder C., Hautmann R.E., Abol-Enein H., Hafez K., Haro I., Mansson W., et al. Urinary diversion. Urology. 2007;69(1 Suppl):17–49. Doi: 10.1016.
2. Laparoscopic versus Open Radical Cystectomy in Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. Kun Tang equal contributor, Heng Li equal contributor, Ding Xia, Zhiquan Hu, Qianyu Zhuang, Jihong Liu, Hua, Xu mail, Zhangqun Ye. PLoS One 2014;16;9(5):e95667. Epub 2014 May 16.

Поступила 03.03.2017
Принята в печать 25.04.17

Сведения об авторах:

Глыбочко П.В. — академик РАН, д.м.н., профессор, ректор ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), директор НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, Москва, Россия; e-mail: rektorat@mma.ru

Аляев Ю.Г. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), директор клиники урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Шпоть Е.В. — к.м.н., доцент кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: shpot@inbox.ru

Пшихачев А.М. — к.м.н., докторант НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: pshich@yandex.ru

Мосякова К.М. — аспирант кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: cristina.imago27@yandex.ru

Николаева А.С. — студентка 6-го курса ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Е. А. Атаманова¹, М. И. Андрюхин¹, И. А. Василенко², О. В. Макаров¹

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», кафедра урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии; Москва, Россия; ² ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; Москва, Россия

Автор для связи: Е. А. Атаманова — аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Российского университета дружбы народов; Москва, Россия; e-mail: dr.atamanova@mail.ru

Цель исследования: улучшить результаты хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Материалы и методы. В работе проведена оценка эффективности комплексной предоперационной подготовки больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Выполнено сравнение клинической эффективности традиционных методов предоперационной подготовки (эластическое бинтование нижних конечностей во время операции и в послеоперационном периоде в сочетании с применением фраксипарина в профилактических дозировках) с применением тех же методов совместно с внутривенным лазерным облучением крови. Дана клиничко-лабораторная оценка показателей коагулограммы, инструментальная оценка доплерографических показателей кровотока в сосудах предстательной железы в динамике. Проведена оценка влияния внутривенного лазерного облучения крови на морфофункциональное состояние тромбоцитов методом real-time-визуализации. *Заключение.* Итоги исследования показали высокую эффективность включения ВЛОК в комплексную предоперационную подготовку пациентов, способствующую снижению осложнений оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, снижая частоту тромботических осложнений на 6% и геморрагических осложнений на 4,9% ($p < 0,05$).

К л ю ч е в ы е с л о в а: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, тромбоциты, внутривенное лазерное облучение крови, тромбозгеморрагические осложнения, аденомэктомия

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Атаманова Е.А., Андрюхин М.И., Василенко И.А., Макаров О.В. Профилактика тромбозгеморрагических осложнений в послеоперационном периоде у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Урология. 2017;1:5–11
<http://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.1.5-11>

Введение. Прогрессивный рост заболеваемости доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) ставит ее в ряд важнейших медицинских и социальных проблем. Демографические исследования ВОЗ свидетельствуют о росте населения планеты в возрасте старше 60 лет, причем его темпы существенно опережают рост численности населения, что делает эту проблему еще более актуальной [1, 2]. Ее клинические проявления имеют место у 34% мужчин в возрасте 40–49 лет, у 67% — 50–59, у 77% — 60–69 и у 83% — старше 70 лет [3–5].

Оперативному лечению подвергаются свыше 40% мужчин старше 50 лет, и доля таких пациентов растет в связи с общемировой тенденцией старения населения. В настоящее время в России открытая аденомэктомия составляет 27,2% операций, трансуретральная резекция простаты — 27,8% всех операций по поводу ДГПЖ [6–8]. Несмотря на совершенствование техники оперативных вмешательств, частота осложнений продолжает расти [9].

Одной из причин смерти больных после аденомэктомии являются тромбозгеморрагические осложнения (как интра-, так и послеоперационные), которые развиваются с частотой, достигающей 50%, обуславливают неудовлетворительные результаты лечения, увеличение продолжительности послеоперационного периода и в ряде случаев — летальный исход. Их профилактика должна начинаться в пред-

операционном периоде [10–13]. Частота тромбозов при открытой аденомэктомии достигает 30–63% от всех хирургических вмешательств. На долю трансуретральной резекции приходится 5–10%.

Более 30% тромбозов развивается интраоперационно. Согласно патологоанатомическим данным, тромбоэмболия легочной артерии развивается у 0,6–6% больных урологического профиля и в структуре послеоперационной летальности занимает второе место [14].

Несмотря на многочисленные разработки по снижению количества геморрагических осложнений, данная проблема остается актуальной.

Цель исследования: улучшить результаты оперативного лечения пациентов с ДГПЖ путем снижения частоты тромбозгеморрагических осложнений в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты обследования 169 больных ДГПЖ без осложнений и с осложненной острой задержкой мочи (ОЗМ), которым проведено оперативное лечение в клинике урологии РУДН на базе ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана в 2011–2014 гг. Больным основной группы (86 [50,9%] человек) вместе с традиционными методами предоперационной подготовки (бинтование нижних конечностей эластичными бинтами или использование компрессионного трикотажа во время операции и в послеоперационном периоде в сочетании с применением фраксипарина в профи-

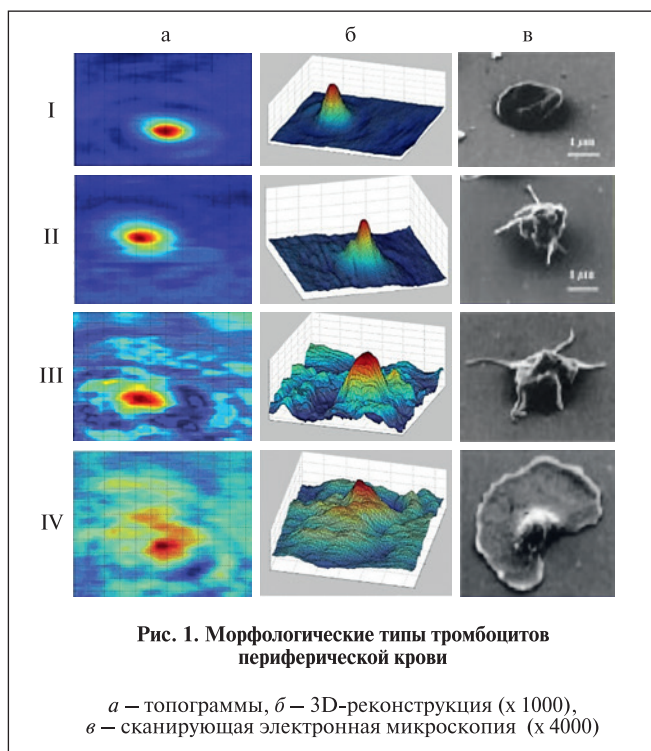


Рис. 1. Морфологические типы тромбоцитов периферической крови

а — топограммы, б — 3D-реконструкция (х 1000), в — сканирующая электронная микроскопия (х 4000)

лактических дозах) провели внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК). Контрольную группу составили 83 (49,1%) пациента, которым проводили традиционную профилактику.

В основной группе ДГПЖ осложнилась острой задержкой мочеиспускания у 35 (20,7%) больных, в контрольной — у 34 (20,1%). Пациентам с ОЗМ при поступлении установили уретральный катетер Foley 16–18 Ch, после чего назначили α -адреноблокаторы (тамсулозин 0,4) и антибиотики широкого спектра действия перорально (фторхинолоны, цефалоспорины). Катетер удалили на 3-и сутки, после чего пациентов с восстановившимся мочеиспусканием выписали домой и в плановом порядке провели оперативное лечение ДГПЖ. Пациентам с неразрешившейся задержкой выполнили троакарную цистостомию и также выписали домой с последующей плановой госпитализацией для проведения второго этапа оперативного лечения. В отношении всех пациентов собрали анамнез, провели клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Морфофункциональное состояние тромбоцитов оценили с помощью аппаратно-программного комплекса БИОНИ (АПК БИОНИ) методом компьютерной цитоморфометрии. Исследования провели на базе МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. В ходе изучения тромбоцитов выделили 4 основных морфологических типа в популяции живых клеток, характеризующих ту или иную степень их активации в зависимости от варианта их формы, характера рельефа поверхности, наличия псевдоподий, их числа и величины, которые соответствуют формам клеток, полученных при электронной микроскопии [15]. Плоские округлые клетки с гладкой или складчатой поверхностью — «гладкие» и «рифленные» дискоциты соответствовали I типу. Ко II морфологическому типу тромбоцитов были отнесены клетки округлой или неправильной формы с гладкой или складчатой поверхностью и 1–3 короткими (мень-

ше диаметра клетки) отростками-псевдоподиями, являющимися выростами поверхностной мембраны. Клетки, имевшие около 2–5 длинных (больше диаметра клетки) отростков, представляли III тип и отличались большим многообразием форм: от плоских дисков до клеток неправильной формы. Тромбоциты неправильной формы с неровной бугристой поверхностью, большим количеством отростков различной длины и многочисленными вакуолями были отнесены к IV морфологическому типу — дегенеративно-измененным клеткам (рис. 1).

Гладкие и рифленные дискоциты являются так называемыми формами покоя. Тромбоциты II–III типов, отличающиеся появлением отростков различного числа и длины, а также изменением их формы, связанной с перестройкой цитоскелета и структуры гранулмера, проявляют внешние признаки функциональной активности. Клетки IV типа — тромбоциты, исчерпавшие свой функциональный потенциал. Известно, что в нормальных условиях 63% тромбоцитов представлено клетками «покоя», 21% — тромбоцитами с низким уровнем активации (II тип), 12% — высокоактивированными клетками с длинными отростками-«антеннами» (III тип), 4% — дегенеративно-измененными (IV тип) [16]. Морфометрию тромбоцитов провели при поступлении, перед операцией и через две недели после операции.

Всем пациентам выполнили УЗИ предстательной железы. Измерили пиковую скорость (V_{max}) и конечную диастолическую скорость кровотока (V_{min}), скорость венозного кровотока, которая характеризует состояние тонуса венул, вен и наличие венозного полнокровия органов малого таза, в том числе предстательной железы, рассчитывали качественные показатели, такие как индекс пульсативности (PI) и индекс резистивности (RI). После клинико-лабораторного обследования всем пациентам без ОЗМ выполнили чреспузырную аденомэктомию или трансуретральную резекцию аденомы предстательной железы. Выбор метода оперативного лечения зависел от объема предстательной железы и характера роста аденоматозных узлов. В 1-е, 3-и, 7-е сутки и через 2 нед после операции провели клинический осмотр, выполнили клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, исследовали коагулограмму.

Внутривенное лазерное облучение крови осуществлено с помощью полупроводникового аппарата «АЗОР» и световодных насадок (мощность излучения — 2 мВт, длина волны — 0,63 мкм). Время экспозиции составило 45 мин однократно в течение 7 сут для пациентов перед плановым оперативным лечением и в течение 3 сут для таковых с ОЗМ на фоне дренирования мочевого пузыря. Среди сопутствующих заболеваний у пациентов обеих групп чаще всего встречались ишемическая болезнь сердца, гипертоническая и варикозная болезнь нижних конечностей. По сопутствующим заболеваниям пациенты были распределены по группам примерно одинаково. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы часто сопровождается хроническими воспалительными заболеваниями почек и нижних мочевых путей. Хронический пиелонефрит диагностирован у 21 (12,4%) больного, хронический простатит — у 79 (46,7%).

Статистический анализ проводился в пакете программ STATISTICA 10. При обработке результатов

использовались как параметрические, так и непараметрические методы. Если закон распределения соответствовал нормальному закону, применяли параметрические методы, в противном случае использовались непараметрические методы.

Зависимость между двумя количественными переменными исследовалась с помощью корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции Пирсона.

Анализ двух независимых и зависимых (парных) выборок проводился на основании *t*-критерия Стьюдента с определением уровня значимости *p*-критерия. Однофакторный дисперсионный анализ применялся при сравнении средних значений для трех и более выборок. Определялся уровень значимости *p*-критерия наименьшей значимой разности (НЗР).

Правило проверки статистической значимости взаимосвязи между качественными переменными простое – если уровень значимости *p* меньше, чем 0,05, взаимосвязь статистически значима, если *p* больше, чем 0,05, результат считался статистически не значимым.

Результаты. С помощью трансректальной ультразвуковой доплерографии установлено, что у пациентов всех групп имелись изменения кровотока в сосудах предстательной железы. У мужчин основной и контрольной групп без ОЗМ V_{max} в капсулярных артериях составила $16,91 \pm 4,83$ и $16,79 \pm 4,78$ см/с, у больных ОЗМ – $19,92 \pm 6,35$ и $19,00 \pm 5,18$ соответственно. Данный показатель кровотока в парауретральных артериях в основной и контрольной группах пациентов без ОЗМ был увеличен в 2 раза и составил $12,44 \pm 4,38$ и $12,33 \pm 4,15$ см/с соответственно. У 13 (15,1%) пациентов основной группы и 8 (9,5%) – контрольной V_{max} превысила 25 см/с. При анализе V_{min} в капсулярных артериях у больных ДГПЖ без ОЗМ в обеих группах нами отмечено ее возрастание в 2,5 раза по сравнению с нормой. В основной группе она составила $6,99 \pm 1,90$ см/с в контрольной – $6,98 \pm 1,50$, при этом у 13 (15,1%) пациентов основной группы и 16 (19,3%) – контрольной она была увеличена в 5 раз. У пациентов с ОЗМ V_{min} была выше в 3 раза и составила $7,14 \pm 1,65$ и $8,11 \pm 2,03$ см/с соответственно. У 8 (9,3%) пациентов основной группы и у 5 (6%) – контрольной она достигла 15 см/с. Показатель V_{min} в парауретральных артериях по сравнению с нормой был увеличен в 1,5

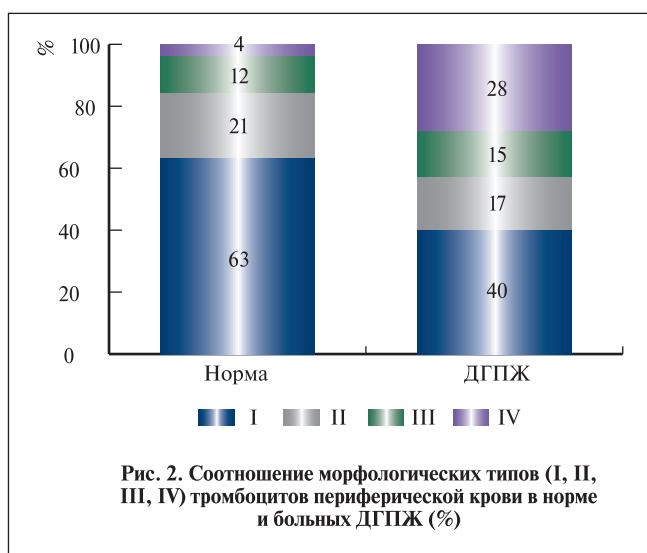


Рис. 2. Соотношение морфологических типов (I, II, III, IV) тромбоцитов периферической крови в норме и больных ДГПЖ (%)

раза у пациентов без ОЗМ и почти в 2 раза – с ОЗМ. В основной группе у пациентов без ОЗМ она составила $3,87 \pm 0,81$ см/с, в контрольной – $5,33 \pm 1,42$. У больных ОЗМ основной и контрольной групп она составила $4,20 \pm 0,88$ и $5,57 \pm 1,56$ см/с соответственно.

У всех мужчин при поступлении определено повышение средних показателей RI, причем он был значительно выше у пациентов с ОЗМ. У пациентов с ДГПЖ без ОЗМ в основной и контрольной группах средний RI составил $0,71 \pm 0,06$ и $0,70 \pm 0,04$ в капсулярных и $0,72 \pm 0,05$ и $0,69 \pm 0,03$ в парауретральных артериях соответственно. При ОЗМ RI увеличивался до $0,74 \pm 0,05$ в капсулярных артериях и до $0,73 \pm 0,06$ – в парауретральных. Также было отмечено повышение RI у больных ДГПЖ без ОЗМ в основной и контрольной группах до $0,70 \pm 0,03$ и $0,71 \pm 0,04$ в капсулярных и до $0,69 \pm 0,03$ и $0,72 \pm 0,02$ в парауретральных артериях соответственно. У пациентов с ОЗМ RI в капсулярных и парауретральных артериях был увеличен до $0,72 \pm 0,04$. У 24 (27,9%) пациентов основной группы с ОЗМ, 11 (12,8%) пациентов без ОЗМ и 19 (22,9%) пациентов контрольной группы с ОЗМ и у 8 (9,6%) без ОЗМ было зафиксировано расширение вен простатического венозного сплетения более 5 см. Кровоток в венах был замедлен, причем у 2 пациентов основной

Показатели кровотока простаты у больных до лечения						Т а б л и ц а 1
Показатели	Группа				Всего (n=169)	Норма (n=20)
	ДГПЖ без ОЗМ осн. (n=51)	ДГПЖ с ОЗМ осн. (n=35)	ДГПЖ без ОЗМ контр. (n=49)	ДГПЖ с ОЗМ контр. (n=34)		
V_{max} капсулярные, см/с	16,91 (4,83)	19,92 (6,35)	16,79 (4,78)	19,00 (5,18)	17,92 (5,35)	6,1 (3,1)
V_{max} парауретр., см/с	12,44 (4,38)	14,81 (5,55)	12,33 (4,15)	14,64 (4,69)	13,35 (4,70)	5,8 (3,0)
V_{min} капсулярные, см/с	6,99 (1,90)	7,14 (1,65)	6,98 (1,50)	8,11 (2,03)	7,26 (1,82)	2,8 (1,8)
V_{min} парауретр., см/с	3,87 (0,81)	4,20 (0,88)	5,33 (1,42)	5,57 (1,56)	4,70 (1,39)	3,1 (2,0)
RI капсулярные	0,71 (0,06)	0,74 (0,05)	0,70 (0,04)	0,73 (0,04)	0,72 (0,05)	0,57 (0,03)
RI парауретральные	0,72 (0,05)	0,73 (0,06)	0,69 (0,03)	0,70 (0,04)	0,71 (0,05)	0,65 (0,04)
PI капсулярные	0,70 (0,03)	0,71 (0,03)	0,71 (0,04)	0,72 (0,04)	0,71 (0,04)	0,67 (0,08)
PI парауретральные	0,69 (0,03)	0,70 (0,03)	0,72 (0,02)	0,72 (0,04)	0,71 (0,03)	0,8 (0,06)
Диаметр вен, мм	5,01 (0,88)	5,11 (0,74)	4,80 (0,84)	5,08 (0,75)	5,01 (0,82)	3,50 (0,75)
Кровоток в венах, см/с	2,77 (0,75)	2,75 (0,62)	2,49 (0,53)	2,76 (0,56)	2,69 (0,63)	4,32 (0,46)

Примечание. Достоверность различий между группами не была установлена ($p > 0,05$).

группы с ОЗМ и у 1 пациента контрольной группы с ОЗМ кровотока вообще не определялся (табл. 1).

В результате исследования установлено, что морфометрические показатели циркулирующих тромбоцитов, определяемые экспресс-методом в режиме реального времени, служат объективными и информативными критериями оценки состояния клеточного звена гемостаза. В группе больных ДГПЖ доли тромбоцитов I, II, III и IV типов составили соответственно 40, 17, 15 и 28% (рис. 2).

Анализ витальных размерных параметров фазовых портретов тромбоцитов показал, что при поступлении у всех пациентов средние в популяции диаметр, периметр, площадь и объем циркулирующих клеток превышали нормальные значения на 20, 18, 30 и 2% соответственно. Диаметр циркулирующих клеток при поступлении больных ДГПЖ обеих групп составил $3,20 \pm 0,81$ мкм, периметр – $9,94 \pm 3,01$ мкм, площадь – $6,56 \pm 3,77$ мкм², объем – $1,71 \pm 0,98$ мкм³. Фазовая высота тромбоцитов, отражавшая состояние тромбоцитарного грануломера, была снижена на 42% и составила $0,71 \pm 0,31$ мкм ($p < 0,05$). Важно отметить, что фазовая высота позволяет оценивать полноценность гранулярного аппарата (реакция выброса активированного тромбоцита отражается снижением фазовой высоты клетки) (табл. 2).

