

**Клинические  
рекомендации по  
урологии**

**Москва, 2014**

УДК 616.12(035.3)  
ББК 54.10я81  
К21

*Клинические рекомендации подготовлены под эгидой Российского общества урологов и Ассоциации медицинских обществ по качеству*

К21 Урология. Клинические рекомендации. — 3-е изд., переработанное. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 650 с. — (Серия «Клинические рекомендации»).

ISBN 978-5-9704-2848-1

Издание содержит клинические рекомендации по наиболее распространенным урологическим заболеваниям, подготовленные и рекомендованные ведущими специалистами Российского общества урологов. Клинические рекомендации описывают действия врача при профилактике, диагностике, лечении и дальнейшем ведении пациентов.

Соблюдение международной методологии в подготовке данных клинических рекомендаций гарантирует их современность, достоверность, обобщение лучшего мирового опыта и знаний, применимость на практике. Клинические рекомендации имеют преимущества перед традиционными источниками информации (учебники, монографии, руководства) и позволяют врачу принимать обоснованные клинические решения. По сравнению с первым изданием, в настоящей книге переработаны и дополнены все ключевые разделы, а также представлена новая глава по ведению урологических больных в пожилом возрасте.

Предназначено практикующим врачам — урологам, терапевтам, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

**УДК  
616.12(035.3)  
ББК 54.10я81**

Авторы, редакторы и издатели руководства предприняли максимум усилий, чтобы обеспечить точность представленной информации, в том числе дозировок лекарственных средств. Учитывая постоянные изменения, происходящие в медицинской науке, мы рекомендуем уточнять дозы лекарственных средств по соответствующим инструкциям. Пациенты не могут использовать эту информацию для диагностики и самолечения.

*Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».*

© Коллектив авторов, 2014  
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2014  
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2014

**ISBN 978-5-9704-2848-1**

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Глава 1.</b> Врожденное искривление полового члена и болезнь Пейрони .....	4
<b>Глава 2.</b> Мужской гипогонадизм .....	26
<b>Глава 3.</b> Сексуальная дисфункция у мужчин .....	39
<b>Глава 4.</b> Мужское бесплодие .....	100
<b>Глава 5.</b> Рак мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой (TaT1 и карцинома in situ) .....	146
<b>Глава 6.</b> Рак предстательной железы .....	177
<b>Глава 7.</b> Почечно-клеточный рак .....	219
<b>Глава 8.</b> Опухоли верхних мочевыводящих путей .....	264
<b>Глава 9.</b> Симптомы нижних мочевых путей и аденома предстательной железы .....	277
<b>Глава 10.</b> Мочекаменная болезнь .....	288
<b>Глава 11.</b> Урологические инфекции .....	320
<b>Глава 12.</b> Повреждения органов мочеполовой системы .....	370
<b>Глава 13.</b> Недержание мочи .....	409
<b>Глава 14.</b> Нейрогенные дисфункции нижних мочевых путей .....	443

# Глава 1

---

## Врожденное искривление полового члена и болезнь Пейрони

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Врожденное искривление полового члена (ВИПЧ) по данным различных исследований с частотой от 1% (1), до 4–10% при отсутствии гипоспадии (2).

Явные причины этой патологии не выявлены, вероятнее всего они такие же как и при гипоспадии и связаны с нарушением синтеза, усвоения и биологического действия мужских половых гормонов в организме плода (дефицит фермента 5- $\alpha$  редуктазы II типа, дефекты андрогенных рецепторов), генетическими факторами и синдромами. Патогенез ВИПЧ связан с расширением и фрагментацией коллагеновых волокон с полным исчезновением борозд и преобразованием в плотно-электронную, фиброзную, грануляционную ткань с накоплением эластина (3). Возможно также недоразвитие периуретральной фасции. Как правило ВИПЧ наблюдается вниз и в сторону.

### ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Диагноз выставляется на основании медицинского и сексуального анамнеза пациента, физикального осмотра во время эрекции (4) и как правило после полового созревания. Эректильная функция обычно не нарушена, но могут быть затруднения при половом акте и болевые ощущения у партнеров при искривлении полового члена более чем на 30°.

### ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения ВИПЧ андрогены должны быть использованы только у взрослых при отсутствии улучшений (5). Наилучшие результаты применения андрогенов, по результатам одного из исследований, наблюдаются в возрастной группе 4–20 лет (6). Основное лечение данной патологии — только хирургическое. Хирургическое лечение ВИПЧ осуществляется по тем же принципам что и болезни Пейрони и может выполняться в любое время у взрослых. Фаллопротезирование в лечении ВИПЧ, как правило, не применяется, т.к. эректильная функция при этом заболевании не страдает. Выделяют две группы операций:

- укорачивающие (иссечением и сшиванием или пликация белочной оболочки кавернозных тел на стороне противоположной искривлению);
- удлиняющие за счет увеличения длины белочной оболочки кавернозных тел на стороне искривления. Укорачивающие операции при болезни Пейрони были описаны впервые именно для врожденного искривления полового члена (6). Техника операций обеих групп будет более подробно рассмотрена в разделе «Болезнь Пейрони».

## БОЛЕЗНЬ ПЕЙРОНИ

Болезнь Пейрони (БП) или фибропластическая индурация полового члена — это заболевание соединительной ткани, характеризующееся формированием фиброзных поражений и бляшек белочной оболочки кавернозных тел, приводящих к деформации полового члена, болевому синдрому и развитию эректильной дисфункции.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ

Эпидемиологические данные о БП ограничены. Частота встречаемости 0,4–9% мужского населения, а если учитывать субклинические и маломанифестные случаи, то может быть значительно выше (7–13). Этиология досконально не изучена, однако, наиболее распространённой этиопатогенетической теорией возникновения данной патологии является аномальное заживление белочной оболочки полового члена в результате травмы, как правило, во время полового акта (14). БП начинается с острого воспалительного процесса и повышения пролиферации фибробластов белочной оболочки, некоторые из которых дифференцируются в миофибробласты, с чрезмерным накоплением коллагена и с сохранением фибриновой и эластиновой фрагментации. Продолжительный воспалительный процесс приводит к ремоделированию соединительной ткани и формированию плотной фиброзной бляшки с депонированием кальция и, реже, с оссификацией (14–16). Бляшка белочной оболочки полового члена значительно снижает ее эластичность и приводит к его искривлению, которое при тяжелом течении будет препятствовать половому акту. Наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания и факторы риска: сахарный диабет, гипертензия, нарушение жирового обмена, ишемическая кардиомиопатия, эректильная дисфункция, курение и чрезмерное употребление алкоголя (12,13,27,18). Контрактура Дюпюитрена наиболее часто встречается у пациентов с БП, затрагивающая около 9–39% пациентов с данной болезнью (9,19–21), однако только 4% пациентов с контрактурой Дюпюитрена сообщили о болезни Пейрони. Несмотря на то, что патогенез должен быть уточнен, молодые мужчины и представители белой расы составляют группу повышенного риска по болезни Пейрони после радикальной тазовой хирургии, например, после радикальной простатэктомии (22).