После обследования пациентам выполнили оперативное лечение. Чреспузырная аденомэктомия выполнена 67 (39,6%) пациентам, из них 36 (21,3%) пациентам основной группы и 31 (18,3%) – контрольной, трансуретральная резекция простаты проведена 102 (60,4%) мужчинам, из них 50 (29,6%) – основной группы и 52 (30,8%) – контрольной.

Послеоперационные осложнения были зарегистрированы у 25 (14,8%) из 169 больных, причем чаще – у прооперированных контрольной группы ($p < 0,05$). В структуре ранних осложнений наиболее частыми были кровотечения (4,7%), тромботические (3%) и воспалительные (эпидидимоорхит, пиелонефрит [3,6%]) осложнения. В ближайшем послеоперационном периоде пиелонефрит наблюдался у 2 (2,3%) пациентов основной группы и у 3 (3,6%) – контрольной. Послеоперационное кровотечение в ближайшем послеоперационном периоде отмечено у 2 (2,3%) пациентов основной группы и у 6 (7,2%) – контрольной ($p < 0,05$), во всех случаях его удалось ликвидировать консервативными мерами (табл. 3).

Следует подчеркнуть, что эти осложнения отмечались у пациентов с исходно высокими показателями скорости кровотока в сосудах предстательной железы. Тромбоэмболия легочной артерии диагностирована у 2 (2,4%) пациентов контрольной группы, госпитализированных в реанимационное отделение.

В пред- и послеоперационном периодах нами были обнаружены определенные различия в динамике показателей коагулограммы у оперированных больных основной и контрольной групп. В послеоперационном периоде статистически значимые изменения ($p < 0,001$) коснулись практически всех показателей коагулограммы. При этом у пациентов основной группы доминировали признаки сдвигов в сторону нормокоагуляции.

Так, отмечена положительная динамика уровня фибриногена. При поступлении в основной группе уровень фибриногена составил $3,39 \pm 1,23$ г/л, после ВЛОК – $2,96 \pm 0,93$ г/л. В контрольной группе различий между уровнем фибриногена при поступлении и перед операцией не установлено ($3,08 \pm 0,98$ и $3,10 \pm 0,98$ г/л). Исходный уровень МНО у пациентов основной группы составил $0,99 \pm 0,23$, после ВЛОК – $1,03 \pm 0,20$, через 2 нед – $1,05 \pm 0,19$ ($p < 0,001$). У пациентов контрольной группы исходный уровень МНО составил $1,03 \pm 0,21$, перед операцией – $1,02 \pm 0,20$. К 7-м суткам отмечена тенденция к нормокоагуляции и повышение МНО до $1,07 \pm 0,17$. Содержание РФМК у пациентов основной группы после курса ВЛОК снизилось с $4,09 \pm 0,64$ до $3,77 \pm 0,21$ мг/100 мл ($p < 0,001$). В контрольной группе показатель РФМК при поступлении составил $3,96 \pm 0,61$ мг/100мл, не претерпев существенных изменений в динамике предоперационного наблюдения. Показатель тромбинового времени при поступлении был снижен до $15,08 \pm 3,76$ с, после проведения ВЛОК несколько вырос – до $16,61 \pm 2,81$ с ($p < 0,001$). Таким образом, результаты исследования коагулограммы позволяют говорить о позитивном влиянии ВЛОК, что проявлялось в сохранении устойчивой тенденции сдвигов показателей гемокоагуляции в сторону нормокоагуляции.

Таким образом, исследования динамики коагулограмм показали, что наиболее резкие изменения в системе гемостаза гиперкоагуляционного характера наступили на 3–4-е сутки после операции. На 7–8-е сутки послеоперационного периода активность коа-

Таблица 2
Сравнительный анализ ранних послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах

Осложнение	Группа	
	основная (n=86)	контрольная (n=83)
Кровотечение	2 (2,3%)*	6 (7,2%)
Тромбоэмболия легочной артерии	0*	2 (2,4%)
Тромбофлебит подкожных вен н/к	0*	3 (3,6%)
Пиелонефрит	2 (2,3%)	3 (3,6%)
Эпидидимоорхит	0	1 (1,2%)
Пневмония	2 (2,3%)	1 (1,2%)
Инфаркт миокарда	0*	3 (3,6%)

* Достоверные различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Т а б л и ц а 3

Динамика показателей кровотока в сосудах предстательной железы

Показатель	ДГПЖ без ОЗМ осн. (n=51)		ДГПЖ с ОЗМ осн. (n=35)		ДГПЖ без ОЗМ контр. (n=49)		ДГПЖ с ОЗМ контр. (n=34)	
	при посту- плении	после ВЛОК	при посту- плении	после ВЛОК	при посту- плении	перед операци- ей (без ВЛОК)	при посту- плении	без ВЛОК
V_{max} капс., см/с	16,91 (4,83)	10,35 (3,57)*	19,92 (6,35)	12,85 (4,87)*	16,79 (4,78)	16,13 (4,53)	19,00 (5,18)	16,92 (4,85)*
V_{max} параур., см/с	12,44 (4,38)	6,54 (2,19)*	14,81 (5,55)	8,99 (3,84)*	12,33 (4,15)	12,13 (4,02)	14,64 (4,69)	13,01 (4,01)
V_{min} капс., см/с	6,99 (1,90)	4,02 (1,45)*	7,14 (1,65)	3,37 (0,75)*	6,98 (1,50)	7,01 (1,61)	8,11 (2,03)	7,35 (1,81)
V_{min} параур., см/с	3,87 (0,81)	2,83 (0,38)*	4,20 (0,88)	3,05 (0,41)*	5,33 (1,42)	5,19 (1,39)	5,57 (1,56)	5,17 (1,51)
RI капс.	0,71 (0,06)	0,61 (0,04)*	0,74 (0,05)	0,65 (0,06)*	0,70 (0,04)	0,70 (0,03)	0,73 (0,04)	0,71 (0,05)
RI параур.	0,72 (0,05)	0,66 (0,06)*	0,73 (0,06)	0,67 (0,05)*	0,69 (0,03)	0,70 (0,04)	0,70 (0,04)	0,68 (0,04)*
PI капс.	0,70 (0,03)	0,66 (0,03)*	0,71 (0,03)	0,65 (0,03)*	0,71 (0,04)	0,71 (0,03)	0,72 (0,04)	0,69 (0,03)*
PI параур.	0,69 (0,03)	0,65 (0,03)*	0,70 (0,03)	0,64 (0,03)*	0,72 (0,02)	0,71 (0,03)	0,72 (0,04)	0,70 (0,04)*

* Достоверные различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

гулирующей системы крови снижается, а потенциал противосвертывающей и фибринолитической активности повышается. В результате проведенной предоперационной подготовки у больных основной группы отмечены предупреждения развития гиперкоагуляционных расстройств.

При оценке кровотока в сосудах простаты после ВЛОК нами отмечено снижение среднего показателя V_{max} в капсулярных артериях у пациентов без ОЗМ до $10,35 \pm 3,57$ см/с, с ОЗМ — до $12,85 \pm 4,87$ см/с, в парауретральных артериях у пациентов основной группы без ОЗМ в 2 раза — с $12,44 \pm 4,38$ до $6,54 \pm 2,19$ см/с, в группе пациентов с ОЗМ — с $14,81 \pm 5,55$ до $8,99 \pm 3,84$ см/с. Отмечено снижение среднего показателя V_{min} в капсулярных артериях в 1,5 раза у пациентов без ОЗМ до $4,02 \pm 1,45$ см/с, с ОЗМ до $3,37 \pm 0,75$ см/с. В контрольной группе данные показатели оставались высокими. Однако в группе пациентов с ОЗМ отмечено некоторое снижение данных показателей после установки уретрального катетера, что связано с уменьшением отека на фоне восстановления пассажа мочи (табл. 4).

RI в капсулярных артериях больных без ОЗМ основной группы после курса ВЛОК уменьшился в 1,5 раза и составил $0,61 \pm 0,04$, в парауретральных артериях больных без ОЗМ снизился с $0,72 \pm 0,05$ до $0,66 \pm 0,06$, у пациентов с ОЗМ — с $0,73 \pm 0,06$ до $0,67 \pm 0,05$. В контрольной группе данный показатель больных без ОЗМ и с ОЗМ составил — $0,70$ (0,042) и $0,68$ (0,043) соответственно ($p = 0,00034$ — выявлено статистически значи-

мое различие). У пациентов основной группы без ОЗМ и с ОЗМ отмечено снижение среднего значения диаметра вен парапростатической клетчатки до $3,38$ (0,81) и $4,62$ (0,75) соответственно (до лечения $5,01$ [0,88] и $5,11$ [0,74]) и повышение среднего значения скорости кровотока до $3,66$ (0,44) и $3,55$ (0,37) соответственно.

Анализ витальных размерных параметров фазовых портретов тромбоцитов продемонстрировал, что у пациентов основной группы, которым в предоперационном периоде проводили ВЛОК, средние в популяции диаметр, периметр, объем и площадь циркулирующих клеток снизились на 12, 14, 9 и 22% соответственно, фазовая высота увеличилась на 10%, что указывает на нормализацию морфофункционального состояния клеток. При оценке тромбоцитов периферической крови пациентов основной группы перед операцией зарегистрировано снижение количества активных тромбоцитов в циркулирующей популяции и повышение содержания тромбоцитов I типа (клеток «покоя»). Это свидетельствует о подавлении агрегационной и адгезивной способности тромбоцитов (рис. 3).

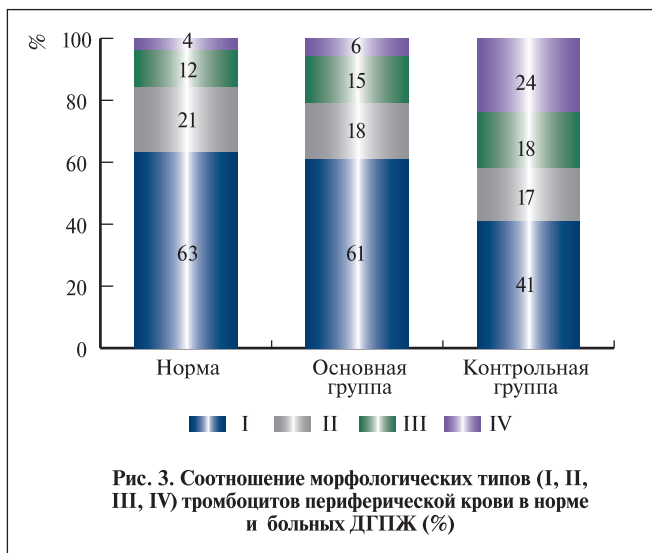
У пациентов основной группы после проведения ВЛОК диаметр тромбоцитов снизился с $3,27 \pm 0,81$ до $2,88 \pm 0,72$ мкм и сохранялся на том же уровне через 2 нед после операции ($2,89 \pm 0,66$ мкм). В контрольной группе мы наблюдали повышение диаметра тромбоцитов после оперативного лечения до $3,14 \pm 0,81$ мкм, в то время как при поступлении и перед операцией данный показатель составил $3,05 \pm 0,76$ и $3,11 \pm 0,89$ мкм соответственно. Также нами отмечена положительная динамика периметра тромбоцитов в основной груп-

Т а б л и ц а 4

Размерные параметры тромбоцитов периферической крови больных ДГПЖ основной и контрольной групп ($M \pm \delta$)

Группы		Диаметр (D), мкм	Периметр (P), мкм	Высота (H), мкм	Площадь (S), мкм ²	Объем (V), мкм ³
Норма		$2,61 \pm 0,82$	$8,25 \pm 3,41$	$1,23 \pm 0,51$	$4,67 \pm 2,12$	$1,81 \pm 1,33$
Основная группа (n=86)	При поступлении	$3,27 \pm 0,81$	$10,19 \pm 3,06$	$0,78 \pm 0,31$	$6,84 \pm 3,95$	$1,88 \pm 1,06$
	Перед операцией (после ВЛОК)	$2,88 \pm 0,72^*$	$8,76 \pm 2,68^*$	$0,86 \pm 0,37^*$	$5,36 \pm 3,52^*$	$1,72 \pm 1,21^*$
	Через 2 нед после операции	$2,89 \pm 0,66^*$	$8,91 \pm 2,37^*$	$0,76 \pm 0,33^*$	$5,81 \pm 4,08^*$	$1,60 \pm 1,07^*$
Контрольная группа (n=83)	При поступлении	$3,05 \pm 0,76$	$9,45 \pm 2,85$	$0,69 \pm 0,32$	$5,99 \pm 3,35$	$1,51 \pm 0,99$
	Перед операцией	$3,11 \pm 0,89$	$9,63 \pm 3,14$	$0,66 \pm 0,41$	$6,47 \pm 4,27$	$2,07 \pm 1,49$
	Через 2 нед после операции	$3,14 \pm 0,81$	$9,97 \pm 3,02$	$0,67 \pm 0,32$	$6,79 \pm 4,12$	$1,62 \pm 1,15$

* Достоверные различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).



пе. При поступлении данный показатель составил $10,19 \pm 3,06$ мкм, а после проведения сеансов ВЛОК — $8,76 \pm 2,68$ мкм, а через 2 нед после операции — $8,91 \pm 2,37$ мкм. У пациентов контрольной группы периметр был больше нормы в среднем на 14% и перед операцией составил $9,63 \pm 3,14$ мкм, после операции наблюдалась отрицательная динамика и увеличение этого показателя до $9,97 \pm 3,02$ мкм.

При анализе площади тромбоцитов у пациентов основной группы после курса ВЛОК нами отмечено снижение этого показателя с $6,84 \pm 3,95$ до $5,36 \pm 3,52$ мкм², после операции данный показатель составил $5,81 \pm 4,08$ мкм² (табл. 5).

При оценке динамики высоты, показателя, отражающего оптическую плотность внутриклеточного вещества тромбоцита, нами установлено достоверное увеличение его после проведения курса ВЛОК пациентам основной группы с $0,78 \pm 0,31$ до $0,86 \pm 0,37$ мкм. В контрольной группе данный показатель находился при поступлении, перед и после операции достоверно не отличался — $0,69 \pm 0,32$ мкм, $0,66 \pm 0,41$ и $0,67 \pm 0,32$ мкм соответственно.

Заключение. Комплексная предоперационная подготовка должна включать спектр диагностических и лечебных мероприятий, проведение которых целесообразно начинать уже с момента поступления больного в стационар. Любое послеоперационное осложнение служит результатом реализации цепи взаимосвязанных патологических процессов. Важными этапами являются полноценная диагностика и предоперационная подготовка, определение возможных рисков и вероятности развития осложнений. Анализ результатов исследования демонстрирует факт поддержания нормокоагуляции в течение 2 нед послеоперационного периода, улучшения показателей кровотока в сосудах предстательной железы на фоне ВЛОК. Полученные результаты свидетельствуют о возможности включения методики ВЛОК в комплекс предоперационной подготовки на этапах хирургического лечения ДГПЖ, а также у пациентов с ОЗМ на фоне дренирования мочевого пузыря. Комплексная предоперационная подготовка способствует улучшению результатов оперативного лечения пациентов с ДГПЖ за счет снижения тромбеморрагических осложнений. Перспективой

дальнейшей разработки темы сузит изучение взаимодействия свертывающей и противосвертывающей систем у пациентов старческого возраста с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в зависимости от сопутствующих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vertkin A.L., Rodyukova I.S., Galkin I.V., Arinina E.N. Not Just A Prostate: Problems Of Benign Prostatic Hyperplasia In Elderly. Farmateka. 2009;9:50–55. Russian (Верткин А.Л., Родюкова И.С., Галкин И.В., Арина Е.Н. Не просто простата: проблемы доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пожилых. Фарматека. 2009;9:50–55).
2. Patel N.D., Parsons J.K. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladderoutlet obstruction. Indian J. Urol. 2014;30(2):214–218.
3. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A., Solntseva T.V., Komarova V.A., Zaitsevskaya E.V. Analysis of Urological Morbidity Rate in Russian Federation in 2002 – 2009s According to Official Statistics. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2011;1:4–10. Russian (Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А., Зайцевская Е.В. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002–2009 гг. по данным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология. 2011;1:4–10).
4. Kurenkov A.V., Komyakov B.K. The results of urodynamic investigation of elderly and senile patients with lower urinary tract symptoms. Meditsinskii vestnik Bashkortostana: nauchno-prakt. zhurnal. 2013;8(2):110–113. Russian (Куренков А.В., Комяков Б.К. Результаты уродинамического обследования больных пожилого и старческого возраста с симптомами нижних мочевых путей. Медицинский вестник Башкортостана: научно-практ. журнал. 2013;8(2):110–113).
5. Krivoborodov G.G. Lower urinary tract symptoms in men. Urologiia. 2014;1:48–54. Russian (Кривобородов Г.Г. Симптомы нижних мочевыводящих путей у мужчин. Урология. 2014;1:48–54).
6. Atryaskin C.B. Managerial and technical aspects of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. Obshchestvennoe zdravookhranenie. 2011;1:56–60 Russian (Атряскин С.В. Организационно-технические аспекты операционного лечения аденомы предстательной железы. Общественное здравоохранение. 2011;1:56–60).
7. Kamalov A.A., Osmolovskii B.E., Okhobotov D.A. Long-term results of prostatic photoselective vaporization in the treatment of prostatic adenoma. Urologiia. 2012;3:31–33. Russian (Камалов А.А., Осмоловский Б.Е., Охоботов Д.А. Отдаленные результаты фотоселективной вапоризации предстательной железы в лечении аденомы простаты. Урология. 2012;3:31–33).
8. Sergienko N.F., Vasil'chenko M.I., Kudryashov O.I., Begaev A.I., Shchekochikhin A.V., Shershnev S.P., Reinyuk O.L., Lototskii M.M. On the question of the so-called gold standard of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. Urologiia. 2012;4:69–72. Russian (Сергиенко Н.Ф., Васильченко М.И., Кудряшов О.И., Бегаев А.И., Щекочихин А.В., Шершневу С.П., Рейнюк О.Л., Лотоцкий М.М. К вопросу о так называемом «золотом стандарте» оперативного лечения аденомы предстательной железы. Урология. 2012;4:69–72).
9. Tkachuk I.N. Complications of transurethral resection of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia and ways of their prevention: PhD thesis: 14.01.23. SPb. 2011;17 s. Russian (Ткачук И.Н. Осложнения трансуретральной резекции простаты у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и пути их профилактики: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.01.23. СПб., 2011;17 с.).
10. Grafov A.A. Prevention of thrombotic and suppurative complications in surgical patients: PhD thesis: 14.01.17. Chelyabinsk. 2011;28 p. Russian (Графов А.А. Профилактика тромботических и гнойных осложнений у хирургических больных: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.17. Челябинск. 2011;28 с.).
11. Roitman E.V. Prevention of venous thromboembolic complications.

- The policy of individualization. Vestnik gematologii. 2013;9(4):28–29. Russian (Ройтман Е.В. Профилактика венозных тромбозов. Курс на индивидуализацию. Вестник гематологии. 2013;9(4):28–29).
12. Savel'ev V.S., Kirienko A.I., Andriyashkin V.V. Results of the project "Venous thromboembolic complication safety zone". Flebologiya. 2011;4:4–9. Russian (Савельев В.С., Кириенко А.И., Андрияшкин В.В. Итоги проекта «Территория безопасности от венозных тромбозов». Флебология. 2011;4:4–9).
 13. Chernyshev I.V., Perepechin D.V. Comprehensive prevention of thromboembolic complications in urologic patients. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2012;1:57–62. Russian (Чернышев И.В., Перепечин Д.В. Комплексная профилактика тромбозов у урологических больных. Экспериментальная и клиническая урология. 2012;1:57–62).
 14. Savel'ev V.S., Kirienko A.I., Andriyashkin V.V., Zolotukhin I.A., Andriyashkin A.V. How real is the prevention of postoperative venous thromboembolic complications. Khirurgiya. 2012;10:4–8. Russian (Савельев В.С., Кириенко А.И., Андрияшкин В.В., Золотухин И.А., Андрияшкин А.В. Насколько реально предотвратить послеоперационные венозные тромбозы. Хирургия. 2012;10:4–8).
 15. Michelson A.D. Platelets. 2002, Elsevier Science (USA). 956 p.
 16. Vlasova E.A., Vasilenko I.A., Vatazin A.V., Suslov V.P., Pashkin I.N. The features of platelet function and platelet morphology by using of anticoagulant therapy in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis. Nefrologiya i dializ. 2014;1:139–144. Russian (Власова Е.А., Василенко И.А., Ватазин А.В., Суслов В.П., Пашкин И.Н. Особенности функции и морфологии тромбоцитов при применении антикоагулянтной терапии у больных с хронической болезнью почек, получающих программный гемодиализ. Нефрология и диализ. 2014;1:139–144).

Поступила 09.08.16

Принята в печать 22.12.16

Сведения об авторах:

Атаманова Е.А. — аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Российского университета дружбы народов, Москва; e-mail: dr.atamanova@mail.ru

Василенко И.А. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе академии им. Маймонида ФГБОУ ВО Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина, заведующая научно-исследовательской лабораторией ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Андрюхин М.И. — д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Российского университета дружбы народов, Москва

Макаров О.В. — к.м.н., доцент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Российского университета дружбы народов, Москва

М. В. Немцова^{1, 2}, Е. В. Ивкин¹, А. А. Трякин³, В. В. Руденко⁴,
И. С. Данцев¹, С. А. Тюлядин³, О. Б. Лоран¹

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СПОРАДИЧЕСКИХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА

¹ ГОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва; Россия; ² ГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва; Россия; ³ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; Россия;

⁴ ФГБНУ «Медико-генетический центр», Москва; Россия

Автор для связи: Е. В. Ивкин — младший научный сотрудник сектора клинической медицины НИЦ ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, врач-уролог ГБУЗ ГКБ им. С. П. Боткина, Москва; e-mail: e.ivkin@hotmail.com

Введение. Примерно 95% случаев тестикулярного рака представлено герминогенными опухолями яичка (ГОЯ), среди которых выделяют семинозный и несеминозный герминогенный тестикулярный рак. Существует гипотеза, согласно которой формирование ГОЯ начинается в раннем эмбриогенезе и является проявлением синдрома тестикулярной дисгенезии (СТД).

Цель: определение роли генетических факторов в развитии ГОЯ.

Материалы и методы. Изучена частота аллелей и генотипов KITLG (rs995030, rs1508595), SPRY4 (rs4624820, rs6897876) и BAK1 (rs210138) у 97 фертильных мужчин (контроль), 73 пациентов с ГОЯ (34 сеиномы и 39 несеиномы).

Результаты. Статистически значимая ассоциация с развитием ГОЯ выявлена для гена KITLG rs1508595 ($p=0,0003$ для аллеля G, $p=0,0014$ для генотипа GG), для rs995030 ($p=0,0031$ для генотипа GG). При сравнении пациентов с сеиномой и группы контроля статистически значимые различия выявлены для SPRY4 rs4624820 ($p=0,0226$ для A и $p=0,04$ для AA), для KITLG rs995030 ($p=0,0375$ для G и $p=0,0282$ для GG), rs1508595 ($p=0,0306$ для G), для BAK1 rs210138 ($p=0,0329$ для G и $p=0,0219$ для GG). При сравнении пациентов с несеиномами и фертильных мужчин статистически значимые различия выявлены только для KITLG rs1508595 ($p=0,0005$ для G и $p=0,0021$ для GG). Не получено статистически значимых различий при сравнении частот аллелей и генотипов исследуемых генов у пациентов с сеиномой и несеиночным раком, однако установлено статистически значимое различие этих групп при исследовании сочетания генотипов по трем генам ($p=0,029$; OR=3,709 [1,147–11,99]). Показано, что сочетание генотипов по трем генам повышает риск развития ГОЯ в 6,5 раз ($p=0,0005$; OR=6,526 [2,078–20,5]), а риск развития сеиномы — более чем в 12 раз ($p<0,0001$; OR=12,68 [3,731–, 11]).

Заключение. Комплексное исследование генотипов, ассоциированных с ГОЯ у пациентов с проявлением СТД, может служить дополнительным критерием при формировании групп риска, их мониторинге и разработке подходов к семейному консультированию и лечению, что является основой предсказательной медицины.

Ключевые слова: герминогенные опухоли яичка (ГОЯ), KITLG, SPRY4, BAK1, однонуклеотидные полиморфизмы, генотипы высокого риска, факторы риска

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Немцова М.В., Ивкин Е.В., Трякин А.А., Руденко В.В., Данцев И.С., Тюлядин С.А., Лоран О.Б. Генетические факторы риска развития спорадических герминогенных опухолей яичка. Урология. 2017;1:24–30 <http://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.1.24-30>

Введение. Опухоли яичка являются наиболее частой формой солидного рака у молодых мужчин. Примерно 95% случаев тестикулярного рака представлено герминогенными опухолями яичка (ГОЯ), среди которых выделяют семинозный и несеминозный герминогенный тестикулярный рак. Сеиномы обычно проявляются в возрасте примерно 35 лет, средний возраст манифестации несеиномой — 25 лет. В течение последних двух десятилетий в мире показан 70%-ный рост заболеваемости этим типом рака [1]. Хотя сеиномы и несеиномы, возникающие в молодом возрасте, имеют повышенный метастатический потенциал, они отличаются чувствительностью к комбинированной химиотерапии, в том числе к цисплатину, и лучевому лечению,

поэтому на их долю приходится только 70 смертей в год в Великобритании и 350 — в США [2]. Однако у таких пациентов могут возникать побочные эффекты системного противоопухолевого лечения, такие как хроническая усталость, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, бесплодие и даже развитие вторичной опухоли [3]. В связи с этим ранняя диагностика и проведение эффективного лечения имеют первостепенное значение. К сожалению, ранняя диагностика ГОЯ затруднена из-за отсутствия симптомов и информативных скрининговых маркеров. В настоящее время в качестве эффективного метода диагностики выступает биопсия семенников с последующим морфологическим и иммуногистохимическим анализами [4].

Источником ГОЯ служат эмбриональные клетки различной степени дифференцировки; появление опухолей этого типа напрямую связано с формированием пула мужских половых клеток и гаметогенезом.

Существует гипотеза, согласно которой формирование ГОЯ начинается в раннем эмбриогенезе, является составной частью синдрома тестикулярной дисгенезии (СТД) [5]. Эта гипотеза предполагает, что крипторхизм, микролитиаз, гипоспадия, проблемы сперматогенеза и ГОЯ являются проявлением нарушения развития яичек во время раннего эмбриогенеза. В результате этих нарушений происходит блокирование процесса дифференцировки некоторых первичных половых клеток (ППК)/гоноцитов, в результате чего эти зародышевые клетки сохраняют свой эмбриональный профиль во взрослом организме [6]. Причина этого блока развития пока не известна, но существует предположение, будто это обусловлено сочетанием генетических и эпигенетических факторов, а также влиянием факторов окружающей среды [7].

Роль генетических факторов в развитии ГОЯ подтверждается существованием семейного накопления и наследственных форм ГОЯ. Примерно 1,4% всех ГОЯ имеют семейный анамнез, у сыновей и братьев больных риск развития опухолей повышается более чем в 10 раз [8].

В результате проведенных полногеномных ассоциативных исследований идентифицированы гены,

которые участвуют в эмбриональном развитии ткани яичек и сперматогенезе, ассоциированные с развитием ГОЯ. Состояние некоторых однонуклеотидных полиморфизмов этих генов связано с развитием СТД и приводит к значительному повышению риска развития ГОЯ [9].

Цель исследования: определить роль генетических факторов у пациентов с ГОЯ.

Материалы и методы. Исследование проведено на ДНК, полученной из лимфоцитов периферической крови 73 пациентов с ГОЯ (34 семиномы, 39 несеминомы) и 97 фертильных мужчин в возрасте 25–45 лет (контроль). Генотипирование пациентов по полиморфизмам генов *KITLG* (rs995030, rs1508595), *SPRY4* (rs4624820, rs6897876) и *BAK1* (rs210138) проводили методом ПЦР-ПДРФ [10].

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программы Prism 6 (GraphPad Prism version 6.0). Сопоставляли частоту встречаемости полиморфных аллельных вариантов и генотипов исследуемых генов в группе пациентов с ГОЯ и в группе контроля. Тест на соответствие выборки равновесию Харди–Вайнберга проводили с использованием метода χ^2 ($\alpha=0,05$, $df=1$), анализ ассоциаций — путем расчета показателя отношения шансов (OR — odds ratio) с 95% доверительным интервалом (95% CI). Ассоциацию заболевания и аллельного варианта (генотипа) определяли с помощью точного двустороннего критерия Фишера (F), критерия χ^2 (с коррекцией Йейтса на непрерывность выборки),

Т а б л и ц а 1

Сравнение частот аллелей и генотипов для *KITLG* (rs995030, rs1508595), *SPRY4* (rs4624820, rs 6897876) и *BAK1* (rs210138) в группах пациентов с ГОЯ и фертильных доноров

Гены/rs аллели/генотип		Абс. значение/частота		<i>p</i>	OR [95 % CI]
		ГОЯ (<i>n</i> =73)	контроль (<i>n</i> =97)		
<i>SPRY4</i> rs4624820	A	91/0,623	106/0,546	0,183	1,37 [0,89–2,13]
	G	55/0,377	88/0,454	(F)	0,73 [0,47–1,13]
	AA	29/0,397	28/0,289	0,3182	1,62 [0,85–3,09]
	AG	33/0,452	50/0,515	(χ^2)	0,78 [0,42–1,43]
	GG	11/0,151	19/0,196		0,73 [0,32–1,64]
rs6897876	C	92/0,63	110/0,567	0,2653	1,3 [0,84–2,02]
	T	54/0,37	84/0,433	(F)	0,77 [0,5–1,19]
	CC	29/0,397	32/0,33	0,5016	1,34 [0,71–2,52]
	CT	34/0,466	46/0,474	(χ^2)	0,97 [0,53–1,78]
	TT	10/0,137	19/0,196		0,65 [0,28–1,5]
<i>KITLG</i> rs995030	A	22/0,158	46/0,237	0,0554	0,57 [0,33–1,00]
	G	124/0,842	148/0,763	(F)	1,75 [1,00–3,07]
	AA	4/0,055	2/0,021	0,0031	2,75 [0,49–15,46]
	AG	14/0,192	42/0,433	(χ^2)	0,31 [0,15–0,63]
	GG	55/0,753	53/0,546		2,54 [1,3–4,94]
rs1508595	A	23/0,158	65/0,335	0,0003	0,37 [0,22–0,63]
	G	123/0,842	129/0,665	(F)	2,69 [1,58–4,6]
	AA	4/0,055	13/0,134	0,0014	0,37 [0,12–1,2]
	AG	15/0,206	39/0,402	(χ^2)	0,38 [0,19–0,77]
	GG	54/0,739	45/0,464		3,28 [1,7–6,34]
<i>2BAK1</i> rs210138	A	110/0,753	162/0,835	0,0749	0,6 [0,35–1,03]
	G	36/0,247	32/0,165	(F)	1,66 [0,97–2,83]
	AA	39/0,534	65/0,67	0,07	0,56 [0,3–1,06]
	AG	32/0,438	32/0,33	(MWt)	1,59 [0,85–2,97]
	GG	2/0,028	0/0,0		6,82 [0,32–144,22]

$df=2$ (общая модель наследования) либо критерия Манна–Уитни (MWt), сравнивая распределение генотипов и аллелей по каждому полиморфизму.

Сравнение частот встречаемости сочетаний генотипов проводили с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Для всех использованных критериев статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты. Результаты определения частот аллелей и генотипов *KITLG* (rs995030, rs1508595), *SPRY4* (rs4624820, rs6897876) и *BAK1* (rs210138) представлены в табл. 1–4.

Статистически значимая ассоциация с развитием ГОЯ выявлена для rs1508595 гена *KITLG* ($p=0,0003$ для аллеля G, $p=0,0014$ для генотипа GG), для rs995030 ($p=0,0031$ для генотипа GG; см. табл. 1). При сравнении частот аллелей и генотипов других генов мы не выявили статистически значимых различий между группами ГОЯ и контроля.

При сравнении пациентов с семиномой и фертильных мужчин группы контроля статистически значимые различия выявлены для *SPRY4* rs4624820 ($p=0,0226$ для A и $p=0,04$ для AA), для *KITLG* rs995030 ($p=0,0375$ для G и $p=0,0282$ для GG), для *KITLG* rs1508595 ($p=0,0306$ для G), для *BAK1* rs210138 ($p=0,0329$ для G и $p=0,0219$ для GG).

При сравнении пациентов с несеминочным раком и фертильных мужчин статистически значимые различия установлены только для гена *KITLG* rs1508595 ($p=0,0005$ для G и $p=0,0021$ для GG).

Сравнение частот аллелей и генотипов исследуемых генов у пациентов с семиномой и несеминочным раком не выявило статистически значимых различий. Однако мы определили статистически значимые различия этих групп при исследовании сочетания генотипов по трем генам ($p=0,029$; $OR=3,709$ [1,147–11,99]).

Генотипы AA для *SPRY4* (rs4624820), CC для *SPRY4* (rs6897876), GG для *KITLG* (rs995030), GG для *KITLG* (rs1508595) и GG для *BAK1* (rs210138) по результатам полногеномного исследования ассоциаций и по полученным нами данным связаны с высоким риском развития ГОЯ [9]. При анализе *BAK1* (rs210138) в наших выборках генотип GG удалось выявить только у двух пациентов с ГОЯ, поэтому в качестве генотипа высокого риска мы рассматривали генотипы GG и AG.

Нами показано, что сочетание генотипов по трем генам повышает риск развития ГОЯ в 6,5 раз ($p=0,0005$; $OR=6,526$ [2,078–20,5]), а риск развития семиномы – более чем в 12 раз ($p<0,0001$; $OR=12,68$ [3,731–43,11]).

Обсуждение. Известно, что для развития ГОЯ необходимо сочетание определенных генетических факторов, полученных от родителей, а также внешних и внутренних средовых факторов. Даже при семейных формах ГОЯ наследственные мутации в генах, которые могут определять их развитие, довольно редки. При обследовании семей с наследственными формами ГОЯ в нескольких случаях были выявлены полиморф-

Т а б л и ц а 2

Частота аллелей и генотипов для *KITLG* (rs995030, rs1508595), *SPRY4* (rs4624820, rs 6897876) и *BAK1* (rs210138) в группе пациентов с несеминомой

Гены/гс аллели/генотип		Абс. значение/частота		p	OR [95 % CI]
		несеминома ($n=39$)	контроль ($n=97$)		
<i>SPRY4</i> rs4624820	A	43/0,55	106/0,546	1	1,02 [0,6–1,73]
	G	35/0,45	88/0,454	(F)	0,98 [0,58–1,66]
	AA	11/0,28	28/0,289	0,9649	0,97 [0,42–2,21]
	AG	21/0,54	50/0,515	(χ^2)	1,1 [0,52–2,31]
	GG	7/0,18	19/0,196		0,9 [0,34–2,34]
rs6897876	C	46/0,59	110/0,567	0,787	1,1 [0,64–1,87]
	T	32/0,41	84/0,433	(F)	0,91 [0,53–1,55]
	CC	13/0,333	32/0,33	0,8379	1,02 [0,46–2,24]
	CT	20/0,513	46/0,474	(χ^2)	1,17 [0,55–2,46]
	TT	6/0,154	19/0,196		0,75 [0,27–2,04]
<i>KITLG</i> rs995030	A	14/0,18	46/0,237	0,3354	0,7 [0,36–1,37]
	G	64/0,82	148/0,763	(F)	1,42 [0,73–2,77]
	AA	3/0,075	2/0,021	0,0213	3,96 [0,64–24,67]
	AG	8/0,205	42/0,433	(χ^2)	0,34 [0,14–0,81]
	GG	28/0,72	53/0,546		2,11 [0,95–4,72]
rs1508595	A	10/0,13	65/0,335	0,0005	0,29 [0,14–0,60]
	G	68/0,87	129/0,665	(F)	3,43 [1,66–7,09]
	AA	2/0,05	13/0,134	0,0021	0,35 [0,08–1,63]
	AG	6/0,15	39/0,402	(χ^2)	0,27 [0,10–0,71]
	GG	31/0,8	45/0,464		4,48 [1,87–10,73]
<i>BAK1</i> rs210138	A	62/0,8	162/0,835	0,4824	0,77 [0,39–1,49]
	G	16/0,2	32/0,165	(F)	1,31 [0,67–2,55]
	AA	24/0,615	65/0,67	0,2613	0,79 [0,36–1,70]
	AG	14/0,36	32/0,33	(MWt)	1,14 [0,52–2,48]
	GG	1/0,025	0/0,0		7,6 [0,30–190,59]

Т а б л и ц а 3

Частота аллелей и генотипов для *KITLG* (rs995030, rs1508595), *SPRY4* (rs4624820, rs6897876) и *BAK1* (rs210138) в группе пациентов с семиномой

Гены/rs аллели/генотип	Абс. значение/частота		<i>p</i>	OR [95 % CI]
	семинома (<i>n</i> =34)	контроль (<i>n</i> =97)		
<i>SPRY4</i> rs4624820	A	48/0,71	0,0226	1,99 [1,10–3,61]
	G	20/0,29	(<i>F</i>)	0,50 [0,28–0,91]
	AA	18/0,53	0,04	2,77 [1,24–6,19]
	AG	12/0,35	(χ^2)	0,51 [0,23–1,15]
	GG	4/0,12		0,55 [0,17–1,74]
	rs6897876	C	0,1175	1,60 [0,89–2,86]
		T	(<i>F</i>)	0,63 [0,35–1,12]
		CC	0,2935	1,81 [0,82–4,00]
		CT	(χ^2)	0,78 [0,35–1,71]
		TT		0,55 [0,17–1,74]
<i>KITLG</i> rs995030	A	8/0,12	0,0375	0,43 [0,19–0,96]
	G	60/0,88	(<i>F</i>)	2,33 [1,04–5,23]
	AA	1/0,03	0,0282	1,44 [0,13–16,4]
	AG	6/0,18	(χ^2)	0,28 [0,11–0,74]
	GG	27/0,79		3,20 [1,27–8,05]
	rs1508595	A	0,0306	0,47 [0,24–0,92]
		G	(<i>F</i>)	2,13 [1,09–4,18]
		AA	0,0939	0,40 [0,09–1,89]
		AG	(χ^2)	0,54 [0,23–1,27]
		GG		2,42 [1,06–5,50]
<i>BAK1</i> rs210138	A	48/0,71	0,0329	0,47 [0,25–0,90]
	G	20/0,29	(<i>F</i>)	2,11 [1,11–4,02]
	AA	15/0,44	0,0219	0,39 [0,17–0,86]
	AG	18/0,53	(<i>MWt</i>)	2,29 [1,03–5,06]
	GG	1/0,03		8,73 [0,35–219,55]

ные варианты гена *PDE11A* (2q31.2), наличие которых обуславливает отсутствие экспрессии этого белка в ткани яичек у носителей и может являться причиной семейных опухолей [8]. В связи с этим при развитии ГОЯ в качестве генетических причин могут выступать аллельные состояния генов, характеризующиеся определенными полиморфными вариантами ДНК (SNPs).

В табл. 5 представлены сведения о 14 генах, ассоциированных с развитием ГОЯ [9, 11,12,13], выявленных в ходе исследований полногеномных ассоциаций (GWAS).