БП может быть хроническим и прогрессирующим заболеванием, первая фаза которого — острая воспалительная может сопровождаться болью в расслабленном состоянии полового члена или болезненной эрекцией, наличием узелков/бляшек и искривлением полового члена. Вторая стадия — стадия фиброза, с формированием плотных пальпируемых бляшек, которые могут

**6** ВРОЖДЕННОЕ ИСКРИВЛЕНИЕ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА И БОЛЕЗНЬ ПЕЙРОНИ

кальцифицироваться и приводить к стабилизации процесса. Со временем, искривление полового члена приводит к ухудшению у 30–50% пациентов или к стабилизации процесса у 47–67% пациентов, в то время как спонтанное выздоровление может возникнуть только лишь у 3–13% пациентов (18,24,25). Улучшение при искривлении полового члена наиболее часто происходит на ранней стадии заболевания, а не на поздней стадии, когда уже бляшка сформирована и кальцифицирована (26). Боль беспокоит 35–45% пациентов в течение ранней стадии заболевания (27) и имеет тенденцию к разрешению у 90% мужчин обычно в течение 12 месяцев от начала заболевания. (24,25). В этот же срок, как правило, стабилизируется и искривление пениса.

В дополнение к физиологическим и функциональным изменениям полового члена, мужчины, страдающие данной патологией, испытывают значительный стресс. Анкетирования пациентов показали, что 48% из них имеют среднюю или выраженную депрессию, что может потребовать специализированной помощи (28).

**ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА**

Цель основного обследования — получить главную информацию о симптомах заболевания и их продолжительности (боль во время эрекции, пальпируемые узелки, искривление, длина, ригидность, размер) и состояние эректильной функции. Очень важно уточнить о дискомфорте, спровоцированном основными симптомами, выяснить потенциальные факторы риска возникновения эректильной дисфункции и БП. Разработаны специально адаптированные анкеты по данному заболеванию для сбора данных (29).

Большое внимание должно быть уделено активности заболевания, т.к. это повлияет на лечение и сроки операции. Пациенты с высокой вероятностью активности заболевания — это те, у которых симптомы появились относительно недавно (до 12 месяцев), боль во время эрекции, недавние изменения кривизны полового члена. Очень сложно оценить конец воспалительной фазы, однако стихание боли и стабилизация кривизны за последние 3 месяца — достоверные критерии стабилизации процесса и направления пациентов для хирургического лечения при наличии показаний (24).

Обследование должно быть начато с рутинной оценки мочеполовой системы, которое затем продолжается на оценку рук и ног, обычно оценка полового члена включает пальпацию узлов или бляшек. Должен быть осмотрен весь половой член. В настоящее время не существует стандартных подходов, но рекомендуется измерить пенис сверху от основания до кончика головки во время его полного растяжения (25). Размер бляшки измеряется на пенисе во время эрекции. Однако нет зависимости размера бляшки и степени кривизны (26). Измерение длины во время эрекции очень важно и непосредственно влияет на тактику лечения (30). Нарушения, связанные с изменениями размера, часто сообщаются самими больными.

Эректильная функция может быть оценена подтвержденными методиками, такими как международный индекс эректильной функции (МИЭФ) (31). Однако, надо отметить, МИЭФ не является специфичным у пациентов с БП. Эректильная дисфункция обычно характерна (более 50%) для пациентов с болезнью Пейрони,

но важно определить предшествовала ли она или возникла после начала болезни. Это в основном связано с сосудистыми нарушениями полового члена (18,26). Наличие эректильной дисфункции может влиять на тактику лечения (32).

Ультразвуковое измерение размера бляшки неточное и обычно не рекомендуется в ежедневной клинической практике (33). Дуплексное доплеровское ультразвуковое сканирование может потребоваться для оценки васкулярных параметров (32). Объективная оценка кривизны полового члена во время эрекции необходима. Она может проводиться дома (самостоятельно), фотографируя естественную эрекцию (предпочтительно) или прибегая к вакуумно-стимулированному тесту либо интракавернозной инъекции вазоактивных препаратов (29). Значимым считается искривление более чем на 30, которое может быть причиной дискомфорта во время полового акта.

Рекомендации	УД	СР
Медицинский и сексуальный анамнез у пациентов с болезнью Пейрони должны включать: течение заболевания, боль в области пениса, изменение и деформацию полового члена, сложности введения полового члена во влагалище во время полового акта, связанные с деформацией, или эректильную дисфункцию.	2	В
Физикальное обследование должно включать оценку пальпируемых узлов, длину полового члена, степень кривизны (самостоятельно фотографируя, вакуум стимулированный тест или фармакологически вызванную эрекцию) и любые другие возможные заболевания (контрактура Дюпуйтрена, болезнь Ледерхорс).	2	В
Ультразвуковое измерение размера бляшки неточное и зависит от специалиста, проводящего измерение. Этот метод не рекомендуется в ежедневной клинической практике.	3	С
Дуплексное ультразвуковое сканирование применяется для оценки васкулярных параметров, связанных с эректильной дисфункцией.	2	В

УД — уровень достоверности СР — степень рекомендации

### НЕОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение БП главным образом направлено на раннюю стадию заболевания, когда имеется болевой синдром, прогрессирует искривление пениса, бляшки продолжают свой рост и не плотно-фиброзные или кальцинированные (25,34). Роль консервативного лечения у мужчин со стабильным/хроническим течением заболевания до конца не определена (23,35).

- Препараты per os:
  - витамин Е;
  - тамоксифен;
  - колхицин;
  - карнитин ацетилэстераза;
  - пентоксифиллин.
- Внутрикожное лечение:
  - стероиды;
  - верапамил;
  - интерферон.
- Местное лечение:
  - верапамил;
  - ионтофорез с верапамилом или протеазами;
  - экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия;
  - методы растяжения;

## 8 ВРОЖДЕННОЕ ИСКРИВЛЕНИЕ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА И БОЛЕЗНЬ ПЕЙРОНИ

- методы вакуума.

Результаты исследований консервативного лечения БП очень часто противоречивы и затрудняют формирование рекомендации для ежедневного, реального применения.

### **ПРЕПАРАТЫ PER OS**

#### **ВИТАМИН E**

Витамин E (токоферол, жирорастворимый компонент, который является натуральным антиоксидантом, снижающим число свободных радикалов, возникающих в процессе метаболизма) чаще всего назначается большинством урологов 1 или 2 раза в день в дозе 400 МЕ, потому что этот препарат широко доступен, имеет низкую стоимость и безопасен в приеме (36). Несмотря на то, что он был предложен как потенциальный способ лечения у пациентов с БП (37), двойные, плацебо-контролируемые исследования у пациентов не принесли существенных результатов с деформацией или изменением размеров бляшек (38).

#### **ТАМОКСИФЕН**

Тамоксифен — нестероидный антагонист эстрогеновых рецепторов. Предполагаемый механизм действия при БП — модуляция TGF 1 секреции фибробластами. Предварительные исследования доказали, что тамоксифен (в дозе 20 мг дважды в день в течение 3 месяцев) уменьшил боль в области полового члена, улучшил кривизну полового члена и уменьшил размер бляшек (39). Однако плацебо-контролируемые, рандомизированные исследования (только у 25 пациентов на поздней стадии заболевания со средней продолжительностью около 20 мес), использующие подобный протокол лечения, не смогли показать какие-либо значимые улучшения в боли, кривизне или размерах бляшек у пациентов с БП (40).