Как видно из табл. 5, одни из этих генов имеют отношение к эмбриональному развитию тестикулярной ткани и сперматогенезу, другие – участвуют в процессе опухолеобразования, некоторые гены служат необходимым звеном в регуляции митотического и мейотического клеточного деления. Аллельные состояния этих генов являются генетическими факторами, которые могут влиять на формирование гонад в эмбриональном периоде их развития. В нашем исследовании мы изучали гены *KITLG*, *SPRY4* и *BAK1*, которые участвуют в дифферен-

Т а б л и ц а 4

Распределение частот встречаемости сочетания генотипов риска: AA, CC, GG, GG, AG/GG, для генов *SPRY4*, *KITLG*, *BAK1* в исследуемых группах

Клинические группы	Сочетание генотипов риска: AA, CC, GG, GG, AG/GG	
	Сочет+	Сочет-
ГОЯ (<i>n</i> =73)	16/0,22	57/0,78
ГОЯ-семинома (<i>n</i> =34)	12/0,35	22/0,65
ГОЯ-несеминома (<i>n</i> =39)	5/0,13	34/0,87
Контроль (<i>n</i> =97)	4/0,041	93/0,959
<i>p</i> (ГОЯ против К)	0,0005; OR 6,526 [2,078–20,5]	
<i>p</i> (ГОЯ-семинома против К)	<0,0001; OR 12,68 [3,731–43,11]	
<i>p</i> (ГОЯ-несеминома против К)	0,119; OR 3,419 [0,866–13,49]	
<i>p</i> (ГОЯ-семинома против ГОЯ-несеминома)	0,029; OR 3,709 [1,147–1,99]	

Т а б л и ц а 5

Локусы, гены и SNPs, определяющие предрасположенность к развитию sporadic ГОЯ

Локус	Ген	Функция белка	SNPs
12q22	<i>KITLG</i>	Ростовой фактор, регулирует формирование, миграцию и выживание ППК, осуществляет передачу сигнала через KIT-, KRAS-, MAPK-каскады.	rs995030 rs1508595 rs3782179 rs4474514
5q31.3	<i>SPRY4</i>	Ингибитор KIT-регулируемого сигналинга. Мутации или повреждения приводят к активации KIT-регулируемого сигналинга в ГОЯ	rs4624820 rs4324715 rs6897876
6p21.31	<i>BAK1</i>	Супрессор KIT-регулируемого сигналинга, индуцирует апоптоз неправильно мигрировавших первичных половых клеток	rs210138
9p24	<i>DMRT1</i>	Транскрипционный фактор, играет ключевую роль в детерминации пола у мужчин, контролирует тестикулярное развитие и дифференцировку мужских половых клеток	rs755383 rs7040024
5p15	<i>TERT</i>	Регулирует длину теломеры, гиперэкспрессируется в опухолях. Удлинение теломеры связано с увеличением времени жизни клеток и геномной нестабильностью в ГОЯ	rs 2736100
12p13	<i>ATF7IP</i>	Транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию <i>TERT</i> .	rs2900333
1q24.1	<i>UCK2</i>	Идентифицирован в качестве тестикулярного специфического гена TSA903, катализирует фосфорилирование уридина и цитидина с образованием уридинмонофосфата и цитидинмонофосфата	rs4657482
4q22.3	<i>HPGDS</i>	Простагландин-D-синтаза является членом семейства глутатион-S-трансфераз класса сигма. Катализирует превращение PGH2 в PGD2 и играет важную роль в производстве простаноидов в иммунной системе и тучных клетках	rs17021463
4q24	<i>CENPE</i>	Центросома-ассоциированный белок E, который накапливается в фазе G2 клеточного цикла. Необходим для поддержания хромосомной стабильности путем эффективной стабилизации микротрубочек на кинетохоре. Играет ключевую роль в движении хромосом в метафазной пластине во время митоза	rs4699052
5p15.33	<i>CLPTMIL</i>	Мембранный белок, избыточная экспрессия которого в цисплатин-чувствительных клетках вызывает апоптоз. Полиморфизм в этом гене, повышает предрасположенность к некоторым видам рака, рака легких, поджелудочной и молочной железы	rs4635969
7p22.3	<i>MAD1L1</i>	Компонент чекпойнта в анафазе митоза, участвует в задержке фазы, пока все хромосомы не выстраиваются должным образом на метафазной пластине. Играет определенную роль в контроле клеточного цикла и опухолевой супрессии	rs12699477
16q23	<i>RFWD3</i>	Белок участвует в убиквитинопосредованной деградации TP53 в ответ на повреждение ДНК, выступает в качестве позитивного регулятора стабильности TP53 при прохождении G1/S чекпойнта. Играет определенную роль в передаче сигналов и репарации повреждений ДНК	rs4888262
17q22	<i>TEX14</i>	Белок необходим для формирования межклеточных мостиков в мейозе и митозе, для крепления микротрубочек к кинетохору. Межклеточные мосты — эволюционно консервативные структуры, которые соединяют дифференцирующие зародышевые клетки и необходимы для сперматогенеза и мужской фертильности	rs9905704
17q22	<i>PPM1E</i>	Белок семейства PPM серин/треонинных протеинфосфатаз, дефосфорилирует и инактивирует множество субстратов, включая серин/треонинпротеинкиназу PAK1, 5-АМФ-активированную протеинкиназу (AMPK)	rs7221274

цировке, миграции и выживании ППК, и подтвердили их значение в развитии ГОЯ и особенно семиномы.

В настоящее время принята модель развития ГОЯ, учитывающая действие генетических и различных этиологических факторов, участвующих в процессе формирования опухоли яичка [7]. В качестве внешних факторов и факторов микроокружения, связанных с риском развития опухоли, рассматриваются три большие группы. Одна группа связана с состоянием материнского организма в процессе беременности, пренатальные факторы, к которым относятся гипертензия у матери, преэклампсия, курение в период беременности. Ко второй группе относят перинатальные факторы, такие как крипторхизм, гипоспадия, низкая или, напротив, высокая масса плода при рождении. В третью группу включены постнатальные факторы, связанные с образом жизни: позднее начало пубертатного пери-

ода, бесплодие, работа на вредных предприятиях, влияние хлорсодержащих соединений.

Все эти факторы в сочетании с генетическими и эпигенетическими составляющими могут приводить к нарушению формирования тестикулярной ткани, дифференцировки, миграции и выживания половых клеток. Из половых клеток с нарушенным нормальным развитием формируются районы внутриканальцевой герминогенно-клеточной неоплазии, в которых накопление соматических повреждений в генах, ассоциированных с канцерогенезом, приводит к формированию *carcinoma in situ*. Для развития ГОЯ большое значение имеют последующие соматические нарушения таких генов, как *KRAS*, *BRAF*, *KIT* и др., или хромосомных перестроек, особенно часто в опухолевом материале выявляют изменения 12-й хромосомы. Дополнительный материал 12p появляется в результате перестройки или амплификации небольшого района короткого плеча 12-й хромосо-

мы. В этом районе расположены гены, участвующие в канцерогенезе, экспрессия которых усиливается в результате увеличения дозы генов, связанной с появлением дополнительного хромосомного материала. С одной стороны, это гены *KRAS* и циклин D2 (*CCND2*), связанные со злокачественной трансформацией и пролиферацией клеток. С другой стороны, это расположенные в данном районе гены *STELLA*, *NANOG*, *EDR1*, *GDF3*, связанные с поддержанием стволового потенциала клеток и их плюрипотентных свойств [14]. В результате накопления определенного спектра молекулярно-генетических изменений неоплазия трансформируется в карциному, обуславливая появление герминогенно-клеточных опухолей [15].

Нами показано, что определенные аллели *SPRY4* (rs4624820), *KITLG* (rs995030, rs1508595) и *BAK1* (rs210138) статистически значимо ассоциированы с развитием семиномы, а при их сочетании риск развития семиномы повышается более чем в 12 раз. А. Ferlin и соавт. при исследовании аллельных вариантов одного гена *KITLG* (rs995030 и rs4471514) в семиномах и несеминомах получил подобные результаты [16]. Кроме того, мы выявили статистически значимые различия в частотах сочетания аллелей высокого риска в семиномах и несеминомах ($p=0,029$; $OR\ 3,709$ [1,147–11,99]), что позволяет предположить различный вклад исследуемых генов в патогенез этих типов ГОЯ. Предшественниками для семиномы служат недифференцированные первичные половые клетки (ППК), для несеминомы — ППК с большей степенью дифференцировки (в случае эмбриональной карциномы), эмбриональные клетки разной степени дифференцировки (в случае тератомы) или экстраэмбриональные клетки (в случае хориокарциномы из желточного мешка). Возможно, аллельное состояние исследуемых нами генов *KITLG*, *SPRY4* и *BAK1* играет большую роль на самых ранних этапах дифференцировки ППК, а при развитии несеминомы в более дифференцированных клетках важную роль начинают играть другие гены.

Заключение. Исследование генетических факторов, ассоциированных с развитием ГОЯ, позволяет понять молекулярный патогенез опухоли, выявить его значимые этапы, начать разработку новых подходов к диагностике и лечению. Хотя определение генотипов высокого риска у нормальных индивидуумов не является однозначным показателем развития ГОЯ, генотипирование пациентов, имеющих клинические проявления STD, такие как крипторхизм, микролитиаз яичка, бесплодие, обусловленное генетическими факторами, позволяет выявлять и осуществлять мониторинг пациентов, у которых риск развития ГОЯ значительно повышен. Для некоторых из этих состояний существует лечение, которое необходимо провести до пубертатного периода, чтобы снизить риск. Например, раннее оперативное лечение крипторхизма позволяет снижать риск бесплодия и развитие ГОЯ. Комплексное генетическое исследование генотипов, ассоциированных с ГОЯ у пациентов из клинических групп, может служить дополнительным критерием при формировании групп риска, их мониторинга и разработки подходов к семейному консультированию и лечению, что является основой предсказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shanmugalingam T., Soultati A., Chowdhury S., Rudman S., Van Hemelrijck M. Global incidence and outcome of testicular cancer. Clin Epidemiol. 2013;5:417–427.
2. Gilbert D., Raple E., Shipley J. Testicular germ cell tumours: predisposition genes and the male germ cell niche. Nature Reviews/ Cancer. 2011;11:278–288.
3. Alane S.R., Feldman D.R., Russo P., Konety B. Longterm mortality in patients with germ cell tumors: effect of primary cancer site on cause of death. Urol Oncol. 2014;32:26.e9–15.
4. Oosterhuis J.W., Stoop H., Dohle G., Boellaard W., van Casteren N., Wolffenbuttel K., Looijenga L.H. A pathologist's view on the testis biopsy. Int J Androl. 2011;34:e14–19.
5. Skakkebaek N.E., Rajpert De Meyts E., Main K.M. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod. 2001;16: 972–978.
6. Honecker F., Stoop H., de Krijger R.R., Chris Lau Y.F., Bokemeyer C., Looijenga L.H. Pathobiological implications of the expression of markers of testicular carcinoma in situ by fetal germ cells. J Pathol. 2004;203:849–857.
7. Elzinga-Tinke J.E., Dohle G.R., Looijenga L.H.J. Etiology and early pathogenesis of malignant testicular germ cell tumors: towards possibilities for preinvasive diagnosis. Asian Journal of Andrology. 2015;17:381–393.
8. Greene M.H., Kratz C.P., Mai P.L., Mueller C., Peters J.A., Bratslavsky G., Ling A., Choyke P.M., Premkumar A., Bracci J., Watkins R.J., McMaster M.L., Korde L.A. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. Endocrine-Related Cancer. 2010;17:09–121.
9. Rapley E.A., Turnbull C., Al Olama A.A., Dermitzakis E.T., Linger R., Huddart R.A., Renwick A., Hughes D., Hines S., Seal S., Morrison J., Nsengimana J., Deloukas P.; UK Testicular Cancer Collaboration, Rahman N., Bishop D.T., Easton D.F., Stratton M.R. A genome-wide association study of testicular germ cell tumor. Nat Genet. 2009;41:807–810.
10. Nemtsova M.V., Ivkin E.V., Simonova O.A., Rudenko V.V., Chernykh V.B., Mikhailenko D.S., Loran O.B. Polymorphisms of KITLG, SPRY4, and BAK1 genes in patients with testicular germ cell tumors and individuals with infertility associated with AZFc deletion of the Y chromosome. Molekulyarnaya biologiya. 2016;50(5). Russian (Немцова М.В., Ивкин Е.В., Симонова О.А., Руденко В.В., Черных В.Б., Михайленко Д.С., Лоран О.Б. Полиморфизмы генов KITLG, SPRY4 и BAK1 у пациентов с герминогенными опухолями яичка и пациентов с бесплодием, обусловленным AZF-с делецией Y-хромосомы. Молекулярная биология. 2016;50(5)).
11. Chung C.C., Kanetsky P.A., Wang Z., Hildebrandt M.A., Koster R., Skotheim R.I., Kratz C.P., Turnbull C., Cortessis V.K., Bakken A.C., Bishop D.T., Cook M.B., Erickson R.L., Fosså S.D., Jacobs K.B., Korde L.A., Kraggerud S.M., Lothe R.A., Loud J.T., Rahman N., Skinner E.C., Thomas D.C., Wu X., Yeager M., Schumacher F.R., Greene M.H., Schwartz S.M., McGlynn K.A., Chanock S.J., Nathanson K.L. Meta analysis identifies four new loci associated with testicular germ cell tumor. Nat Genet. 2013;45:680–685.
12. Kanetsky P.A., Mitra N., Vardhanabuthi S., Li M., Vaughn D.J., Letrero R., Ciosek S.L., Doody D.R., Smith L.M., Weaver J., Albano A., Chen C., Starr J.R., Rader D.J., Godwin A.K., Reilly M.P., Hakonarson H., Schwartz S.M., Nathanson K.L. Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. Nat Genet. 2009;41:811–815.
13. Turnbull C., Rapley E.A., Seal S., Pernet D., Renwick A., Hughes D., Ricketts M., Linger R., Nsengimana J., Deloukas P., Huddart R.A., Bishop D.T., Easton D.F., Stratton M.R., Rahman N.; UK Testicular Cancer Collaboration. Variants near DMRT1, TERT and ATF7IP are associated with testicular germ cell cancer. Nat Genet. 2010;42:604–607.
14. Clark A.T., Rodriguez R.T., Bodnar M.S., Abeyta M.J., Cedars M.I., Turek P.J., Firpo M.T., Reijo Pera R.A. Human STELLAR, NANOG, and GDF3 genes are expressed in pluripotent cells and map to chromosome 12p13, a hotspot for teratocarcinoma. Stem Cells. 2004;22:169–179.

15. *Nemtsova M.V., Andreeva Yu.Yu.* Testicular germ cell tumors: Molecular genetic and clinicomorphological aspects. *Onkourologiya*. 2015;1:12–19. Russian (Немцова М.В., Андреева Ю.Ю. Молекулярно-генетические и клинико-морфологические аспекты герминогенных опухолей яичка. *Онкоурология*. 2015;1:12–19).
16. *Ferlin A., Pengo M., Pizzol D., Carraro U., Frigo A.C., Foresta C.* Variants in KITLG predispose to testicular germ cell cancer independently from spermatogenic function. *Endocrine-Related Cancer*. 2012;19:101–108.

Поступила 07.10.16
Принята в печать 22.12.16

Сведения об авторах:

Немцова М.В. — д.б.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики института молекулярной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главный научный сотрудник НИЦ РМАПО, Москва

Ивкин Е.В. — младший научный сотрудник сектора клинической медицины НИЦ ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, врач-уролог ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы, Москва

Трякин А.А. — к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ России, член рабочей группы по разработке Практических рекомендаций RUSSCO, Москва

Руденко В.В. — к.м.н., старший научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический центр» г. Москвы, Москва

Данцев И.С. — аспирант кафедры медицинской генетики с курсом пренатальной диагностики ГБОУ ДПО РМАПО, Москва

Тюляндин С.А. — д.м.н., профессор, зам. директора ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ России, заведующий отделением клинической фармакологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ России, Москва

Лоран О.Б. — академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО РМАПО, Москва

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПОЧКИ С СУПЕРСЕЛЕКТИВНОЙ БАЛЛОННОЙ ЭМБОЛИЗАЦИЕЙ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ

¹ Государственное автономное учреждение Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1, Национальный центр медицины», Якутск, Россия; ² ГКБ № 57, Москва; кафедра урологии ФУВ ФМБА, Москва, Россия; ³ кафедра госпитальной хирургии и лучевой диагностики Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова, Якутск, Россия

Автор для связи: А. В. Максимов — зав. урологическим отделением ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1», Якутск, Россия; e-mail: maximov_alex1971@mail.ru

Целью исследования было применить методику суперселективной баллонной эмболизации сегментарных ветвей почечной артерии для интраоперационного гемостаза при резекции почки, пораженной новообразованием.

Материалы и методы. Лапароскопическая резекция почки с суперселективной баллонной эмболизацией за период с октября 2015 по сентябрь 2016 г. выполнена 11 пациентам. Средний возраст прооперированных составил 56,8 (от 29 до 72) года, среди них 3 мужчин и 8 женщин. В 5 наблюдениях опухоль локализовалась справа, в 6 — слева; в 7 случаях был поражен нижний сегмент, в 1 — верхний, в 3 — средний. Размер новообразования варьировался от 0,9 до 3,8 см, составив в среднем 1,9 см. Всем больным в предоперационном периоде выполнены рутинные исследования: УЗИ мочевого пузыря, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастным усилением, реносцинтиграфическое исследование, раздельная оценка почечной функции. Степень сложности предполагаемой резекции почки оценивали по шкале R.E.N.A.L. на основании данных МСКТ — оценка в среднем составила 5,1 балла, что соответствует легкой степени резектабельности опухоли.

Результаты и обсуждение. Средний объем кровопотери составил 50 мл. Продолжительность лапароскопического этапа сократилась со 150 до 60 мин, в среднем составив 104,3 мин. В целом на весь процесс хирургического лечения от начала селективной почечной ангиографии до ушивания лапароскопических ран уходило в среднем 168,5 мин. Среднее время ишемии почечной паренхимы составило 112,5 (от 90 до 150) мин, что связано с выполнением разных этапов операции в разных операционных. Учитывая суперселективность эмболизации, ишемическим изменениям подвергался минимальный участок паренхимы, окружавший опухоль. Использование окклюзирующего баллона, в отличие от постоянной эмболизации микрогранулами, спиралями или иными эмболизирующими агентами, позволило минимизировать ишемическое повреждение интактной паренхимы вокруг резецированной опухоли, вместе с тем предоставляя совершенно сухое поле края резекции для полноценного контроля. В послеоперационном периоде у всех больных при контрольном УЗИ почек на 3–4-е сутки констатировали отсутствие патологических образований в паранефральном пространстве, неизменность чашечно-лоханочной системы и размеров почек.

Заключение. Предлагаемая методика суперселективной баллонной эмболизации ветвей почечной артерии позволила сохранить кровоток интактной паренхимы, что стало важным фактором предотвращения острого повреждения почек при выполнении органосохраняющих операций.

К л ю ч е в ы е с л о в а: резекция почки, эмболизация почечной артерии

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Максимов А.В., Мартов А.Г., Павлов Л.П., Неустроев П.А., Винокуров Р.Р. Лапароскопическая резекция почки с суперселективной баллонной эмболизацией почечной артерии. Урология. 2017;1:31–36 <http://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.1.31-31>

Введение. В последние годы отмечается устойчивый рост заболеваемости раком почки. У 60–70% больных диагностируют локализованную форму заболевания [1–6]. Локализованный рак почки стадии T1 и T2 все чаще становится показанием к резекции почки [3, 7–11].

Открытая резекция почки при опухолях размером менее 4 см в настоящее время является общепризнанным стандартом оперативного лечения и по мере совершенствования лапароскопической технологии все чаще выполняется лапароскопическим доступом [3]. Из современных методик хирургического лечения опухолей почки, включающих радикальную

нефрэктомия, резекцию почки, радиочастотную абляцию, органосохраняющие операции предпочтительны ввиду высокого риска развития острого снижения почечной функции в 25,8% случаев и последующим возникновением хронической почечной недостаточности у 40,8% больных, перенесших радикальную нефрэктомию [12].

Резекция почки, выполненная как из лапароскопического, так и из открытого доступа, осуществима только при условии адекватного гемостаза в операционной ране для визуального контроля за хирургическим краем. Предотвращение кровотечения, как правило, достигается путем выделения сосудистой

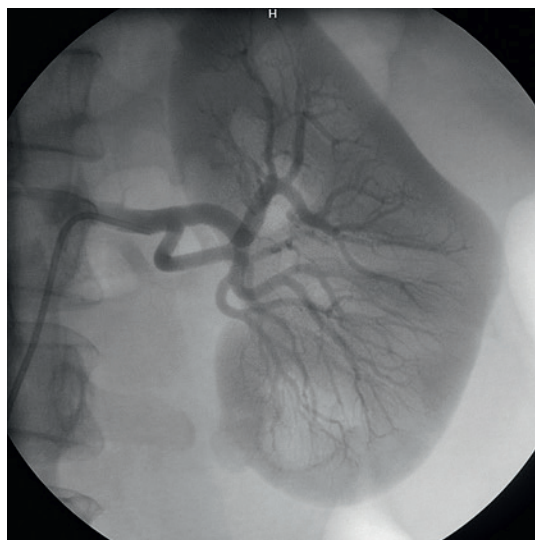


Рис. 1. Селективная почечная ангиография. Определяется опухоль нижнего сегмента левой почки

ножки с последующим пережатием en-block или изолированным выделением и пережатием почечной артерии или ее сегментов. Мобилизация отдельных сегментов почечной артерии — трудоемкий и кропотливый процесс, во многом зависящий от анатомических особенностей и не всегда позволяющий добиваться ожидаемого результата. Полное исключение почечного кровотока пережатием почечной артерии или всей сосудистой ножки чревато ишемическими повреждениями почечной паренхимы, несмотря на стремление к минимизации времени тепловой ишемии [13, 14].

Предложен ряд способов резекции почки без тепловой ишемии. Один из них — проведение операции в условиях пониженного до 65 мм рт.ст. артериального давления, что позволяет выполнять резекцию почки без пережатия почечных сосудов с минимальной геморрагией [15]. При этом закономерна гипоперфузия жизненно важных органов, что делает этот метод небезопасным. Ряд авторов [16] предлагает беззажимный метод резекции почки, который неизменно сопровождается обильным кровотечением из раны паренхимы почки, ухудшающим визуальный контроль за краем резекции. Также предложена методика селективного выделения и клипирования артерий третьего или четвертого порядка, питающих опухоль [17]. Такие операции сопряжены со значительными техническими трудностями, возникающими при выделении сегментарных артерий, и зачастую невыполнимы из-за анатомических особенностей строения почки и ее сосудов. Предложена методика наложения гемостатического зажима на паренхиму почки [18], использование которого удобно лишь при определенных полярных расположениях опухолей.

Ching-Chia Li и соавт. [19] предложили методику постоянной эмболизации почечной артерии для профилактики кровотечения при резекции почки. G. Simone и соавт. [20] представили 7-летний опыт лапароскопических резекций почек с суперселективной трансартериальной эмболизацией и пришли

к выводу, что рентген-хирургическое пособие не допускает снижения функции почек до критического уровня и значительно упрощает выполнение лапароскопической резекции почек, обеспечивает превосходный контроль за опасными кровотечениями.

Используя эмболизирующие агенты в виде спиралей, микрогранул и других материалов, можно добиться надежного гемостаза в зоне оперативного интереса, но объем некротизированной паренхимы в этом случае будет несколько больше, чем требуется. Так, в работе L. D'Urso и соавт. [21] из 23 суперселективных трансартериальных эмболизаций в 3 случаях получили объем ишемизированной области больше, чем требовалось.

Целью исследования было применить методику суперселективной баллонной эмболизации сегментарных ветвей почечной артерии для интраоперационного гемостаза при резекции почки, пораженной новообразованием.

Материалы и методы. Лапароскопическая резекция почки с суперселективной баллонной эмболизацией за период с октября 2015 по сентябрь 2016 г. выполнена 11 пациентам. Средний возраст прооперированных составил 56,8 (от 29 до 72) года среди них 3 мужчин и 8 женщин.

В 5 наблюдениях опухоль локализовалась справа, в 6 — слева; в 7 случаях был поражен нижний сегмент, в 1 — верхний, в 3 — средний. Размер новообразования варьировался от 0,9 до 3,8 см, составив в среднем 1,9 см. Всем больным в предоперационном периоде выполнены рутинные исследования: УЗИ мочевого пузыря, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастным усилением, реносцинтиграфическое исследование, раздельная оценка почечной функции. Степень сложности предполагаемой резекции почки оценивали по шкале R.E.N.A.L. на основании данных МСКТ — оценка в среднем составила 5,1 балла, что соответствует легкой степени резектабельности опухолей.

Методика лапароскопической резекции почки с суперселективной баллонной эмболизацией. Проводили стандартную предоперационную подготовку. Непосредственно перед операцией в условиях рентгенооперационной выполняли селективную почечную ангиографию (рис. 1). В бедренную артерию устанавливали гайд-катетер (мы обычно использовали стандартный катетер JR4.0). Выполняли селективную почечную ангиографию по стандартной методике. Оценивали архитектуру почечных сосудов, локализацию и размер патологического образования. Определяли артерии, питающие сегмент паренхимы, несущей опухоль. Диаметр сегментарных или долевых артерий измеряли для точного подбора размера окклюзирующего баллона и его конфигурации. Затем в выбранную сегментарную артерию заводили микропроводник, по которому устанавливали эндоваскулярный баллон и раздували введением контрастного вещества (рис. 2). Для эмболизации мы применяли эндоваскулярные баллон-катетеры, используемые для коронарной баллонной ангиопластики с баллонами продолговатой и округлой форм, диаметром 1,25–3,5 мм и длиной 10–20 мм. В ряде случаев предпочтительнее использование баллонов шаровидной формы ввиду особенностей

архитектоники сосудистого русла — нередко отсутствие прямого участка артерии, куда невозможно или затруднительно установить продолговатый баллон. Далее установленный в необходимом месте баллон раздували под рентгеноскопическим контролем под давлением от 8 до 20 атмосфер. Выполняли контроль расширенного баллона в сегментарной артерии почки. При контрольной ангиографии оценивали качество эмболизации и объем ишемизированной паренхимы (рис. 3). В случае сложного кровоснабжения интересующего участка паренхимы проводили суперселективную эмболизацию нескольких питающих артерий (рис. 4). Мы использовали этот прием в отношении 2 пациентов с верхне- и нижнесегментарной локализацией образований, питающихся за счет передних и задних ветвей сегментарных артерий. После завершения рентгенхирургического этапа больного немедленно переводили в эндохирургическую операционную, оснащенную стандартным лапароскопическим оборудованием для 2-го этапа операции.

Под эндотрахеальным наркозом иглой Вереша ниже пупка формировали карбоксиперитонеум до 12 мм рт.ст., выше пупка параректально на стороне поражения устанавливали троакар 10 мм для оптики, в подвздошной области — троакар 12 мм, в подреберье и параректально ниже пупка — троакары 5 мм для манипуляторов. Поворачивали пациента на бок. Вскрывали брюшину по линии Тольда, выполняли стандартный трансперитонеальный доступ к поверхности почки (рис. 5). Выделяли участок поверхности почки с опухолью и ножницами осуществляли резекцию образования, отступя на 5 мм от края последней. Незначительное венозное кровотечение из почечной паренхимы аспирировали электроотсосом (рис. 6).

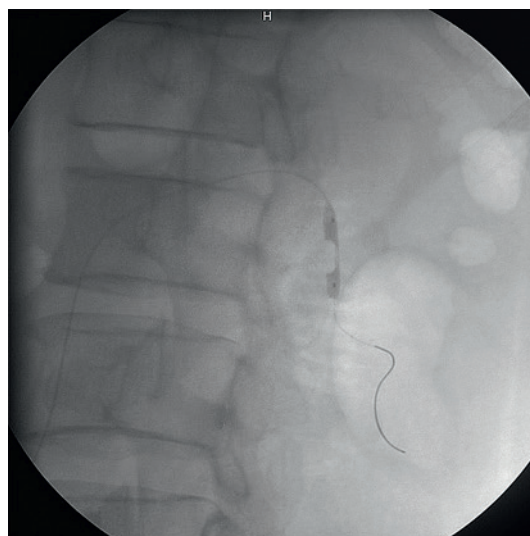


Рис. 2. Баллон раздут в сегментарной артерии, питающей нижний сегмент

После резекции патологического образования на края паренхимы накладывали непрерывные стягивающие швы с дополнительной фиксацией лигатур клипсами. Кровоток запускали немедленно после наложения гемостатических швов на паренхиму путем стравливания окклюзирующего баллона под эндовизуальным контролем. При этом оценивали равномерность кровонаполнения ишемизированных участков, наличие геморрагий, тургор паренхимы (рис. 7). При необходимости накладывали дополнительные гемостатические швы на паренхиму почки. Операцию заканчивали дренированием пара-

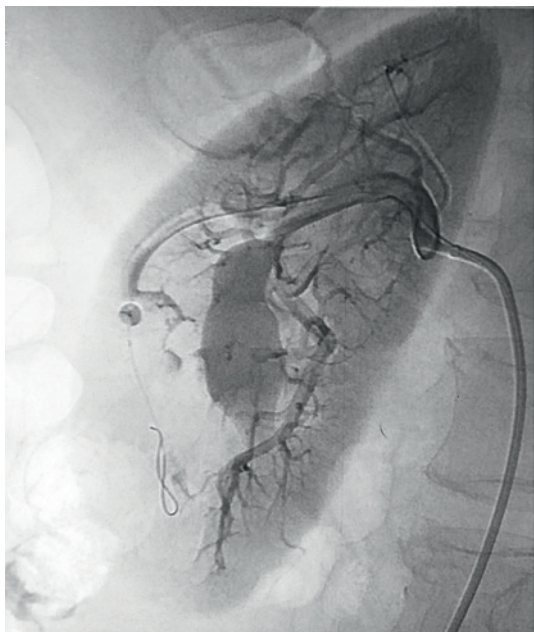


Рис. 3. Контрольная ангиограмма. Определяется окклюзирующий баллон и участок ишемизированной паренхимы

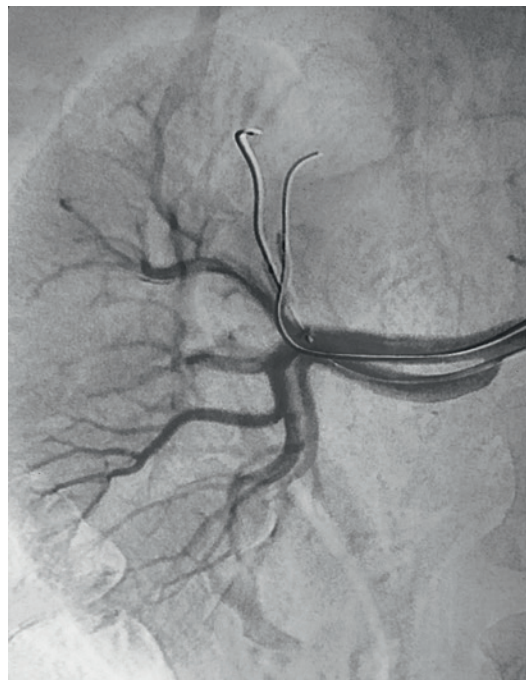


Рис. 4. Два окклюзирующих баллона в передней и задней артериях верхнего сегмента почки.

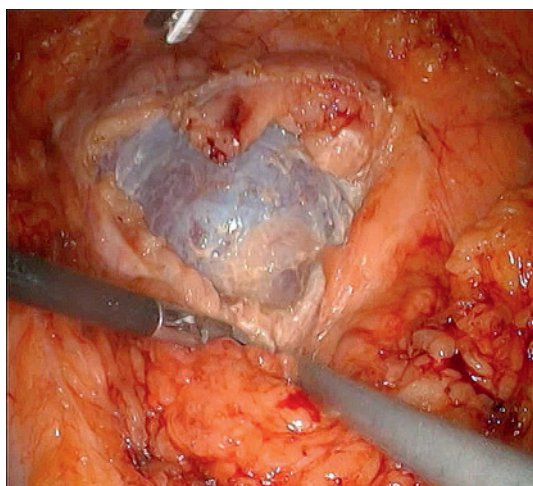


Рис. 5. Нижний сегмент почки с опухолью. Паренхима ишемизирована

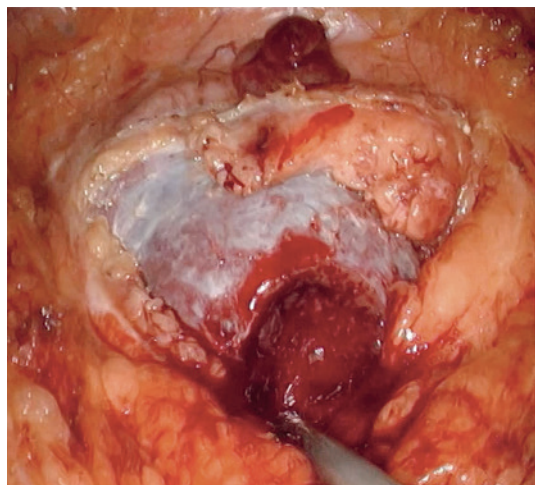


Рис. 6. Опухоль резецирована. Минимальное венозное кровотечение

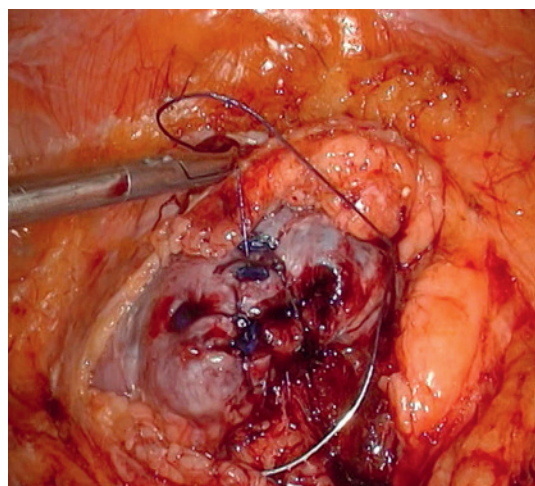


Рис. 7. Запуск кровотока. Равномерное окрашивание паренхимы, восстановление тургора и отсутствие кровотечения

нефрального пространства силиконовым дренажом, заведенным через троакар 12 мм на 2–3 дня.

Пациентов активизировали на 3-и сутки, при этом в раннем послеоперационном периоде требовалась минимальная консервативная терапия: анальгетики, гемостатики, антибиотикопрофилактика, стандартная для лапароскопических вмешательств на органах брюшинного пространства.

Результаты и обсуждение. По результатам послеоперационного гистологического исследования у 4 пациентов диагностирован светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака, у 3 — папиллярный, у 3 — ангиомиолипома, у 1 — лимфангиома.

Селективная почечная ангиография, выполненная непосредственно перед операцией при участии оперирующего уролога, не представляет трудностей для подготовленной рентгенхирургической бригады, дает дополнительную информацию о размере и локализации образования, наличии дополнительных почечных сосудов. Кроме того, уролог имеет возможность выбрать сегментарные или долевые артерии для последующей эмболизации для получения минимально требуемой ишемии почки, достаточной для бескровной ее резекции.

На цифровых ангиограммах с высоким разрешением можно измерить точный диаметр интересующего сосуда, его протяженность для подбора оптимального размера и формы окклюдировующего баллона (шаровидный или продолговатый). В своей работе мы использовали стандартные баллонные обтураторы, применяемые для коронарной баллонной ангиопластики, диаметром от 1,25 до 3,5 мм. При контрольном контрастировании почечных сосудов четко визуализируется ишемизированный сегмент почечной паренхимы, тогда как кровоснабжение остальных частей почки при этом совершенно не страдает. Рентгенхирургический этап в среднем занимал 55 (от 30 до 65) мин. Пациенты никакого субъективного дискомфорта при проведении данной процедуры не испытывали, показатели гемодинамики были стабильными на протяжении всей манипуляции.

Лапароскопический этап методики отличался меньшей трудоемкостью, так как не было необходимости в выделении сосудистой ножки почки. Обнажение из прилегающей паранефральной клетчатки участка поверхности почки с образованием никаких технических трудностей не представляло. При крупных опухолях размером более 3 см в 2 случаях мы использовали мануально-ассистированную методику лапароскопической резекции. В паранефральной клетчатке, прилежащей к зоне оперативного интереса, отмечен небольшой стекловидный отек, характерный для ишемических нарушений. Поверхность почки вокруг опухоли имела темный цвет вследствие прекращения артериального кровотока с отчетливой демаркационной линией. Резекцию с отступом на 5 мм от края опухоли осуществляли под визуальным контролем, используя лапароскопические ножницы, зону незначительного венозного кровотечения осушивали вакуум-аспиратором или марлевыми турундами, получая полный контроль за краем резекции. Ни в одном случае не было вскрытия просвета коллекторной системы почек ввиду кортикального расположения опухоли и небольших размеров, что подтверждает степень

сложности по шкале R.E.N.A.L. Результаты контрольного экспресс-гистологического исследования хирургического края подтверждали радикальность резекции почки — ни в одном случае край резекции не содержал атипичных клеток. На края раны почки накладывали стягивающие паренхиму швы нитью V-Lock 3/0 на атравматической игле с кривизной ½ с дополнительной фиксацией швов биodeградируемыми клипсами Hem-o-lock small.

После ушивания раны почки осуществляли запуск кровотока путем срамливания баллона открытием клапана. Видеоэндоскопический контроль за этой процедурой позволяет удостовериться в надежности гемостазы раны паренхимы, оценить качество кровоснабжения ишемизированного очага, а кроме того, при необходимости, наложить дополнительные гемостатические швы. Однако в наших наблюдениях такой необходимости не возникло. Средний объем кровопотери составил 50 мл. Продолжительность лапароскопического этапа сократилась со 150 до 60 мин, в среднем составив 104,3 мин. В целом на весь процесс хирургического лечения — от начала селективной почечной ангиографии до ушивания лапароскопических ран уходило в среднем 168,5 мин. Среднее время ишемии почечной паренхимы составило 112,5 (от 90 до 150) мин, что связано с выполнением разных этапов операции в разных операционных. Учитывая суперселективность эмболизации, ишемическим изменениям подвергался минимальный участок паренхимы, окружавший опухоль. Использование гибридной операционной, безусловно, сократит время, затрачиваемое на всю операцию в целом, и самое главное — уменьшит продолжительность тепловой ишемии, в идеале сведя к минимуму повреждение почечной паренхимы за счет окклюзионного прекращения кровотока непосредственно перед этапом резекции образования. Использование окклюдированного баллона, в отличие от постоянной эмболизации микрогранулами, спиралями или иными эмболизующими агентами, позволяет минимизировать ишемическое повреждение интактной паренхимы вокруг резецированной опухоли, вместе с тем предоставляя совершенно сухое поле края резекции для полноценного контроля.

В послеоперационном периоде всем больным выполнено контрольное УЗИ почек на 3–4-е сутки. Оценивали размеры почек, толщину паренхимы, состояние чашечно-лоханочной системы и наличие патологических образований в паранефральном пространстве. Во всех случаях констатировали отсутствие патологических образований в паранефральном пространстве, неизменность чашечно-лоханочной системы и размеров почек.