#### **КОЛХИЦИН**

Колхицин — препарат, часто используемый для лечения острых приступов подагры. Он был предложен для лечения БП на основании его противовоспалительного эффекта (41). Предварительные результаты у 24 мужчин показали, что половина мужчин, принимавших колхицин (0,6–1,2 мг ежедневно в течение 3–5 месяцев) отметили снижение болезненности во время эрекции и улучшение кривизны полового члена, в то время как бляшки уменьшились и исчезли у 50% (42). По другим исследованиям, у 60 мужчин (колхицин в дозе 0,5–1 мг в течение 3–5 мес с увеличением дозы до 2 мг дважды в день), боли в области полового члена уменьшились в 95% и кривизна нормализовалась в 30% случаях (41). Аналогичные результаты были представлены другими неконтролируемыми ретроспективными исследованиями у 118 пациентов. Исследование показало, что боковое искривление является наиболее характерной деформацией, которая наиболее часто изменяет дорсальный размер полового члена после терапии колхицином (43). Сообщалось и о побочных эффектах колхицина в виде гастроинтестинальных эффектов (тошнота, рвота, диарея), которых можно избежать путем коррекции дозировки препарата (41).

В комбинации с витамином E (600 мг в день и 1 мг каждые 12 часов, ретроспективно) в течение 6 месяцев у пациентов на ранней стадии БП, колхицин вызвал значительные улучшения в размерах бляшек и кривизны, но не



болевого синдрома по сравнению с ибупрофеном в дозе 400 мг/сут в течение 6 месяцев (44).

### **АЦЕТИЛ-L-КАРНИТИН**

Несмотря на то, что главный механизм действия ацетил-L-карнитина у пациентов с БП не изучен, было доказано, что он может снижать концентрацию внутриклеточного кальция в эндотелиальных клетках (45). Это, в конечном счете, подавляет пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, уменьшая тем самым фиброз. В рандомизированных двойных-слепых исследованиях у 48 пациентов с ранней стадией БП наблюдалась более высокая чувствительность к ацетил-L-карнитину (1 г дважды в день) по сравнению с тамоксифеном (20 мг дважды в день). После 3-х месяцев, ацетил-L-карнитин был признан значительно более эффективным, чем тамоксифен в снижении боли и искривлении полового члена, а также в уменьшении прогрессирования заболевания, но не размеров бляшек на половом члене (оба препарата значительно уменьшали размер бляшки) (46).

Тамоксифен вызывает больше побочных эффектов.

В заключении, комбинация внутрикожного введения верапамила (10 мг каждую неделю в течение 10 нед) с пропионил-L-карнитином (2 г/сут в течение 3 мес) значительно улучшили кривизну полового члена, размеры бляшек и снижали прогрессирование заболевания по сравнению с подкожным введением верапамила в комбинации с тамоксифеном (40 мг/сут) в течение 3 мес (47).

### **Пентоксифиллин**

Пентоксифиллин – неспецифический ингибитор фосфодиэстеразы, снижает TGF 1 и увеличивает фибринолитическую активность (48). К тому же повышение оксида азота может быть эффективным для предотвращения прогрессирования БП или подавления фиброза (49). Предварительные данные в проведенных исследованиях, показали, что пентоксифиллин (400 мг 3 раза в день в течение 6 мес) улучшал искривление полового члена и ультразвуковые характеристика бляшек (49). В других исследованиях у 62 пациентов с болезнью Пейрони лечение пентоксифиллином в течение 6 мес привело к стабилизации или уменьшению содержания кальция в бляшках полового члена (50).

### **ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТИПА**

Основанием для применения ИФДЭ5 при БП стали исследования на животных, которые показали явное снижение коллагена в гладкой мускулатуре и соотношения коллагена III/I, а также повышение индекса апоптоза в бляшках, характерных для БП (51). В ретроспективных контролируемых исследованиях, тадалафил ежедневно (2,5 мг в течение 6 мес) привел к статистически значимым улучшениям ( $p < 0,05$ ) в виде разрешения септальных рубцов у 69% пациентов по сравнению с 10% контролируемой группы, у которых лечение не проводилось. Однако это исследование включило пациентов с изолированными септальными рубцами без наличия деформации полового члена (52). Поэтому не может быть дано никаких рекомендаций для применения ИФДЭ5 при БП.

### **ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В БЛЯШКУ**

Инъекции фармакологически активных агентов непосредственно в бляшки полового члена представляют другой способ лечения. Он позволяет локализованно доставить важные вещества, обеспечивая более высокую концентрацию препарата внутри бляшки. Однако очень сложно обеспечить

доставку смеси веществ в определённую область.

### **СТЕРОИДЫ**

Считается, что местное действие стероидов связано с подавлением воспалительной среды прогрессирующих бляшек при БП путем ингибирования фосфолипазы А<sub>2</sub>, подавлении иммунного ответа и снижении синтеза коллагена (53). В небольших рандомизированных исследованиях было отмечено уменьшение размеров бляшек полового члена и снижение боли (54,55). В плацебо-контролируемых слепых исследованиях не было выявлено значимых статистических изменений деформации полового члена, размера бляшек или боли во время эрекции при внутрикожном назначении бетаметазон. Побочные эффекты: атрофия кожи, истончение кожи и иммуносупрессия (54).

### **ВЕРАПАМИЛ**

Механизм местного действия верапамила (антагонист кальциевых каналов) у пациентов с БП основан на данных лабораторных исследований, которые продемонстрировали транспорт внеклеточных матричных молекул, содержащих коллаген, фибронектин и глюкозамингликаны, как кальций-зависимый процесс. Одновременно с этим происходило повышение активности коллагеназы, изменение воспалительного ответа в ранней фазе заболевания и ингибирование пролиферации фибробластов в бляшке (56,57). Эти открытия и несколько проведённых исследований доказали, что внутрикожное введение верапамила (10 мг верапамила разбавляют до 10 мл, путем нескольких инъекций распределяются по всей бляшке каждые 2 недели, в общей сложности 12 последовательных манипуляций) должно быть рекомендовано для лечения в некальцифицированную острую фазу формирующейся бляшки или фазу хронических бляшек для стабилизации прогрессирования заболевания и возможной коррекции деформации полового члена (58). Однако в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было доказано, что нет статистически значимых различий в размерах бляшек, кривизне полового члена, болезненной эрекции. Более молодые и пациенты с большей кривизной полового члена были отнесены к группе с наиболее благоприятными прогнозами. Побочные эффекты встречаются достаточно редко (4%) и включает незначительную тошноту, лёгкую головную боль, болезненность полового члена, экхимоз (58).

### **ИНТЕРФЕРОН**

Было доказано снижение пролиферации фибробластов при применении интерферона  $\alpha$ -2b, внеклеточного синтеза веществ, продукции коллагена фибробластами и улучшении процесса заживления бляшек при БП *in vitro* (59). Внутрикожные инъекции ( $5 \times 10$  ЕД интерферона  $\alpha$ -2b в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида, 2 раза в неделю) значительно улучшили кривизну полового члена, уменьшили размеры бляшки и упругость, а также болезненность (по сравнению с плацебо группой) (60,61). Побочные эффекты включают: миалгии, артралгии, синуситы, лихорадки и гриппоподобные симптомы. Они могут быть эффективно вылечены нестероидными противовоспалительными средствами, применяя перед инъекциями интерферона.