Заключение. Предлагаемая методика суперселективной баллонной эмболизации ветвей почечной артерии позволяет достигать временной ишемии не всего органа, а непосредственно того сегмента почечной паренхимы, в котором расположено опухолевидное образование. При этом функциональное состояние интактной паренхимы не страдает, рентгенконтролируемая эндоваскулярная окклюзия сегментарной или долевой артерии надежно перекрывает кровоток, не допуская массивного неконтролируемого кровотечения. Сохранение кровото-

ка интактной паренхимы служит важным фактором предотвращения острого повреждения почек при выполнении органосохраняющих операций. Отсутствие необходимости выделения сосудов почки для последующего их пережатия позволяет выполнять лапароскопическую резекцию почки эндорурганом среднего уровня, не прибегая к помощи высококласных специалистов экспертного класса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alyaev Yu.G., Shpot' E.V. Kidney cancer. Past, Present and Future. Farmateka. 2010;18–19:14–19. Russian (Аляев Ю.Г., Шпот' Е.В. Рак почки. Прошлое, настоящее и будущее. Фарматека. 2010;18–19:14–19).
2. Chow W.H., Devesa S.S., Warren J.L., Freeman J.F.Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA. 1999; 281:1628–1631.
3. EUA Guidelines, 2013, <http://www.uroweb.org/guidelines/onlineguidelines>.
4. Haber G.P., Gill I.S. Laparoscopic partial nephrectomy: contemporary technique and outcomes. Eur. Urol. 2006;49: 660–665.
5. Nguyen M.M., Gill I.S., Ellison L.M. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. J. Urol. 2006;176: 2397–2400.
6. Wille A.H., Tullmann M. and Roigas J., Loening S.A., Deger S. Laparoscopic partial nephrectomy in renal cell cancer—results and reproducibility by different surgeons in a high volume laparoscopic center. Eur. Urol. 2006;46:337–343.
7. Delakas D., Karyotis I., Daskalopoulos G., Terhorst B., Lymberopoulos S., Cranidis A. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. J. Urol. 2002;60(6):998–1002.
8. Gill I.S., Colombo J.R. Jr, Moizadeh A., Finelli A., Ukimura O., Tucker K., Kaouk J., Desai M. Laparoscopic partial nephrectomy in solitary kidney. J. Urol. 2006;175:454–458.
9. Marszalek M., Meixl H., Polajnar M., Rauchenwald M., Jeschke K., Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. Eur. Urol. 2009;55(5):1171–1178.
10. Peycelon M., Hupertan V., Comperat E., Renard-Penna R., Vaessen C., Conort P., Bitker M.O., Chartier-Kastler E., Richard F., Roupert M. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. J. Urol. 2009;181(1):35–41.
11. Raz O., Mendlovic S., Shilo Y., Leibovici D., Sandbank J., Lindner A., Zisman A. Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery. Urology. 2010;75(2):277–80. doi: 10.1016/j.urology.2009.06.110. Epub 2009 Nov 6.
12. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Dimitriadi S.N., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. The role of markers of acute renal injury in the choice of surgical strategy in the treatment of patients with renal cell carcinoma. Onkourologiya. 2015;3:34–39. Russian (Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Каплиева И.В., Трепитики Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки. Онкоурология. 2015;3:34–39).
13. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M., Leibovich B.C., Fergany A., Frank I., Gill I.S., Blute M.L., Campbell S.C. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. Eur. Urol. 2010;58:340–345.
14. Patel A.R., Eggener S.E. Warm ischemia less than 30 minutes is not necessarily safe during partial nephrectomy: every minute matters. Urol. Oncol. 2011;29(6):826–828.
15. Papalia R., Simone G., Ferriero M., Costantini M., Guaglianone S., Forastiere E., Gallucci M. Laparoscopic and robotic partial nephrectomy with controlled hypotensive anesthesia to avoid hilar clamping: feasibility, safety and perioperative functional outcomes.

- J. Urol. 2012;187(4):1190–1194.
16. *Novak R., Mulligan D., Abaza R.* Robotic partial nephrectomy without renal ischemia. J. Urol. 2012;79(6):1296–1301.
 17. *Gill I.S., Patil M.B., Abreu A.L.* Zero ischemia anatomical partial nephrectomy: a novel approach. J. Urol. 2012;187(3):807–814.
 18. *Mosoyan M.S., Al'-Shukri S.Kh., Semenov D.Yu., Esayan A.M., Il'in D.M.* Selective renal parenchymal ischemia as an alternative to traditional pedicle clamping during partial nephrectomy. Vestnik urologii. 2014;3:3–11. Russian (Мосоян М.С., Аль-Шукри С.Х., Семенов Д.Ю., Есаян А.М., Ильин Д.М. Селективная ишемия почечной паренхимы как альтернатива традиционному пережатию сосудистой ножки при резекции почки. Вестник урологии. 2014;3: 3–11).
 19. *Li C.C., Chou Y.H., Wu W.J., Shih M.C., Juan Y.S., Shen J.T., Liu C.C., Huang S.P., Huang C.H.* Laparoscopic partial nephrectomy: the effect of preoperative tumor embolization. Kaohsiung J. Med. Sci. 2007;23(12):624–30. doi: 10.1016/S1607-551X(08)70061-5.
 20. *Simone G., Papalia R., Guaglianone S., Carpanese L., Gallucci M.* Zero Ischemia Laparoscopic Partial Nephrectomy After Superselective Transarterial Tumor Embolization for Tumors with Moderate Nephrometry Score: Long-Term Results of a Single-Center Experience. J. Endourol. 2011, 25(9):1443–1446. Doi: 10.1089/end.2010.0684.
 21. *D'Urso L., Simone G., Rosso R., Collura D., Castelli E., Giacobbe A., Muto G.L., Comelli S., Savio D., Muto G.* Benefits and shortcomings

of superselective transarterial embolization of renal tumors before zero ischemia laparoscopic partial nephrectomy. Eur J Surg Oncol. 2014;40(12):1731–37. doi: 10.1016/j.ejso.2014.08.484.

Поступила 01.12.16

Принята в печать 22.12.16

Received 01.12.16

Accepted 22.12.16

Сведения об авторах:

Максимов А.В. — заведующий урологическим отделением ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1», Якутск, Россия; e-mail: maximov_alex1971@mail.ru

Мартов А.Г. — д.м.н., проф., зав. отделением урологии ГКБ № 57, Москва; заведующий кафедрой урологии ФУВ ФМБА, Москва, Россия

Павлов Л.П. — заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1», Якутск, Россия

Неустроев П.А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии и лучевой диагностики Медицинского института Северо-Восточного федерального университета, Якутск, Россия

Винокуров Р.Р. — аспирант кафедры госпитальной хирургии и лучевой диагностики Медицинского института Северо-Восточного федерального университета, Якутск, Россия

СРАВНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПОЗАДИЛОННОЙ И РОБОТ-АССИСТИРОВАННОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ, ВЫПОЛНЕННЫХ ПО НЕРВОСБЕРЕГАЮЩЕЙ МЕТОДИКЕ ХИРУРГАМИ С ОПЫТОМ БОЛЕЕ 1000 ОПЕРАЦИЙ

Кафедра урологии Московского государственного медико-стоматологического университета
им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия

Автор для связи: Д. В. Котенко — к.м.н., старший лаборант кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия; e-mail: Kotenko.D.V@mail.ru

Цель: сравнить функциональные результаты билатеральных нервосберегающих робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРП) и радикальной позадилоной простатэктомии (РПП) через 12 мес после операции.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, включившее две группы по 50 сексуально активных пациентов с локализованным РПЖ низкого риска. Первую группу составили пациенты, которым была выполнена РПП, вторую — РАРП. Все операции выполнены последовательно по нервосберегающей методике с января по август 2015 г. В исследовании участвовали два хирурга, каждый из которых оперировал пациентов только из одной группы и имел индивидуальный опыт в используемом им оперативном пособии более 1000 операций. С поправкой на негативные исходы лечения проведен анализ и сравнение следующих показателей: количество пациентов, удерживающих мочу, — динамика восстановления континенции; количество пациентов, восстановивших эрекцию, — динамика ее восстановления.

Результаты. Спустя 12 мес после хирургического лечения полное удержание мочи имело место у 49 (98%) пациентов в группе РАРП и 48 (96%) — в группе РПП. Все пациенты группы РАРП, у которых восстановилось полное удержание, достигли этого результата по прошествии 4 мес после операции, пациенты группы РПП — 6 мес ($p < 0,05$). Реабилитация сексуальной функции к 12-му месяцу наблюдения после операции была признана удовлетворительной в отношении 37 (74%) пациентов из группы РАРП и у 12 (24%) — из группы РПП. Восстановление эректильной функции после РАРП происходило быстрее: в группе РАРП уже через 3 мес наблюдения эрекция отмечена у 32% пациентов, в то время как в группе РПП — только у 4% ($p < 0,05$).

Выводы. Анализ полученных данных показал превосходство РАРП над РПП, выполненных по нервосберегающей методике, в восстановлении удержания мочи и эректильной функции.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная позадилоная простатэктомия, робот-ассистированная радикальная простатэктомия, функциональные результаты

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Пушкарь Д. Ю., Дьяков В. В., Васильев А. О., Котенко Д. В. Сравнение функциональных результатов после радикальной позадилоной и робот-ассистированной простатэктомии, выполненных по нервосберегающей методике хирургами с опытом более 1000 операций. Урология. 2017;1:50–53
<http://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.1.50-53>

Введение. До настоящего времени основным методом радикального лечения локализованного рака предстательной железы (РПЖ) в группе пациентов, не имеющих противопоказаний к хирургическому лечению, остается простатэктомия [1]. В некоторых странах мира доминирующим вариантом становится робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП), однако в связи с ее высокой стоимостью традиционная радикальная позадилоная простатэктомия (РПП) по-прежнему сохраняет свою актуальность [2, 3].

Сегодня ожидания пациентов связаны не только с радикальным избавлением от онкологического процесса, но и с восстановлением удержания мочи и сохранением эректильной функции (ЭФ).

Несмотря на то что два вышеописанных метода простатэктомии применяются параллельно более 15 лет, не все медицинское сообщество пришло к единому мнению относительно преимуществ в достижении наилучших функциональных результатов робот-асси-

стированной операции. В качестве основных аргументов приводится значение опыта хирурга и количество выполняемых в клинике вмешательств — как основных факторов, влияющих на исход выбранного лечения [2–4]. В Центре оперативной робот-ассистированной и реконструктивной урологии, расположенном на базе ГКБ им. С. И. Спасокоцкого Москвы и кафедры урологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова система Da Vinci функционирует с 2008 г., и в настоящее время в клинике работает 5 сертифицированных консольных хирургов, РПП выполняется более 15 лет.

Настоящее исследование посвящено изучению и сравнению функциональных результатов РАРП и РПП при билатеральном сохранении сосудисто-нервных пучков, выполненных хирургами с опытом более чем 1000 операций.

Материалы и методы. В настоящее ретроспективное исследование вошли 100 сексуально активных пациентов (IEF > 17) с гистологически верифицированным

локализованным РПЖ низкого риска, перенесших хирургическое лечение в период с января по август 2015 г. В исследовании участвовали два хирурга, каждый из которых оперировал пациентов только одной группы, при этом опыт каждого из них в используемом им оперативном пособии составил более 1000 вмешательств. Численность каждой группы составила 50 человек: первую — пациенты, которым была выполнена РПП, вторую — РАРП. Все операции выполнены последовательно по нервосберегающей методике.

Робот-ассистированную радикальную простатэктомию осуществляли из трансперитонеального доступа. При выполнении РПП использовали стандартную ретроградную технику. Общим для двух методов было стремление к максимальному сохранению проксимальной и апикальной частей мочеиспускательного канала, обязательная реконструкция мышечно-фасциальных структур таза позади уретры (шов Рocco), атермическая диссекция тканей в зоне сосудисто-нервных пучков, полное билатеральное сохранение сосудисто-нервных пучков, интраоперационная проверка герметичности уретрошеечного анастомоза.

В основу исследования положены данные медицинской документации стационара и сведения ежеквартальных амбулаторных приемов, полученные после выписки пациентов. Продолжительность наблюдения за каждым пациентом составила 12 мес. Группы пациентов были сопоставимыми ($p>0,05$) по всем основным показателям (см. таблицу). С поправкой на негативные исходы (несостоятельность уретрошеечного анастомоза, биохимический рецидив, стриктура уретрошеечного анастомоза), потенциально воздействующие на функциональные результаты хирургического лечения, проведен анализ и сравнение следующих данных: количество пациентов, удерживающих мочу, — динамика восстановления континенции; количество пациентов, восстановивших эрекцию, — динамика ее восстановления. Несостоятельность уретрошеечного анастомоза констатировали у 2 пациентов из группы РПП, у которых в последующем развилось недержание мочи. Следует отметить, что биохимический рецидив не был зарегистрирован ни у одного пациента, участвовавшего в исследовании. В группе РПП за первые 6 мес после операции было диагностировано 4 (8%) стриктуры уретрошеечного анастомоза, однако выполненная эндоскопическая их коррекция во всех случаях не повлияла на восстановленное к тому времени полное удержание мочи.

В послеоперационном периоде с целью более раннего восстановления ЭФ всем пациентам были назначены

ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5). Также для ускорения восстановления континенции рекомендовалось выполнение упражнений Кегеля.

Под полным удержанием мочи мы понимали состояние, которое, согласно критериям International Continence Society, определяется как отсутствие подтекания мочи в покое или при физической нагрузке с возможным использованием одной прокладки в сутки в качестве страховочной. Эректильная функция считалась восстановленной, если пациент на фоне приема иФДЭ-5 или без лекарственных средств был способен достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для совершения полового акта. При этом домен ЭФ, согласно опроснику IIEF-5, оценивался в 17 баллов и более. Статистическая обработка результатов была выполнена при помощи программы SPSS Statistics. Достоверность различия средних по группам определяли при помощи дисперсионного анализа. Корректность применимости методов параметрической статистики определяли при помощи анализа коэффициента эксцесса. Достоверность различия распределений числовых показателей по группам определяли при помощи непараметрических критериев Колмогорова—Смирнова и Mann—Whitney. Графическое отображение динамики восстановления функциональных показателей выполнено с применением метода анализа выживаемости по Каплан—Майер.

Результаты. Спустя 12 мес после оперативного лечения полное удержание мочи имело место у 49 (98%) пациентов из группы РАРП и 48 (96%) — из группы РПП ($p>0,05$). Следует отметить, что в группе РАРП единственному пациенту с недержанием требовалось две прокладки в день, в группе РПП каждый пациент с невосстановленной континенцией использовал минимум три прокладки за тот же период времени. Кроме того, заслуживают внимания результаты анализа динамики восстановления удержания мочи (рис. 1). Все пациенты из группы РАРП, у которых восстановилось полное удержание, достигли этого результата к 4-му месяцу после операции. Для пациентов группы РПП это время было несколько большим — 6 мес ($p<0,05$). Таким образом, несмотря на статистически незначимые различия по количеству пациентов, восстановивших континенцию, степень ее выраженности и динамика восстановления сообщают преимущество РАРП над РПП по этому показателю.

Реабилитация сексуальной функции к 12-му месяцу наблюдения после операции была признана удовлетворительной у 37 (74%) пациентов из группы РАРП и у 12 (24%) — из группы РПП ($p<0,05$).

Характеристика пациентов

Таблица

Показатель	РПП	РАРП
Возраст, годы, mean±SD	61,4±5,1	60,2±6,2
Индекс массы тела, кг/м², mean±SD	28,1±3,3	27,7±3,5
I-PSS, баллы, mediana [25%; 75%]*	9 [7; 16]	8 [6; 15]
IIEF, баллы, mediana [25%; 75%]*	21 [18; 23]	20 [18; 24]
Объем предстательной железы (ТРУЗИ), см³, mediana [25%; 75%]*	38,6 [30,4; 50]	41,9 [27; 52]
Индекс коморбидности Charlson с поправкой на возраст, mean±SD	2,50±0,81	2,43±0,90
ПСА общий, нг/мл, mediana (min—max)	6,7 (3,5—8,5)	7,2 (2,4—9)

Примечание. ТРУЗИ — трансректальное УЗИ, ПСА — простатспецифический антиген.

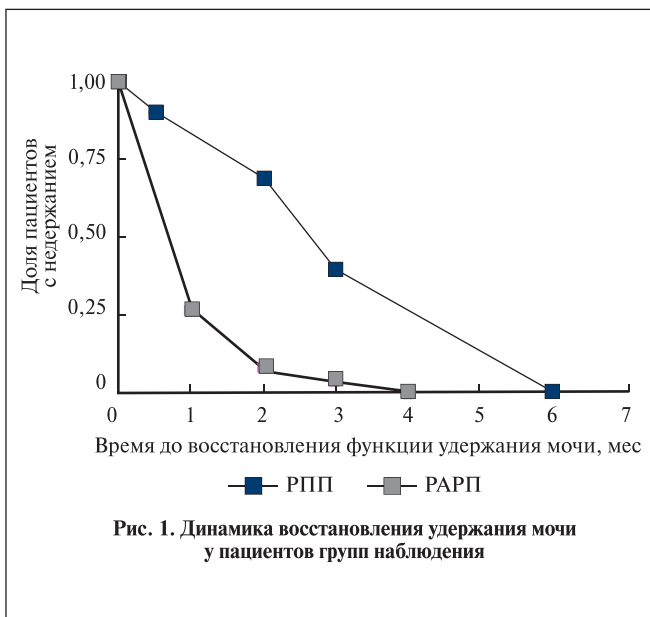


Рис. 1. Динамика восстановления удержания мочи у пациентов групп наблюдения

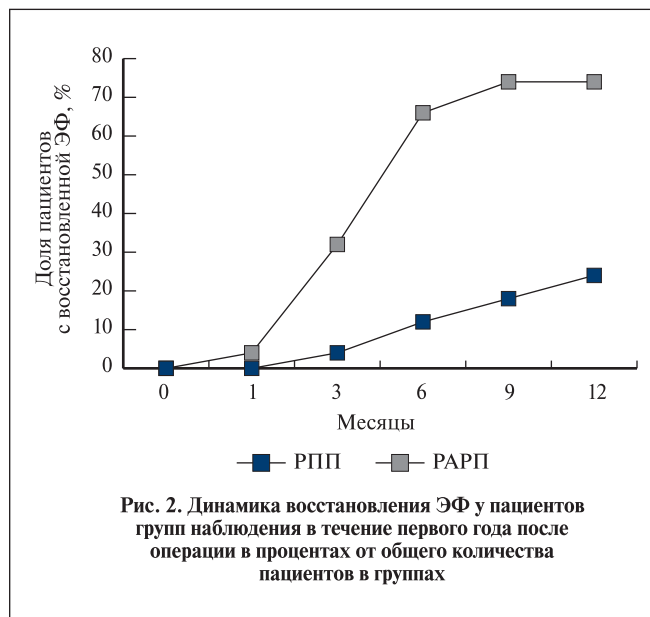


Рис. 2. Динамика восстановления ЭФ у пациентов групп наблюдения в течение первого года после операции в процентах от общего количества пациентов в группах

Темпы сексуальной реабилитации пациентов представлены на рис. 2. В представленном исследовании зарегистрирована, очевидно, более высокая частота восстановления ЭФ в группе РАРП по сравнению с РПП, что, на наш взгляд служит доказательством высокой точности и меньшей травматичности робот-ассистированных операций. У прооперированных с положительным результатом восстановление ЭФ после РАРП происходило быстрее. Весьма показательным является тот факт, что в группе РАРП уже через 3 мес наблюдения эрекция отмечена у 32% пациентов, в то время как в группе РПП — только у 4% ($p < 0,05$).

Обсуждение. Сравнение нервосберегающих РПП и РАРП, выполненных хирургами с опытом более 1000 операций, в аспекте функциональных результатов проведено нами впервые. Следует отметить, что выводы подобных исследований в доступной англоязычной литературе часто противоречат друг другу. В русскоязычных изданиях мы не встретили ни одного подобного анализа. Отличительной особенностью настоящей работы является концепция исследования: один хирург — один метод — одинаково большой опыт проведения анализируемых оперативных пособий.

До настоящего времени в зарубежной литературе сохраняются противоречия в отношении связи удержания мочи с сохранностью сосудисто-нервных пучков [2, 3, 5, 6]. Разница в частоте недержания мочи после РПП и РАРП объясняется не только различной техникой выполнения оперативного вмешательства, но и разной трактовкой термина «удержание мочи» [7–10]. В проанализированных нами исследованиях способность к удержанию мочи отмечена в 79–93,7% случаев в группе РПП и в 74–97% — в группе РАРП спустя 1 год после операции [11–13].

В отношении темпов восстановления удержания мочи заслуживают интереса работы А. Tewari и соавт. [3] и I. Kim и соавт. [14]. В первой публикации указано на значительное сокращение времени, необходимого для восстановления мочи: после РАРП по сравнению с РПП — 44 дня против 160 дней соответственно [3]. I. Kim и соавт. [14] получили сопоставимые результаты: разница между роботической и открытой техникой была очевидной: 1,6 против 4,3 мес соответственно ($p < 0,001$).

Обзор исследований за 1990–2005 гг. выявил крайне неоднозначные результаты наблюдений за пациентами, которым была выполнена РПП по била-теральной нервосберегающей методике: сохранение ЭФ наблюдалось в 31–86% случаев [15]. После РАРП частота восстановления эрекции составила 70–80% [4].

Функциональные результаты РПП и РАРП проведенного нами исследования могут быть расценены как конкурентоспособные.

Выводы

1. Вероятность восстановления ЭФ спустя 12 мес после РАРП в 3 раза выше, чем после РПП, выполненных по нервосберегающей методике: 74 против 24% соответственно. При этом столь значимой разницы в количестве пациентов, у которых восстанавливается полное удержание мочи, между данными методами простатэктомии нет. По прошествии года после операции полностью удерживают мочу 98% пациентов, перенесших РАРП, и 96% — РПП.
2. Статистически значимые различия регистрировались в темпах восстановления функций. Так, максимальный временной интервал, необходимый пациентам для полного восстановления удержания мочи после РАРП, составляет 4 мес против 6 в группе пациентов, перенесших РПП ($p < 0,05$). У прооперированных с положительным результатом восстановление ЭФ после РАРП происходит быстрее.
3. Полученные нами данные свидетельствуют о превосходстве РАРП над РПП, выполненных по нервосберегающей методике, в восстановлении удержания мочи и ЭФ.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-5594.2016.7 «Разработка концепции оперативного лечения локализованных форм рака предстательной железы и определение факторов прогноза успешного результата».

1. EAU Guidelines. Guidelines on Prostate cancer [Electronic resource]. Vers 2014. URL: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
2. Thorsteinsdottir T., Sranne J., Carlsson S., Anderberg B., Björholt I., Damber J.E., Hugosson J., Wilderäng U., Wiklund P., Steineck G., Haglund E. LAPPRO: a prospective multicentre comparative study of robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy for prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol.* 2011;45(2):102–112.
3. Tewari A., Srivasatava A., Menon M. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int.* 2003;92:205–210.
4. Ficarra V., Novara G., Artibani W., Cestari A., Galfano A., Graefen M., Guazzoni G., Guillonneau B., Menon M., Montorsi F., Patel V., Rassweiler J., Van Poppel H. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur. Urol.* 2009;55:1037–1063.
5. Walz J., Burnett A.L., Costello A.J., Eastham J.A., Graefen M., Guillonneau B., Menon M., Montorsi F., Myers R.P., Rocco B., Villers A. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur. Urol.* 2010;57(2):179–192.
6. Takenaka A., Tewari A., Hara R., Leung R.A., Kurokawa K., Murakami G., Fujisawa M. Pelvic autonomic nerve mapping around the prostate by intraoperative electrical stimulation with simultaneous measurement of intracavernous and intraurethral pressure. *J. Urol.* 2007;177:225.
7. Chung J.S., Kim W.T., Ham W.S., Yu H.S., Chae Y., Chung S.H., Choi Y.D. Comparison of oncological results, functional outcomes, and complications for transperitoneal versus extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy: a single surgeon's experience. *J. Endourol.* 2011;25:787–792.
8. Koliakos N., Mottrie A., Buffi N., De Naeyer G., Willemsen P., Fonteyne E. Posterior and anterior fixation of the urethra during robotic prostatectomy improves early continence rates. *Scand J Urol Nephrol.* 2010;44:5–10.
9. Menon M., Muhletaler F., Campos M., Peabody J.O. Assessment of early continence after reconstruction of the periprostatic tissues in patients undergoing computer assisted (robotic) prostatectomy: results of a 2 group parallel randomized controlled trial. *J. Urol.* 2008;180:1018–1023.
10. Xylinas E., Durand X., Ploussard G., Campeggi A., Allory Y., Vordos D., Hoznek A., Abbou C.C., de la Taille A., Salomon L. Evaluation of combined oncologic and functional outcomes after robotic-assisted laparoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: trifecta rate of achieving continence, potency and cancer control. *Urol. Oncol.* 2013;31(1):99–103.
11. Hu J.C., Gu X., Lipsitz S.R., Barry M.J., D'Amico A.V., Weinberg A.C., Keating N.L. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA.* 2009;302:1557–1564.
12. Rocco B., Matei D.V., Melegari S., Ospina J.C., Mazzoleni F., Errico G., Mastropasqua M., Santoro L., Detti S., de Cobelli O. Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis. *BJU Int.* 2009;104:991–995.
13. Di Pierro G.B., Baumeister P., Stucki P., Beatrice J., Danuser H., Mattei A. A prospective trial comparing consecutive series of open retropubic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a centre with a limited caseload. *Eur. Urol.* 2011;59(1):1–6.
14. Kim I.Y., Hwang E.A., Mmje C., Ercolani M., Lee D.H. Impact of posterior urethral plate repair on continence following robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Yonsei Med J.* 2010;51:427–431.
15. Dubbelman Y.D., Dohle G.R., Schroeder F.H. Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: a systematic review of prognostic indicators for a successful outcome. *Eur. Urol.* 2006;50:711–720.

Поступила 29.11.16

Принята в печать 22.12.16

Received 29.11.16

Accepted 22.12.16

COMPARISON OF FUNCTIONAL OUTCOMES
AFTER RETROPUBIC AND ROBOT-ASSISTED RADICAL
NERVE-SPARING PROSTATECTOMY CONDUCTED
BY SURGEONS WITH TOTAL CASELOADS
OF OVER 1000 PROSTATECTOMIES

D.Yu. Pushkar, V.V. Dyakov, A.O. Vasilyev, D.V. Kotenko

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

Corresponding author: D.V. Kotenko – PhD, Senior Laboratory Assistant at the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;
e-mail: Kotenko.D.V@mail.ru

Aim To compare the functional outcomes of bilateral nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy (RARP) and radical retropubic prostatectomy (RRP) at 12 months after surgery.

Materials and methods This is a retrospective study of two groups, each of 50 sexually active patients with localized low risk prostate cancer. The first group comprised patients who underwent RRP, while the second underwent RARP. All operations were carried out sequentially from January to August 2015 using nerve-sparing technique. The study involved only two surgeons each having a total caseload of over 1000 prostatectomies of one of the two types. Patients of each group were operated on only by one of the two surgeons. Adjusted for negative treatment outcomes, the between-group comparison was conducted regarding the number of continent patients, temporal changes in urinary function, the number of patients with restored erectile function and temporal changes in its recovery.

Results At 12 months after surgery, complete continence was reported in 49 (98%) patients of the RARP group and in 48 (96%) patients of the RRP group. Among patients with restored continence, the time to attain complete continence was 4 months in the RARP group and 6 months in the RRP group ($p < 0.05$). Sexual function recovery at 12 months follow-up after surgery was found satisfactory in 37 (74%) patients of the RARP group and in 12 (24%) of the RRP group. Recovery of erectile function after RARP was faster: in the RARP group erections at 3 months were reported in 32% of patients, while in the RRP group only in 4% ($p < 0.05$).

Conclusions The study findings showed the superiority of RARP over RRP performed by nerve-sparing technique in restoring continence and erectile function.

Keywords: prostate cancer, radical retropubic prostatectomy, robot-assisted radical prostatectomy, functional results

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Pushkar D.Yu., Dyakov V.V., Vasilyev A.O., Kotenko D.V. Comparison of functional outcomes after retropubic and robot-assisted radical nerve-sparing prostatectomy conducted by surgeons with total caseloads of over 1000 prostatectomies. Urologia. 2017;1:50–53 (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.1.50-53>

Сведения об авторах:

Пушкарь Д.Ю. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; e-mail: pushkardm@mail.ru

Дьяков В.В. — к.м.н., доцент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; e-mail: dr.diakov@gmail.com

Васильев А.О. — к.м.н., ассистент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: alexvasilyev@me.com

Котенко Д.В. — старший лаборант кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; e-mail: Kotenko.D.V@mail.ru

Authors' information:

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, Moscow, Russia; e-mail: pushkardm@mail.ru

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

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

Kotenko D.V. — Senior Laboratory Assistant at the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; e-mail: Kotenko.D.V@mail.ru

А. И. Неймарк¹, М. А. Тачалов², Б. А. Неймарк¹, Д. В. Торбик¹, Д. Д. Арзамасцев³

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ И РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Кафедра специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии (зав. — проф. А.И. Неймарк) ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Росздрава, Барнаул, Россия; ² Отделенческая клиническая больница на ст. Барнаул ОАО РЖД, урологическое отделение, Барнаул, Россия; ³ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», отделение рентгеноперационных методов диагностики и лечения, Барнаул, Россия

Автор для связи: М. А. Тачалов — врач-уролог отделения урологии НУЗ ОКБ ст. Барнаул ОАО РЖД, Барнаул, Россия; e-mail: med7@mail.ru

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности суперселективной эмболизации и химиоэмболизации простатических артерий как самостоятельного метода лечения РПЖ и ДГПЖ. *Материалы и методы.* С 2004 по 2015 г. проведена эмболизация артерий ПЖ у 116 пациентов с ДГПЖ, средний возраст которых составил $73,2 \pm 5,2$ года. Объем ПЖ варьировался от 55 до 296 см³. В период с 2011 по 2015 г. проведено лечение 37 пациентов с РПЖ методом рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации. Все пациенты имели верифицированный РПЖ стадии T2a (7 пациентов) и стадии T2c (30 пациентов). Средний возраст пациентов составил $72,3 \pm 2,06$ года. Уровень простатспецифического антигена (ПСА) колебался от 0,8 до 17 нг/мл, средний показатель — $13,1 \pm 3,9$ нг/мл. Объем ПЖ составил от 61 до 93 см³ (средний объем — $69,4 \pm 9,3$). Срок наблюдения составил от 8 до 42 мес.

Результаты. После проведения эмболизации при ДГПЖ достоверно уменьшилось количество симптомов по шкале I-PSS, увеличилась Qmax. Объем ПЖ и узлового образования в среднем уменьшился на 53 и 47% соответственно, максимальный эффект — уменьшение объема железы на 82%. Эффект от ХЭ достигнут 31 (83,7%) больным. Объективный ответ получен по результатам снижения уровня ПСА, уменьшения объема ПЖ по данным ТРУЗИ и улучшения качества мочеиспускания. Медиана ПСА через 6 мес составила $3,4 \pm 0,02$ нг/мл. У всех больных после проведения ХЭ отмечено значительное снижение объема предстательной железы. Наибольшее снижение объема ПЖ наблюдалось через 6 мес после лечения. После проведения ХЭ отмечено улучшение качества мочеиспускания, что подтверждается данными урофлоуметрии и оценкой симптомов нижних мочевых путей по шкале I-PSS. Через 12 мес выполнена контрольная биопсия 16 пациентам с РПЖ. В 12 случаях наблюдались фиброз и дистрофия эпителия без признаков атипии, в 2 — лечебный патоморфоз. Процедура ХЭ перенесена удовлетворительно и не вызвала никаких значимых осложнений.

Заключение. Применение методов эмболизации при ДГПЖ и химиоэмболизации при локализованном РПЖ показало хорошую эффективность и безопасность для пациентов, не подлежащих традиционным методам лечения.

К л ю ч е в ы е с л о в а: рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия простаты, суперселективная рентгенэндоваскулярная эмболизация, химиоэмболизация, артерии предстательной железы

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Неймарк А.И., Тачалов М.А., Неймарк Б.А., Торбик Д.В., Арзамасцев Д.Д. Рентгенэндоваскулярная хирургия в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы. Урология. 2017;1:54–60 <http://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.1.54-60>

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) являются наиболее распространенными урологическими заболеваниями у мужчин в пожилом и старческом возрасте [1–2]. Ожидаемая продолжительность жизни менее 10 лет и выраженная соматическая патология ограничивают использование традиционных хирургических методов. Улучшение качества жизни таких пациентов остается актуальной задачей современной урологии [3].

В последние годы отмечается повышенный интерес врачей различных специальностей к такой отрасли медицины, как интервенционная хирургия, которая позволяет проводить эндоваскулярные вмешательства с минимальной травматичностью, низким опе-

рационным риском и отсутствием необходимости в проведении анестезиологического пособия [3].

Впервые эндоваскулярная эмболизация в урологической практике нашла свое применение при купировании опасных для жизни кровотечений из мочевого пузыря и предстательной железы (ПЖ). Эмболизация артерий ПЖ использовалась в течение многих лет для остановки кровотечения в связи с прогрессирующим РПЖ, а также для остановки кровотечения после операций на ПЖ [4].

Впервые эмболизация артерий ПЖ при ДГПЖ выполнена в 2004 г. на базе отделения рентгеноперационных методов диагностики и лечения КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Барнаула. Результаты нашего исследования впервые были опу-

бликованы в 2009 г. [5]. Нами пролечены 38 больных ДГПЖ с тяжелой сопутствующей патологией, не позволившей выполнить трансуретральную резекцию или аденомэктомию. В результате проведенного лечения удалось снизить объем ПЖ на 45% и улучшить качество мочеиспускания, а 4 больным заживить цистостому. В последующих исследованиях отечественных и зарубежных авторов применение данного метода лечения ДГПЖ позволяет 80–93% пациентов добиваться уменьшения объема ПЖ более чем на 40% [6–11].

Основным источником кровоснабжения ПЖ является нижняя пузырная артерия — ветвь внутренней подвздошной артерии, от которой отходят от 2 и более артерий ПЖ. Дополнительным источником являются ветви средней прямокишечной, внутренней половой и запирающей артерий (рис. 1.)

Современное оборудование для рентгенэндоваскулярных вмешательств позволяет проводить суперселективную катетеризацию и проводить различные манипуляции в просвете мелких сосудов.

Возможности суперселективной катетеризации мелких артериальных сосудов позволяют не только проводить эмболизацию, но и вводить лекарственные препараты непосредственно в ткань органа.

Химиоэмболизация (ХЭ) — это инновационный метод лечения злокачественных новообразований различной локализации, сочетающий эмболизацию артерии, питающей опухоль, эмболизирующим материалом, в состав которого введен противоопухолевый препарат. Эмболизация артериального сосуда, питающего пораженный злокачественной опухолью орган, приводит к некрозу опухоли и замедлению ее роста [12–15]. Суть метода заключается в резком замедлении регионарного кровотока в опухоли путем химиоэмболизации, что обеспечивает пролонгированный контакт опухоли с высокой концентрацией химиопрепарата. Это вызывает усиленную диффузию его в ткань, что позволяет добиваться выраженного противоопухолевого эффекта без увеличения суммарной дозы препарата.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности суперселективной эмболизации и химиоэмболизации простатических артерий как самостоятельного метода лечения ДГПЖ и РПЖ.

Материалы и методы. Лечение проведено на базе отделения рентгенооперационных методов диагностики и лечения Краевой клинической больницы. С 2004 по 2015 г. проведена эмболизация артерий ПЖ у 116 пациентов ДГПЖ, средний возраст которых составил $73,2 \pm 5,2$ года. Объем ПЖ варьировался от 55 до 296 см³.

С 2011 по 2015 г. проведено лечение 37 пациентов с РПЖ методом рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации. Все пациенты имели верифицированный РПЖ стадии T2a (7 пациентов) и стадии T2c (30 пациентов). Средний возраст пациентов составил $72,3 \pm 2,06$ года. Уровень простатспецифического антигена (ПСА) колебался от 0,8 до 17 нг/мл, средний показатель — $13,1 \pm 3,9$ нг/мл. Объем ПЖ составил от 61 до 93 см³ (средний объем — $69,4 \pm 9,3$). До проведения ХЭ 8 пациентов получали антиандрогенную терапию в монорежиме, четверым была выполнена хирургическая кастрация. Двадцать четыре (66,6%) пациента имели симптомы нижних моче-

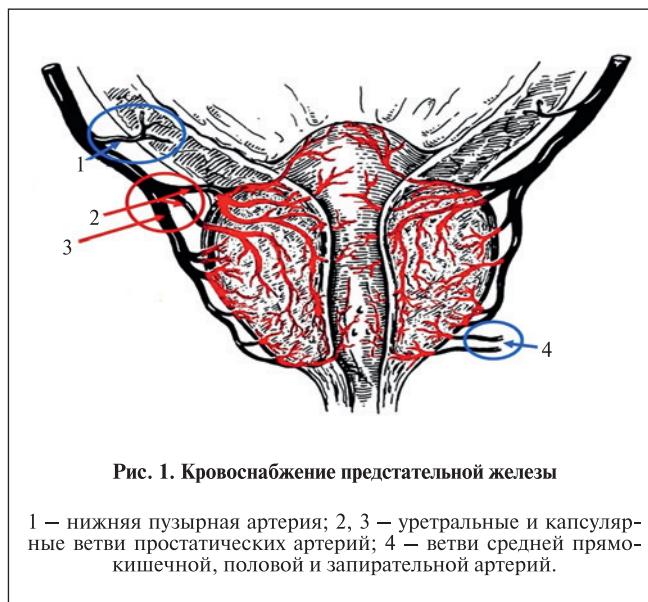


Рис. 1. Кровоснабжение предстательной железы

1 — нижняя пузырная артерия; 2, 3 — уретральные и капсулярные ветви простатических артерий; 4 — ветви средней прямокишечной, половой и запирающей артерий.

вых путей. У четверых имелись цистостомические дренажи. Срок наблюдения за пациентами с ДГПЖ и РПЖ составил от 8 до 42 месяцев. Все пациенты с ДГПЖ и РПЖ имели сопутствующую патологию, не позволившую проводить радикальные методы лечения. Результаты лечения оценивались по динамике уровня ПСА в сыворотке крови, по данным трансректального ультразвукового исследования ПЖ, при котором оценивалась степень редукции объема ПЖ, ее экоструктура и васкуляризация, анкетирования по международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты (IPSS), по данным урофлоуметрии. Контрольными точками для оценки эффективности лечения стали 3, 6, 9, 12, 18 и 24 мес. Шестнадцать (43,2%) пациентам с РПЖ выполнена контрольная трансректальная мультифокальная биопсия ПЖ.

Противопоказания к проведению рентгенэндоваскулярных вмешательств:

- Непереносимость рентгенконтрастных веществ;
- Наличие острых инфекционно-воспалительных заболеваний;
- Декомпенсированная патология внутренних органов (сердечно-сосудистой системы, паренхиматозных органов);
- Декомпенсированная патология эндокринной системы;
- Нарушения сердечного ритма независимо от причины;
- Тяжелая форма бронхиальной астмы;
- Состояние после перенесенного инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения в срок до 6 мес;
- Наличие флотирующих тромбов в бассейне вен нижних конечностей;
- Анемия тяжелой и средней степеней;
- Оклюзионно-стенотические поражения подвздошных сосудов;
- Аномалии анатомического строения подвздошных сосудов, не позволяющие выполнить операцию.

Эмболизация артерий ПЖ проводилась под местной анестезией трансфеморальным доступом по методике Сельдингера. Под рентгеновским конт-



Рис. 2. Ангиографический катетер подведен суперселективно к простатическим ветвям нижней мочепузырной артерии слева, стрелкой отмечен дистальный конец катетера



Рис. 3. Выполнена эмболизация артерий простаты, кровотока блокирован, стрелкой отмечен дистальный конец катетера

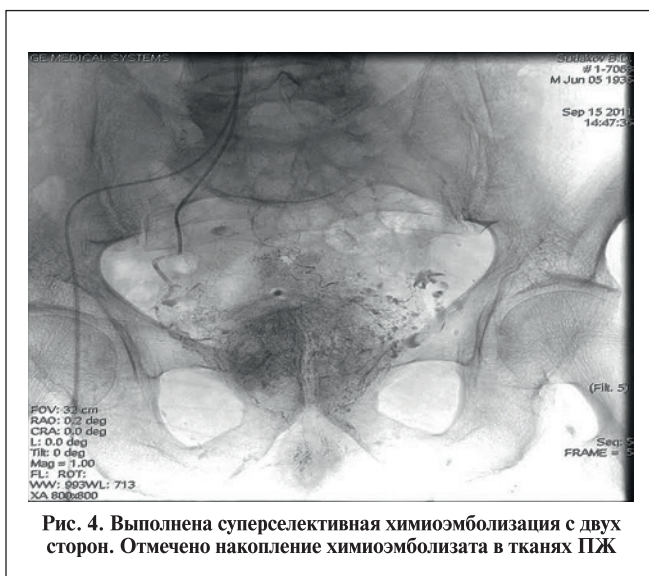


Рис. 4. Выполнена суперселективная химиоэмболизация с двух сторон. Отмечено накопление химиоэмболизата в тканях ПЖ

ролем выполнена суперселективная катетеризация ветвей внутренней подвздошной артерии (ВПА) (рис. 2). Пациентам с ДГПЖ выполнена эмболизация сосудов, питающих ПЖ, путем применения микрокатетерной техники с введением микросфер EmboGold (Biosphere Medical, Франция) размером 100–300 или 300–500 мкм до полной блокады кровотока (рис. 3). Пациентам с РПЖ проведена суперселективная катетеризация ВПА

поочередно с обеих сторон с последующей химиоэмболизацией сосудов, питающих ПЖ, путем введения химиопрепарата и полимерных микросфер (рис. 4). Химиопрепаратом для проведения данной процедуры служил веро-митомидин в дозировке 20 мг. В качестве источника транспортировки химиопрепарата применялись микросферы НераSphere™ размером микросфер 300–500 мкм – это новейший эмболизационный материал с высокими абсорбционными свойствами.