### **МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

#### **МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВЕРАПАМИЛОМ**

Небольшое количество рандомизированных плацебо-контролируемых

исследований показали, что местное лечение верапамилом (15% гель местно наносится на половой член 2 раза в день) значительно улучшило искривление полового члена, уменьшило размеры бляшек и болезненность в области полового члена (62). Более того, результаты от лечения были отмечены после 9 мес по сравнению с 3 мес, доказывающие, что продолжение периода терапии может быть очень важным моментом. Однако нет существенных доказательств того, что верапамил, наносимый на половой член, достигает значительного уровня активного соединения с белочной оболочкой (63).

### **ИОНОФОРЕЗ**

Ионофорез (чрескожное электронное введение препаратов или электродвижущее введение лекарств) используется для попытки преодоления ограничений при локальном применении лекарств. Неконтролируемые исследования показали обнадеживающие результаты, с точки зрения улучшения кривизны полового члена, размера бляшек и боли в половом члене во время эрекции (64–66).

В рандомизированных двойных контролируемых исследованиях, ионофорез с верапамилом 5 мг и дексаметазоном 8 мг вызвал значительные статистические улучшения в кривизне полового члена и размерах бляшек (67). Однако в других рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях кривизна полового члена не была значительно улучшена после ионофореза с верапамилом 10 мг (68). Данный метод не имеет каких-либо значительных неблагоприятных последствий.

### **ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ УДАРНО-ВОЛНОВАЯ ЛИТОТРИПСИЯ (ЭУВЛ)**

Механизм действия при БП до конца не изучен, но существует 2 гипотезы. По первой гипотезе ударно-волновая терапия действует, непосредственно разрушая и ремоделируя бляшки на половом члене. По второй гипотезе, ЭУВЛ повышает васкуляризацию определенной зоны путем выделения тепла в воспалительной реакции с увеличением макрофагальной активности, вызывающей лизис бляшки и в конечном итоге приводящей к её резорбции (69). Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали, что 4-х недельные курсы лечения ЭУВЛ, при которой каждый курс состоит из 2000 сосредоточенных ударный волн, вызвали значительные улучшения только при болезненности полового члена (70).

### **МЕТОДЫ РАСТЯЖЕНИЯ**

Применение непрерывной тяги при контрактурах Дюпюитрена повышает активность ферментов разрушения (71). На первом этапе растяжение приводит к уменьшению прочности и, в конечном счете, к разрушению. Это вызвано повышением вновь синтезированного коллагена (71). Данная концепция была применена в неконтролируемых исследованиях, включающих 10 пациентов с БП, которые использовали только этот метод лечения в виде наложения специального экстендера полового члена по 2–8 ч в сут. в течение 6 мес. (72). Искривление полового члена снизилось у всех мужчин с 10 до 45°, со средним снижением около 33% (уровень 51–340). Длина растянутого полового члена увеличилась на 0,5–2 см. Эректильный уровень повысился на 0,5–1 см с улучшением эффекта упругости у 4-х из 4-х мужчин. Существуют побочные эффекты этого метода, включающие изменения кожи, язвообразование, гипостезии или снижение тургора.

Однако в другой неконтролируемой группе исследований у 15 пациентов с БП и кривизной менее 50° (удлинитель полового члена, применявшийся в течение 5

**12** ВРОЖДЕННОЕ ИСКРИВЛЕНИЕ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА И БОЛЕЗНЬ ПЕЙРОНИ

часов ежедневно в течение 6 месяцев) снижение кривизны полового члена было минимальным (4°, изменений размера полового члена не было достигнуто), а средняя длина растянутого и вялого полового члена изменилась на 1,3 и 0,83 см, соответственно за 6 мес (73).

**ВАКУУМ МЕТОДЫ**

Применение вакуум методов соответствует тем же принципам что и методы растяжения. Их эффективность была изучена в неконтролируемых исследованиях (31 пациент получали лечение) (74). Они применяли методы вакуумного воздействия с помощью специального устройства, вакуум-эректора индивидуального пользования по 10 минут дважды в день в течении 12 нед. Болезненность полового члена значительно снизилась ( $p=0,012$ ). Длина растянутого полового члена значительно увеличилась ( $p=0,029$ ) со средним значением 0,5 см. Улучшение кривизны было отмечено у 67% пациентов, 10% имели ухудшение и 23% — без эффекта.

Рекомендации	УД	СР
Консервативное лечение болезни Пейрони в основном направлено на лечение пациентов на ранней стадии заболевания. Этот метод для пациентов, которым хирургические методы не показаны в связи с ранней стадией заболевания или противопоказаны.	3	С
Внутрикожное введение верапамила может вызвать улучшения искривления полового члена и объёма бляшек.	1b	С
Внутрикожное введение интерферона может улучшить кривизну полового члена, размер и плотность бляшек, а также снизить боль.	1b	В
Местно верапамил гель 1% улучшает кривизну полового члена и размер бляшки.	1b	В
Ионофорез с верапамилом 5 мг и дексаметазоном 8 мг может улучшить кривизну полового члена и размер бляшек.	1b	В
Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия не улучшает кривизну полового члена и размер бляшек, поэтому не должна быть использована с этими целями, но может быть эффективной при болях в половом члене.	1b	В
Растяжение полового члена и вакуум методы могут улучшить деформацию полового члена и увеличить длину.	3	С
Внутрикожное лечение стероидами не вызывает значительных улучшений в кривизне полового члена, размерах бляшек или боли. Поэтому этот метод не рекомендуется.	1b	В
Оральное лечение с витамином Е и такоксифеном также не вызывает значительных изменений кривизны полового члена, размера бляшек и болезненности поэтому не должны применяться для этих целей.	2В	В
Оральное лечение (карнитин ацетилэстераза, пентоксифиллин) не рекомендуется.	3	С

УД — уровень достоверности СР — степень рекомендации

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

Несмотря на то, что консервативное лечение уменьшает боли во время эрекции у большинства мужчин, только у небольшого процента будет наблюдаться какое-либо значимое выпрямление полового члена. Цель хирургического метода — коррекция искривления и создание условий для успешного полового акта (75). Хирургический метод показан только пациентам со стабильным течением заболевания, как минимум в течение 3 мес., хотя рекомендуется оптимальный период 6–12 мес. Таким образом, хирургическое лечение БП оптимально проводить не ранее чем через 1,5 года после появления симптомов заболевания.

Все возможные специфические исходы должны быть обговорены при подписании информированного согласия: потенциальные риски укорочения

полового члена, эректильной дисфункции, снижения чувствительности, риск возникновения повторной деформации, потенциальное ощущение узлов и болезненности под кожей, потенциальная возможность обрезания во время операции (23).

Два главных типа коррекции, которые должны рассматриваться, как для врожденной деформации полового члена, так и для БП: процедуры укорачивающие и удлиняющие половой член (76). Укорачивающие процедуры включает в себя резекцию белочной оболочки в виде эллипсов по Несбиту и технику формирования складок на более длинной стороне пениса, противоположной бляшке. Процедуры, удлиняющие половой член осуществляются на стороне искривления полового члена и требуют использования трансплантата. Они направлены на минимизацию укорочения длины полового члена, обусловленную резекцией Несбита, складками белочной оболочки или коррекцией комплекса деформаций. Обнажение белочной оболочки полового члена на уровне фасции Буска (деглавирование) связано с обрезанием крайней плоти как профилактикой возможного послеоперационного фимоза и является стандартным методом при всех типах операций (76). Однако, по последним данным, предполагается, что обрезание необходимо не всегда. В случаях, когда крайняя плоть в нормальном состоянии до операции, обрезание можно не проводить (77). Можно также осуществлять доступ к белочной оболочке через отдельные небольшие разрезы, когда имеется незначительное искривление и не требуется обширных манипуляций на белочной оболочке. Уретре или дорсальном сосудисто-нервном пучке. У пациентов с БП в сочетании с эректильной дисфункцией, не отвечающих на медикаментозное лечение, должна быть проведена хирургическая коррекция деформации с использованием протезированных имплантатов (78).

Выбор наиболее подходящих методов хирургического лечения основывается на оценке длины полового члена, степени и характере деформации, статусе эректильной функции и эффективности фармакотерапии в случае эректильной дисфункции (23).

### **Процедуры, укорачивающие половой член**

В 1965 г. Несбит впервые описал удаление неэластичного сегмента белочной оболочки в виде эллипса при лечении врожденной деформации полового члена (6). Спустя 14 лет эта техника стала успешно применяться при БП (79). Операция основана на иссечении около 5–10 мм эллиптической формы белочной оболочки или приблизительно 1 мм на каждые 10° искривления (76). Все долго- и краткосрочные результаты операции Несбита были превосходными. Выпрямление полового члена достигается более чем у 80% пациентов (80). Возвращение деформации и гипостезии полового члена не характерны (около 10%) и риск постоперационной эректильной дисфункции минимален (76,81). Укорочение полового члена наиболее часто является результатом операции Несбита (81). Однако укорочение только на 1–1,5 см сообщалось у 85% пациентов, которое редко являлось причиной постоперационной сексуальной дисфункции (79,82). Пациенты часто воспринимают укорочение пениса больше, чем есть на самом деле и склонны преувеличивать как само укорочение, так и возможные проблемы с ним связанные (80,81). Поэтому с целью их переубеждения целесообразно измерить и зафиксировать длину полового члена до и после операции, какая бы ни была использована техника. Только одна модификация техники Несбита была описана (частичное удаление поверхностного слоя белочной оболочки вместо обычных клиновидных ее

иссечений) (83).

Процедуры пликации основаны на тех же принципах что и операция Несбита, но выполняются проще. Многие из них были описаны в ранее опубликованной литературе как модификации операции Несбита. Они основаны на принципе Heineke-Miculicz и заключаются в наложении вворачивающих швов, образующих складку белочной оболочки в поперечном направлении после нанесения одианных или множественных продольных разрезов более длинной стороны полового члена, либо без разрезов (84–89). Другая модификация была описана как техника «16 точек» с минимальным натяжением плицирующего шва и может выполняться под местной анестезией (90). Использование не рассасывающихся монофиламентных нитей способствует снижению риска повторной деформации. Результаты и степень удовлетворения подобны операции Несбита (76). Несмотря на то, что было описано множество различных модификаций, уровень их доказательства не достаточный, чтобы рекомендовать какой-либо из этих методов.

#### **Процедуры удлинения полового члена**

Процедуры удлинения белочной оболочки связаны с коротким разрезом (короткой стороны оболочки, что увеличивает длину этой стороны), рассечением или иссечением реже) бляшки, созданием дефекта белочной оболочки, который будет закрыт трансплантатом. Однако удаление бляшки может быть связано с высоким риском осложнений в виде постоперационной эректильной дисфункции из-за нарушения в венозной системе (91).

Девин и Хортон предложили дермальные трансплантаты в 1974 г. (92). После этого были представлены различные материалы и техники для трансплантации (93–107).

- Аутологичные трансплантаты:
  - кожа;
  - вены;
  - белочная оболочка;
  - влагалищная оболочка яичка;
  - височная фасция;
  - широкая фасция бедра;
  - слизистая оболочка полости рта.
- Аллотрансплантаты:
  - трупный перикард;
  - трупная широкая фасция бедра;
  - трупная твёрдая мозговая оболочка;
  - трупная дерма.
- Ксенотрансплантаты:
  - подслизистая оболочка кишечника свиньи;
  - перикард быка;
  - дерма свиньи.
- Синтетические трансплантаты:
  - Gore-Tex;
  - Dacron.

К сожалению, не найден идеальный материал для трансплантации. Кроме этого, процедуры по пересадке связаны с высокой частотой эректильной

дисфункции (25%). Несмотря на отличные начальные хирургические результаты, послеоперационные контрактуры и отдалённые последствия приводили у 17% пациентов к повторным операциям (108). Венозные графты имеют теоретическое преимущество при эндотелиально-эндотелиальном контакте трансплантированных тканей. Большая подкожная вена — наиболее часто используется в качестве трансплантата, реже дорсальная вена полового члена (76). В последнем случае, можно избежать дополнительного разреза для получения трансплантата. После операции по пересадке вены были зарегистрированы послеоперационные деформации (20%), укорочение полового члена (17%) и выбухание трансплантата (5%) (93–95). Влагалищная оболочка яичка — достаточно аваскулярна, легко восстанавливается (собирается) и имеет небольшую тенденцию к сокращению в связи со слабыми метаболическими потребностями (97). Дermalная трансплантация часто связана с формированием контрактур при повторной деформации полового члена (35%), прогрессированием укорочения полового члена (40%) и 17% повторных операций в течение 10 лет (109). Использование трупного перикарда (Тутопласт) может дать хорошие результаты в связи с превосходной способностью к растяжению и разносторонней эластичностью у 30% (100). В ретроспективном телефонном опросе, 44% пациентов, прибегнувших к трансплантации, использующих перикард, отметили повторную деформацию, хотя многие из них продолжали вести полноценную половую жизнь и были довольны результатами (100,109). Подслизистая оболочка кишечника (на основе коллагенового ксеногенного трансплантата, полученного из подслизистого слоя тонкой кишки свиньи) была предложена для обеспечения специфической тканевой регенерации и поддержания роста эндотелиальных клеток. Подслизистая оболочка кишки действует как основа для обеспечения ангиогенеза, миграции клеток хозяина и дифференцировки, приводящие к тому, что структурно и функционально ткань похожа на оригинал. Это было успешно использовано для коррекции тяжелых форм деформаций полового члена и болезни Пейрони без значительного сокращения или других гистологических изменений, но количество случаев ограничено (104).

Иссечение оболочки с пересадкой дает хорошие хирургические прогнозы у мужчин с искривлением около 60°, а также у пациентов с деформацией в виде песочных часов и хорошей эректильной функцией, поэтому они готовы рисковать более высокой частотой возникновения послеоперационной эректильной дисфункцией (78). Наличие эректильной дисфункции до операции, использование больших трансплантатов, возраст более 60 лет и вентральное искривление считаются неблагоприятными прогностическими факторами для трансплантации (78). Хотя риск укорочения полового члена значительно ниже по сравнению с операцией Несбита, оно все равно может иметь место и об этом следует предупреждать пациентов (76). Использование устройств по удлинению полового члена по 8–12 часов в ежедневном режиме пропагандируется, как эффективное и безопасное средство у пациентов с маленьким размером полового члена, прооперированных по поводу болезни Пейрони (111).