Данные подвергались статистической обработке посредством программы STATISTICA 10.0 и пакета прикладных программ, встроенного в программную среду Microsoft Excel 2010. Для оценки типа распределения признаков использованы показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считалось нормальным при значении данных показателей от 2 до 2.

Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего.

В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий для сравнения выборок использован t -критерий Стьюдента. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F -критерию Фишера. Для сравнения связанных выборок использован парный t -критерий Стьюдента.

Вслучае распределений, не соответствовавших нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий использованы непараметрические U -критерий Манна–Уитни (для независимых выборок) и T -критерий Вилкоксона (для связанных выборок). Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принят соответствующий $p < 0,05$. Во всех случаях использованы двусторонние варианты критериев. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений.

Результаты. В раннем послеоперационном периоде у 63% больных наблюдались явления так называемого постэмболизационного синдрома, проявлявшегося умеренными болями в области промежности, резами по ходу уретры при мочеиспускании, в небольшом проценте случаев субфебрилитет не более суток. 37% больных, однако, не испытывали никакого дискомфорта в послеоперационном периоде. Данные явления наблюдались у пациентов, перенесших эндоваскулярное вмешательство как при ДГПЖ, так и при РПЖ. Для предупреждения и уменьшения выраженности болевого синдрома перед вмешательством и после операции в течение 7 дней больным назначались нестероидные противовоспалительные препараты в стандартных дозировках. Каких-либо серьезных осложнений отмечено не было, за исключением одного больного, у которого в послеоперационном периоде наблюдалась ишемия головки полового члена, купированная консервативной терапией (табл. 1). Через 3 мес достоверно уменьшилось количество симптомов по шкале I-PSS, увеличилась Q_{max} . Эта тенденция сохранялась и в течение годового мониторинга, при наблюдении за пациентами в течение 24 мес после эмболизации достигнутый эффект был стабильным. Объем ПЖ и узлового образования в среднем уменьшился на 53 и 47% соответственно, максимальный эффект – уменьшение объема железы на 82%.

Результаты лечения пациентов с ДГПЖ

Т а б л и ц а 1

Показатели/сроки	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 24 мес
Объем остаточной мочи (мл)	126,2±0,018 ¹	122,0±0,028 ¹	20,2±0,0016 ²	28,2±0,0014 ³
Симптомы по шкале I-PSS	6,4±0,056 ¹	4,8±0,012 ¹	3,4±0,012 ²	4,6±0,021 ³
ПСА (общий/свободный) (нг/мл)	1,5±0,06±0,0037 ¹	1,28±1/0,0291±0,0015 ¹	1,16±2/0,012±0,0021 ²	1,02±3/0,022±0,0015 ³
Q_{max} (мл/с)	14,8±0,0053 ¹	15,5±0,0028 ¹	16,0±0,0012 ²	16,4±0,0014 ³
Объем предстательной железы (см ³)	63,4±6,1 ¹	52,22 ±4,32 ¹	53,68±6,32 ²	55,17±4,32 ³
Объем узла (см ³)	42,9±5,17 ¹	36,22±4,32 ¹	36,16±5,43 ²	37,18±4,83 ³

¹ – результат достоверный по сравнению с данными до лечения – ($p>0,01$), ² – результат достоверный по сравнению с данными через 3 мес после лечения ($p<0,01$), ³ – результат недостоверный по сравнению с данными через 12 мес после лечения ($p>0,01$).

Положительный эффект от проведения ХЭ достигнут 31 (83,7%) пациентом. Объективный ответ получен по результатам снижения уровня ПСА, уменьшения объема ПЖ по данным ТРУЗИ и улучшения качества мочеиспускания. Проведенный анализ уровня ПСА до лечения и в процессе динамического наблюдения показал достоверное ($p<0,02$) снижение данного показателя после проведения ХЭ. Максимальное снижение уровня ПСА отмечено к 6-му мес после проведения химиоэмболизации. Медиана ПСА через 6 мес составила 3,4±0,02 нг/мл (табл. 2). У всех больных после проведения ХЭ отмечено значительное снижение объема предстательной железы. Наибольшее снижение объема ПЖ наблюдалось через 6 мес после лечения.

Через 6 мес после ХЭ определены характерные эхографические признаки ишемии ткани ПЖ: нечеткие, неровные контуры ПЖ, усиление неоднородности эхоструктуры за счет участков неравномерного повышения эхогенности. У всех пациентов, у которых наблюдался положительный эффект от проведения ХЭ, не выявлены участки с гиперваскуляризацией ПЖ. После проведения химиоэмболизации отмечено улучшение качества мочеиспускания, что подтверждается данными урофлоуметрии и оценкой симптомов нижних мочевых путей по шкале I-PSS (табл. 3). В отношении всех пациентов, имевших обструктивную симптоматику, отмечено улучшение мочеиспускания. Максимальное улучшение

показателей Q_{max} и баллов I-PSS наблюдалось через 6 мес после ХЭ. Через 12 мес выполнена контрольная биопсия 16 пациентам. По результатам морфологического исследования в 12 случаях наблюдались фиброз и дистрофия эпителия без признаков атипии, в 2 – лечебный патоморфоз (рис. 5, 6). В двух материалах сохранялась картина мелкоацинарной аденокарциномы без клинического прогрессирования заболевания. Исследование оценки общей одно- и трехлетней выживаемости произведено по методу Каплана–Майера. Вероятность однолетней онкологической выживаемости в группе ХЭ=100%. Вероятность трехлетней онкологической выживаемости в группе ХЭ=82% рис. 7.

Обсуждение. Проблема выбора метода лечения ДГПЖ и РПЖ для пациентов, которым противопоказано хирургическое лечение, достаточно актуальна. Накопленный нами опыт применения эмболизации артерий ПЖ при ДГПЖ позволяет рекомендовать данный метод как самостоятельный для пациентов, которым противопоказано хирургическое лечение и в качестве предоперационной подготовки перед трансуретральной резекцией для пациентов с объемом ПЖ более 80 см³ [16].

Результаты нашего исследования пациентов с ДГПЖ сопоставимы с опубликованными отечественных и зарубежных ученых [6, 8–10]. В 2014 г. опубликованы результаты исследований китайских ученых, которые сравнили эффективность эндова-

Динамика объема ПЖ и уровня ПСА до и после лечения

Т а б л и ц а 2

	До лечения	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	18 мес	24 мес	36 мес
Объем ПЖ (см ³)	69,4±2,3	55,6±2,1	43,5±1,6	37,1±1,2	38,1±1,2	41,9±1,2	40,1±1,1	40,1±1,0	40,8±1,2
ПСА (нг/мл)	11,1±1,0	6,52±0,62	4,40±0,38	3,49±0,29	4,09±0,27	5,42±0,24	5,14±0,21	5,37±0,23	6,05±0,38

Примечание. Показатели до и после лечения достоверны через 1 мес и на протяжении всего периода наблюдения ($p<0,001$).

Динамика изменений максимальной скорости мочеиспускания и баллов суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты

Т а б л и ц а 3

	До лечения	6 мес	12 мес	24 мес	36 мес
I-PSS (баллы)	13,68±0,81	5,12±0,12	4,02±0,1	5,48±0,14	6,64±0,14
Q_{max} (мл/с)	12,2±0,3	16,4±0,4	19,8±0,4	16,2±0,8	16,4±0,12

Примечание. Показатели до и после лечения достоверны за весь период наблюдения ($p<0,001$).

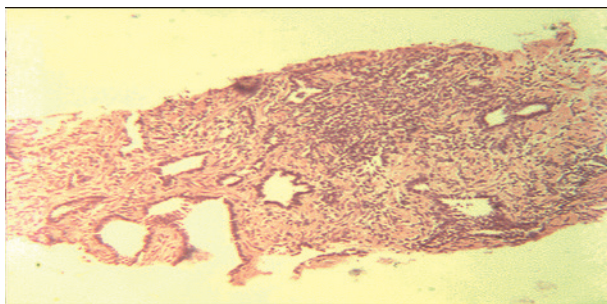


Рис. 5. Биопсия ПЖ: аденокарцинома, по Глиссону — 4 балла

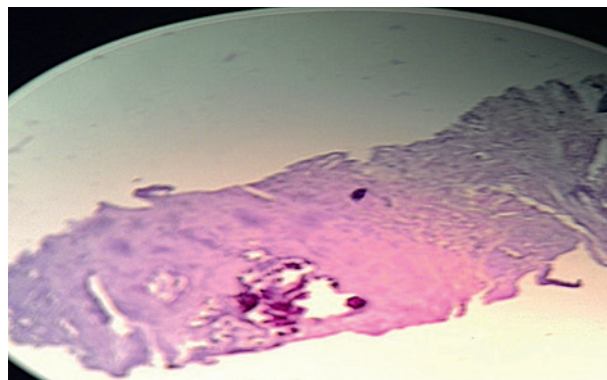


Рис. 6. Биопсия ПЖ через 12 мес после химиоэмболизации: фиброзная ткань, в которой встречаются единичные и группы простатических мелких желез с атрофией эпителия без атипии, очаговые лимфоидные инфильтраты

скулярной химиоэмболизации ($n=57$) и трансуретральной резекции ($n=57$) при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Эффект лечения был достигнут 100% в группе ТУР и 94,7% в группе эмболизации. Функциональные результаты оценивались по таким критериям, как оценка симптомов I-PSS, качество жизни, максимальная скорость мочеиспускания, уровень ПСА, объем ПЖ. Контрольное обследование осуществлено через 1, 3, 6, 12 и 24 мес. Достоверное ($p=0,001$) улучшение всех показателей по сравнению с предоперационными результатами были достигнуты в обеих группах. В группе эндоваскулярной эмболизации наблюдались следующие побочные реакции: острая мочевиная инфекция — 25,9%; постэмболический синдром — 11,1%. Техническая неудача выполнения внутриартериальной эмболизации имела место в 5,3% случаев [11]. В онкологической практике рентгенохирургические вмешательства используют не только в сочетании с хирургическими, лучевыми и химиотерапевтическими методами, но и в качестве самостоятельного вмешательства. Такого рода вмешательства чаще всего применяются с целью паллиативного или симптоматического лечения.

В мировой литературе мало данных о проведении химиоэмболизации при РПЖ. Единственное упоминание о проведении ХЭ и ее эффективности при РПЖ имеется в публикации японских ученых 1990 г., которые демонстрируют редукцию опухоли более чем на 50% у 54% пациентов с РПЖ ($n=41$) [17].

Эмболизация и химиоэмболизация при таких заболеваниях, как ДГПЖ и РПЖ, являются довольно новым и эффективным методом лечения, расширяющим возможности медицинской помощи группе пациентов, которым ранее отказывали в проведении радикального лечения. Опыт рентгенэндоваскулярных вмешательств в урологии показал эффективность и безопасность лечения.

Возникновение методики химиоэмболизации было бы невозможным без использования всей совокупности научных и клинических исследований, проводившихся учеными на протяжении столетий в области других методик. По сути, химиоэмболизация в ее современном виде возникла на основе опыта внутрисосудистых исследований, интервенционной радиологии, системной химиотерапии и эмболизации. Популярность метода ХЭ обуславливается малой травматичностью, а также низкой частотой осложнений. Однако для получения максимального эффекта от ХЭ необходимо учитывать такие показатели, как тип опухоли, ее происхождение, локализация, чувствительность пораженной ткани к химиопрепаратам, а также тип и количество эмболизирующего носителя препарата.

Исследования последних лет продемонстрировали хороший и стойкий эффект от проведения эмболизации артерий ПЖ при ДГПЖ. Достижения интервенционной хирургии при ДГПЖ позволили разработать новый метод лечения РПЖ, связанный с суперселективной катетеризацией артерий ПЖ и введением в ткань ПЖ химиопрепарата совместно с эмболизирующим материалом, что позволяет непосредственно воздействовать на опухолевые клетки и значительно уменьшать кровоток в ПЖ.

Известно, что при правильном соблюдении выполнения методики химиоэмболизации и использования микрокатетеров для суперселективной катетеризации побочные явления и осложнения возникают редко. Как правило, они связаны с частичным некрозом опухоли и ишемическими изменениями в соседних органах, кровоснабжающихся от артерий, подвергавшихся эмболизации. При этом, чем меньше диаметр частиц, использованных для эмболизации, тем большее число осложнений следует ожидать. Постэмболизационный синдром, включающий боль внизу живота, повышение температуры тела и симптомы интоксикации, продолжается, как правило, не более 2–3 суток. Большинство наших больных в послеоперационном периоде отмечали боль внизу живота и промежности различной степени интенсивности, некоторые — повышение температуры, тошноту и рвоту, которые купировались, как правило, в течение первых суток при соответствующем лечении. Инфекционных осложнений, связанных с проникновением микроорганизмов в очаг некроза, не наблюдалось. Дальнейшее изучение методов эмболизации и химиоэмболизации при таких значимых заболеваниях, как РПЖ и ДГПЖ, позволит отработать методику, точно определить показания и противопоказания к применению, широко внедрить в практическое здравоохранение.

Заключение. Методика эмболизации артерий ПЖ демонстрирует хорошую эффективность у пациентов с ДГПЖ путем значимого уменьшения объема ПЖ и улучшения качества мочеиспускания и может быть

рекомендована в качестве самостоятельного метода лечения пациентов, которым противопоказано хирургическое лечение, или как предоперационная подготовка для пациентов с объемом ПЖ более 80 см³.

На сегодняшний день методика химиоэмболизации получила широкое распространение при лечении опухолей различной локализации. Это объясняется ее эффективностью, т.к. ХЭ сочетает механизмы регионарной химиотерапии и эмболизации питающих опухоль сосудов, ведущей к ишемии и некрозу пораженной ткани.

Разработанный нами метод рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации в лечении локализованного рака предстательной железы позволяет достоверно снизить уровень ПСА, значительно уменьшить объем предстательной железы, улучшить функциональные результаты за счет значимого увеличения максимальной скорости мочеиспускания и снижения суммарного балла I-PSS. Онкологическая выживаемость при использовании данного метода составила 100% в течение года и 82% в течение 3 лет.

Изучение безопасности проведения эмболизации и химиоэмболизации не выявило никаких значимых побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. The state of cancer care to the population of Russia in 2014. M. 2015;235 p. Russian (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М. 2015;235 с.)
2. Gorilovskii L.M., Zingerenko M.B. Benign prostatic hyperplasia. *Lechashchii vrach*. 2003;7:32–34. Russian (Гориловский Л.М., Зингеренко М.Б. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Лечащий врач. 2003;7:32–34).
3. Neimark A.I., Tachalov M.A., Neimark B.A., Arzamastsev D.D., Torbik D.V. Application of the superselective roentgen-endovascular chemoembolization in the treatment of patients with localised prostate cancer: our first experience. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2015;1:42–46. Russian (Неймарк А.И., Тачалов М.А., Неймарк Б.А., Арзамасцев Д.Д., Торбик Д.В. Использование суперселективной рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации в лечении пациентов с раком предстательной железы: наш первый опыт. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;1:42–46).
4. Jeong C.W., Park Y.H., Ku J.H., Kwak C., Kim H.H. Minimally invasive management of postoperative bleeding after radical prostatectomy: transarterial embolization. *J Endourol*. 2010;24(9):1529–1533.
5. Neimark A.I., Yakovets E.A., Yakovets Ya.V., Arzamastsev D.D. Evaluation effektivnosti endovascular embolization of arteries in BPH, using transrectal ultrasound Doppler. *Andrology and Genital Surgery. Proceedings of the International Congress on Andrology*. 2009;2:117 p. Russian (Неймарк А.И., Яковец Е.А., Яковец Я.В., Арзамасцев Д.Д. Оценка эффективности рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий при ДГПЖ с помощью ультразвуковой трансректальной доплерографии. Андрология и генитальная хирургия. Материалы международного конгресса по андрологии. 2009;2:117 с.).
6. Pisco J.M., Pinheiro L.C., Bilhim T., Duarte M., Mendes J.R., Oliveira A.G. Prostatic arterial embolization to treat benign prostatic hyperplasia. *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2011;22(1):11–19.
7. Yakovets E.A., Neimark A.I., Karpenko A.A., Yakovets Ya.V. Prostatic artery embolization in the treatment of patients with prostatic adenoma and high surgical risk. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2010;1:38–43. Russian (Яковец Е.А., Неймарк А.И., Карпенко А.А., Яковец Я.В. Эмболизация артерий предстательной железы в лечении больных аденомой предстательной железы с высоким хирургическим риском. Андрология и генитальная хирургия.

- 2010;1:38–43).
8. Kurbatov D.G., Dubskii S.A., Sitkin I.I., Lepetukhin A.E. X-ray guided endovascular occlusion of prostate arteries-alternative innovative method of treatment for patients with large prostates. *Urologia*. 2013;2:35–41. Russian (Курбатов Д.Г., Дубский С.А., Ситкин И.И., Лепетухин А.Е. Рентген-эндоваскулярная окклюзия артерий простаты – альтернативный инновационный метод лечения больных аденомой предстательной железы больших размеров. Урология. 2013;2:35–41).
9. Carnevale F.C., da Motta-Leal-Filho J.M., Antunes A.A., Baroni R.H., Marcelino A.S., Cerri L.M., Yoshinaga E.M., Cerri G.G., Srougi M. Quality of life and symptoms relief support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(4):535–542.
10. Pisco J.M., Rio Tinto H., Campos Pinheiro L., Bilhim T., Duarte M., Fernandes L., Pereira J., Oliveira A.G. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: results of short- and mid-term follow-up. *Eur Radiol*. 2013;23(9):2573–2574.
11. Gao Y.A., Huang Y., Zhang R., Yang Y.D., Zhang Q., Hou M., Wang Y. Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate—a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology*. 2014;270(3):920–8. Doi: 10.1148/radiol.13122803. Epub 2013 Nov 13.
12. Bruix J., Llovet J.M., Castells A. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology*. 1998;27(6):578–579.
13. Di Stefano D.R., de Baere T., Denys A., Hakime A., Gorin G., Gillet M., Saric J., Trillaud H., Petit P., Bartoli J.M., Elias D., Delperio J.R. Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients. *Radiology*. 2005;234:625–630.
14. Hallisey M.J., Miller W., Sussman S.K. Angiographic embolization for the control of massive postpartum and gynecologic hemorrhage. *Radiology*. 1994;193:299–308.
15. Johansson M., Norback O., Gal G. Clinical outcome after endovascular coil embolization in elderly patients with subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2004;46:385–391.
16. Neimark A.I., Neimark B.A., Tachalov M.A., Arzamastsev D.D., Torbik D.V. Superselective prostatic artery embolization as a preparatory step before TURP in the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with large prostates. *Urologia*. 2015;2:60–64. Russian (Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Тачалов М.А., Арзамасцев Д.Д., Торбик Д.В. Суперселективная эмболизация простатических артерий как подготовительный этап перед трансуретральной резекцией простаты в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы больших размеров. Урология. 2015;2:60–64).
17. Sato K, Kato T. Arterial chemoembolization using microencapsulated anticancer drugs. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*. 1990;17(6):1105–1110].

Поступила 07.10.16
Принята в печать 22.12.16

Сведения об авторах:

Неймарк А.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ, Барнаул; e-mail: urologagmu@mail.ru

Тачалов М.А. — врач-уролог отделения урологии НУЗ ОКБ ст. Барнаул ОАО РЖД, Барнаул; e-mail: med7@mail.ru

Неймарк Б.А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ, Барнаул; e-mail: neimark.b@mail.ru

Торбик Д.В. — аспирант кафедры специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ, Барнаул; e-mail: Demid.Tor@yandex.ru

Арзамасцев Д.Д. — к.м.н., заведующий отделением ОРМДЛ № 2 КГБУЗ АККБ, Барнаул; e-mail: floyd-76@mail.ru