#### **ПРОТЕЗИРОВАНИЕ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА**

Имплантация протезов полового члена, как правило, используется для лечения болезни Пейрони у пациентов с эректильной дисфункцией, особенно когда они не чувствительны к ингибиторам ФДЭ5 (76). Имплантация надувных протезов полового члена является наиболее эффективной у данных пациентов (112).

У большинства пациентов с лёгкой и умеренной деформацией могут наблюдаться хорошие результаты лишь в результате имплантации цилиндров фаллопротеза. В случаях сильной деформации, интраоперационное моделирование пениса при надутых цилиндрах (вручную сгибая противоположную сторону деформации на 90°, что сопровождается звуком треска) было представлено, как эффективное лечение (113,114). Если остаточное искривление менее 30°, какие-либо дополнительные манипуляции не рекомендуются, т.к. протез будет действовать как расширитель ткани и приведет к полной коррекции искривления в течение нескольких месяцев (113). Хотя этот метод эффективен у большинства пациентов, иногда имплантация протеза сопровождается Несбит-пликацией или иссечением бляшек с замещением дефекта трансплантатом для достижения адекватного выпрямления (115–117).

Риск осложнений (инфекция, эрозия протеза и т.д.) не повышен по сравнению с общей популяцией. Однако существует небольшой риск перфорации уретры (2%), который был выявлен у пациентов перенесших процедуру моделирования полового члена на фаллопротезе (114).

### АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ

Целью всех хирургических методов является коррекция искривления полового члена, основанная на дооперационной оценке длины полового члена, угла искривления и эректильного статуса. Если степень кривизны менее 60°, предпочтительнее укорочение полового члена, и процедуры Несбита или пликации являются методом выбора. Это типично для врождённого искривления полового члена. Если степень искривления около 60° или имеется сложное искривление, либо пенис значительно укорочен у пациентов с хорошей эректильной функцией, тогда выполняются операции рассечения/иссечения бляшки и трансплантации. Если эректильная функция не поддается фармакологическому лечению, наиболее оптимальным методом является имплантация надувного протеза полового члена. Алгоритм лечения представлен на рис. 1.1.

Результаты различных хирургических методов представлены в табл. 1.1. Следует отметить, что не существует рандомизированных контролируемых исследований хирургических подходов при БП. Риск эректильной дисфункции значительно выше для процедур, удлиняющих половой член (23,76). Возможное повторное искривление возникает из-за того, что операция была сделана до наступления стабилизации, либо из-за ошибочного использования рассасывающихся нитей, которые теряют свою прочность до развития фиброза белочной оболочки, обеспечивающего приемлемую прочность (76). Соответственно, рекомендовано использование только нерассасывающихся либо медленно рассасывающихся нитей. Хотя для того, чтобы избежать ощущения прощупываемых узелков или раздражения кожи узлы нерассасывающихся ниток



при наложении пликаций погружаются в складку, это не всегда предотвращает данные явления и возможно использование длительно рассасывающихся ниток (81). Онемение полового члена – потенциальный риск любой хирургической процедуры, включающей в себя мобилизацию дорсального нейроваскулярного пучка. Процедуры наиболее вероятно вызывающие осложнения – это удлинение с рассечением/иссечением бляшки и графтингом при дорсальной деформации (76).

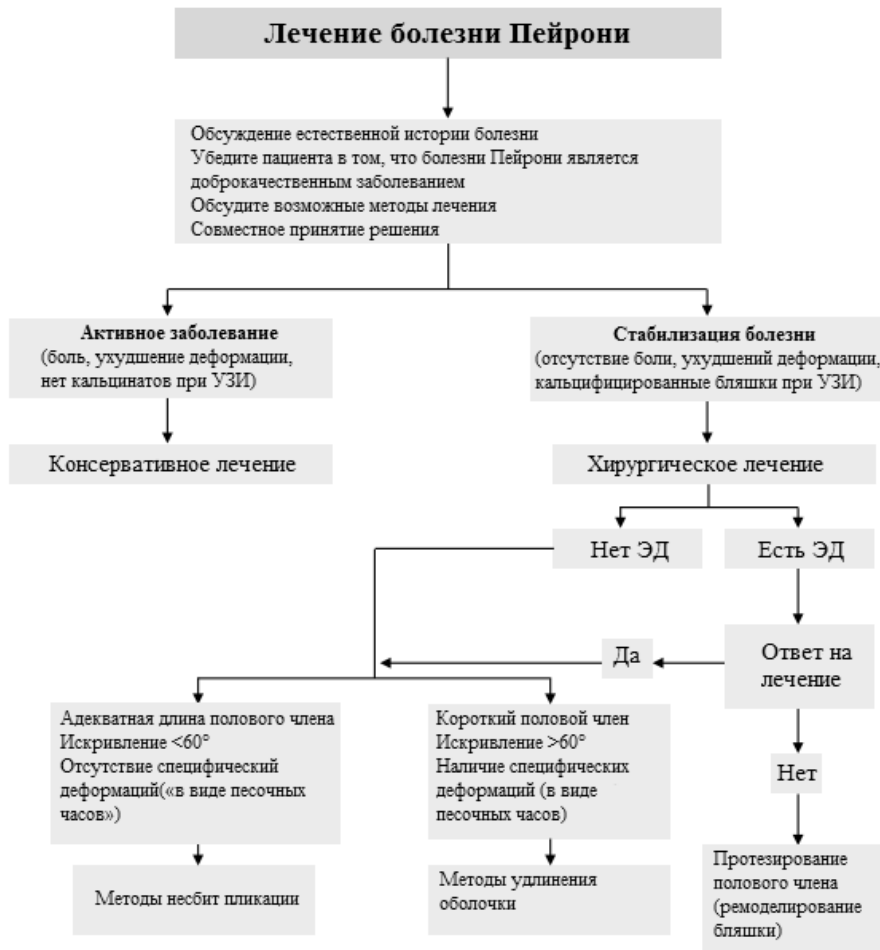


Рис. 1.1. Алгоритм лечения при болезни Пейрони

Таблица 1.1. Результаты хирургического лечения болезни Пейрони (данные различных несопоставимых исследований) (79,81–107,109,110)

	Процедуры укорочения		Процедуры удлинения
	Несбит	Пликация	Трансплантация
Укорочение полового члена	4,7–30,8	41–90	0–40
Удлинение полового члена	79–100	58–100	74–100
Персистирующее или	79–100	7,7–10,6	0–16,7

повторное искривление			
Постоперационная эректильная дисфункция	0–13	0–22.9	0–15
Гипостезия полового члена	2–21	0–21.4	0–16,7
Периодические технические модификации	1	Как минимум 3	Много типов трансплантатов и техник

<b>Рекомендации по хирургическому лечению при болезни Пейрони</b>	<b>LE</b>	<b>GR</b>
Операция показана в тех случаях, когда болезнь Пейрони имеет стабильное течение не менее 3 мес (без боли и ухудшения деформации), которое обычно бывает после 12 мес от начала симптомов или неудачных половых актов в связи с деформацией полового члена	3	C
Длина полового члена, тяжесть кривизны (включая ответ на фармакотерапию) и ожидания пациентов должны учитываться до операции	3	C
Методы, укорачивающие оболочку, особенно методы пликация — первые методы лечения врожденного искривления полового члена и болезни Пейрони с адекватной длиной полового члена, искривлением <60° и отсутствии специфических деформаций (в виде «песочных часов»)	2b	B
Трансплантация — предпочтительный метод лечения у пациентов с болезнью Пейрони при неадекватной длине полового члена, искривлением >60° и наличием специфических деформаций (в виде «песочных часов»)	2b	B
Имплантация протезов полового члена в сочетании или без сочетания с другими методами (моделирование, пликация, трансплантация) рекомендуется пациентам с болезнью Пейрони при наличии эректильной дисфункции и отсутствием ответа на фармакотерапию.	2b	B

### ЛИТЕРАТУРА

1. Yachia D, Beyar M, Aridogan IA, et al. The incidence of congenital penile curvature. J Urol 1993 Nov; 150(5 Pt 1):1478–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8411431>
2. Montag S, Palmer LS. Abnormalities of penile curvature: chordee and penile torsion. ScientificWorldJournal 2011 Jul; 11:1470–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21805016>
3. Darewicz B, Kudelski J, Szynaka B, et al. Ultrastructure of the tunica albuginea in congenital penile curvature. J Urol 2001 Nov; 166(5):1766–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586220>
4. Baskin LS, Duckett JW, Lue TF. Penile curvature. Urology 1996 Sep; 48(3):347–56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804484>
5. Catuogno C, Romano G. Androstanolone treatment for congenital penile curvature. Eur Urol 2001 Jan; 39 Suppl 2:28–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223694>
6. Nesbit R. Congenital curvature of the phallus: Report of three cases with description of corrective operation. J Urol 1965 Feb; 93:230–2. [no abstract available] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14260875>
7. Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, et al. The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. BJU Int 2001 Nov; 88(7):727–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11890244>
8. Rhoden EL, Teloken C, Ting HY, et al. Prevalence of Peyronie's disease in men over 50-year old from Southern Brazil. Int J Impot Res 2001 Oct; 13(5):291–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11890516>
9. Mulhall JP, Creech SD, Boorjian SA, et al. Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening. J Urol 2004 Jun; 171(6 Pt 1):2350–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126819>
10. La Pera G, Pescatori ES, Calabrese M, et al. Peyronie's disease: prevalence and associa-

- tion with cigarette smoking. A multicenter population-based study in men aged 50–69 years. *Eur Urol* 2001; 40:525–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752860>
11. Kumar B, Narang T, Gupta S, et al. A clinico-aetiological and ultrasonographic study of Peyronie's disease. *Sex Health* 2006 May; 3(2):113–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16800397>
  12. Lindsay MB, Schain DM, Grambsch P, et al. The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. *J Urol* 1991 Oct; 146(4):1007–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1895413>
  13. Sommer F, Schwarzer U, Wassmer G, et al. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002 Oct; 14(5):379–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454689>
  14. Devine CJ Jr, Somers KD, Jordan SG, et al. Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *J Urol* 1997; 157:285–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976281>
  15. Jarow JP, Lowe FC. Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. *J Urol* 1997 Oct; 158(4):1388–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302127>
  16. Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Mechanisms of Disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Nat Clin Pract Urol* 2005 Jun; 2(6):291–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474811>
  17. Rhoden EL, Riedner CE, Fuchs SC, et al. A cross-sectional study for the analysis of clinical, sexual and laboratory conditions associated to Peyronie's disease. *J Sex Med* 2010 Apr; 7(4 Pt 1):1529–37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912489>
  18. Kadioglu A, Tefekli A, Erol B, et al. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. *J Urol* 2002 Sep; 168(3):1075–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187226>
  19. Carrieri MP, Serraino D, Palmioto F, et al. A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. *J Clin Epidemiol* 1998 Jun; 51(6):511–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9636000>
  20. Deveci S, Hopps CV, O'Brien K, et al. Defining the clinical characteristics of Peyronie's disease in young men. *J Sex Med* 2007 Mar; 4(2):485–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17081219>
  21. Bjekic MD, Vlajinac HD, Sipetic SB, et al. Risk factors for Peyronie's disease: a case-control study. *BJU Int* 2006 Mar; 97(3):570–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469028>
  22. Tal R, Heck M, Teloken P, et al. Peyronie's disease following radical prostatectomy: incidence and predictors. *J Sex Med* 2010 Mar; 7(3):1254–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20500447>
  23. Ralph D, Gonzalez-Cadavid N, Mirone V, et al. The management of Peyronie's disease: evidencebased 2010 guidelines. *J Sex Med* 2010 Jul; 7(7):2359–74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20497306>
  24. Gelbard MK, Dorey F, James K. The natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 1990 Dec; 144(6):1376–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231932>
  25. Mulhall JP, Schiff J, Guhring P. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 2006 Jun; 175(6):2115–8; discussion 2118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697815>
  26. Bekos A, Arvaniti M, Hatzimouratidis K, et al. The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. *Eur Urol* 2008 Mar; 53(3):644–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17673362>
  27. Pryor JP, Ralph DJ. Clinical presentations of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002; 14:414–7.

28. Nelson CJ, Diblasio C, Kendirci M, et al. The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. *J Sex Med* 2008 Aug; 5(8):1985–90.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554257>
29. Levine LA, Greenfield JM. Establishing a standardized evaluation of the man with Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2003 Oct; 15 Suppl 5: S103–12.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551586>
30. Greenfield JM, Lucas S, Levine LA. Factors affecting the loss of length associated with tunica albuginea plication for correction of penile curvature. *J Urol* 2006 Jan; 175(1):238–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406919>
31. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997 Jun; 49(6):822–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187685>
32. Kadioglu A, Tefekli A, Erol H, et al. Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2000 Oct; 12(5):263–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11424963>
33. Porst H, Vardi Y, Akkus E, et al. Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2010 Jan; 7(1 Pt 2):414–44.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092447>
34. Hellstrom WJ, Bivalacqua TJ. Peyronie's disease: etiology, medical, and surgical therapy. *J Androl* 2000 May-June; 21(3):347–54.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10819440>
35. Muller A, Mulhall JP. Peyronie's disease intervention trials: methodological challenges and issues. *J Sex Med* 2009 Mar; 6(3):848–61.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138374>
36. Shindel AW, Bullock TL, Brandes S. Urologist practice patterns in the management of Peyronie's disease: a nationwide survey. *J Sex Med* 2008 Apr; 5(4):954–64.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042214>
37. Scott WW, Scardino PL. A new concept in the treatment of Peyronie's disease. *South Med J* 1948 Feb; 41(2):173–7. [no abstract available]  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18898262>
38. Pryor JP, Farell CF. Controlled clinical trial of Vitamin E in Peyronie's disease. *Prog Reprod Biol* 1983; 9:41–5.
39. Ralph DJ, Brooks MD, Bottazzo GF, et al. The treatment of Peyronie's disease with tamoxifen. *Br J Urol* 1992 Dec; 70(6):648–51.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1486392>
40. Teloken C, Rhoden EL, Grazziotin TM, et al. Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1999 Dec; 162(6):2003–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569556>
41. Kadioglu A, Tefekli A, Koksali T, et al. Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. *Int J Impot Res* 2000 Jun; 12(3):169–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11045911>
42. Akkus E, Carrier S, Rehman J, et al. Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. *Urology* 1994 Aug; 44(2):291–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8048212>
43. Akman T, Sanli O, Uluocak N, et al. The most commonly altered type of Peyronie's disease deformity under oral colchicine treatment is lateral curvature that mostly shifts to the dorsal side. *Andrologia* 2011 Feb; 43(1):28–33.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219379>
44. Prieto Castro RM, Leva Vallejo ME, Regueiro Lopez JC, et al. Combined treatment with vitamin E and colchicine in the early stages of Peyronie's disease. *BJU Int* 2003 Apr; 91(6):522–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12656907>

45. Neticadan T, Yu L, Dhalla NS, Panagia V. Palmitoyl carnitine increases intracellular calcium in adult rat cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1999 Jul; 31(7):1357–67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10403753>
46. Biagiotti G, Cavallini G. Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int* 2001 Jul; 88(1):63–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11446848>
47. Cavallini G, Biagiotti G, Koverech A, et al. Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *BJU Int* 2002 Jun; 89(9):895–900. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010235>
48. Shindel AW, Lin G, Ning H, et al. Pentoxifylline attenuates transforming growth factor-beta1-stimulated collagen deposition and elastogenesis in human tunica albuginea-derived fibroblasts part 1: impact on extracellular matrix. *J Sex Med* 2010 Jun; 7(6):2077–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20367772>
49. Brant WO, Dean RC, Lue TF. Treatment of Peyronie's disease with oral pentoxifylline. *Nat Clin Pract Urol* 2006 Feb; 3(2):111–5; quiz 116. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16470210>
50. Smith JF, Shindel AW, Huang YC, et al. Pentoxifylline treatment and penile calcifications in men with Peyronie's disease. *Asian J Androl* 2011 Mar; 13(2):322–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21102473>
51. Ferrini MG, Kovanecz I, Nolzaco G, et al. Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *BJU Int* 2006 Mar; 97(3):625–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469038>
52. Chung E, Deyoung L, Brock GB. The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. *J Sex Med* 2011 May; 8(5):1472–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324095>
53. Tranchant C, Braun S, Warter JM. [Mechanism of action of glucocorticoids: role of lipocortins]. *Rev Neurol (Paris)* 1989; 145(12):813–8. [Article in French] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2533385>
54. Desanctis PN, Furey CA Jr. Steroid injection therapy for Peyronie's disease: a 10-year summary and review of 38 cases. *J Urol* 1967 Jan; 97(1):114–6. [no abstract available] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6016195>
55. Winter CC, Khanna R. Peyronie's disease: results with dermo-jet injection of dexamethasone. *J Urol* 1975 Dec; 114(6):898–900. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1195471>
56. Roth M, Eickelberg O, Kohler E, et al. Ca<sup>2+</sup> channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996 May 28; 93(11):5478–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8643600>
57. Mulhall JP, Anderson MS, Lubrano T, et al. Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses. *Int J Impot Res* 2002 Oct; 14(5):397–405. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454692>
58. Levine LA, Goldman KE, Greenfield JM. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *J Urol* 2002 Aug; 168(2):621–5; discussion 625–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131321>
59. Duncan MR, Berman B, Nseyo UO. Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25(2):89–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651559>
60. Kendirci M, Usta MF, Matern RV, et al. The impact of intralesional interferon alpha-2b injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med* 2005 Sep; 2(5):709–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422829>
61. Hellstrom WJ, Kendirci M, Matern R, et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled,

- parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol* 2006 Jul; 176(1):394–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753449>
62. Fitch WP 3rd, Easterling WJ, Talbert RL, et al. Topical verapamil HCl, topical tri-fluoperazine, and topical magnesium sulfate for the treatment of Peyronie's disease--a placebo-controlled pilot study. *J Sex Med* 2007 Mar; 4(2):477–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367443>
63. Martin DJ, Badwan K, Parker M, et al. Transdermal application of verapamil gel to the penile shaft fails to infiltrate the tunica albuginea. *J Urol* 2002 Dec; 168(6):2483–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441945>
64. Di Stasi SM, Giannantoni A, Capelli G, et al. Transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. *BJU Int* 2003 Jun; 91(9):825–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780842>
65. Riedl CR, Plas E, Engelhardt P et al. Iontophoresis for treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 2000 Jan; 163(1):95–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604323>
66. Tuygun C, Ozok UH, Gucuk A, et al. The effectiveness of transdermal electromotive administration with verapamil and dexamethasone in the treatment of Peyronie's disease. *Int Urol Nephrol* 2009; 41(1):113–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18592390>
67. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, et al. A prospective, randomized study using transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. *J Urol* 2004 Apr; 171(4):1605–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017231>
68. Greenfield JM, Shah SJ, Levine LA. Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2007 Mar; 177(3):972–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296390>
69. Husain J, Lynn NN, Jones DK, et al. Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. *BJU Int* 2000 Sep; 86(4):466–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971273>
70. Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2009 Aug; 56(2):363–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19473751>
71. Bailey AJ, Tarlton JF, Van der Stappen J, et al. The continuous elongation technique for severe Dupuytren's disease. A biochemical mechanism. *J Hand Surg Br* 1994 Aug; 19(4):522–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7964107>
72. Levine LA, Newell M, Taylor FL. Penile traction therapy for treatment of Peyronie's disease: a singlecenter pilot study. *J Sex Med* 2008 Jun; 5(6):1468–73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373527>
73. Gontero P, Di Marco M, Giubilei G, et al. Use of penile extender device in the treatment of penile curvature as a result of Peyronie's disease. Results of a phase II prospective study. *J Sex Med* 2009 Feb; 6(2):558–66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138361>
74. Raheem AA, Garaffa G, Raheem TA, et al. The role of vacuum pump therapy to mechanically straighten the penis in Peyronie's disease. *BJU Int* 2010 Oct; 106(8):1178–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20438558>
75. Montorsi F, Adaikan G, Becher E, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2010 Nov; 7(11):3572–88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21040491>
76. Langston JP, Carson CC 3rd. Peyronie disease: plication or grafting. *Urol Clin North Am* 2011 May; 38(2):207–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621087>

77. Garaffa G, Sacca A, Christopher AN, et al. Circumcision is not mandatory in penile surgery. *BJU Int* 2010 Jan; 105(2):222–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19594732>
78. Mulhall J, Anderson M, Parker M. A surgical algorithm for men with combined Peyronie's disease and erectile dysfunction: functional and satisfaction outcomes. *J Sex Med* 2005 Jan; 2(1):132–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422916>
79. Pryor JP, Fitzpatrick JM. A new approach to the correction of the penile deformity in Peyronie's disease. *J Urol* 1979 Nov; 122(5):622–3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/501814>
80. Pryor JP. Correction of penile curvature and Peyronie's disease: why I prefer the Nesbit technique. *Int J Impot Res* 1998 Jun; 10(2):129–31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647952>
81. Ralph DJ, al-Akraa M, Pryor JP. The Nesbit operation for Peyronie's disease: 16-year experience. *J Urol* 1995 Oct; 154(4):1362–3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658538>
82. Savoca G, Trombetta C, Ciampalini S, et al. Long-term results with Nesbit's procedure as treatment of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2000 Oct; 12(5):289–93.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11424968>
83. Rehman J, Benet A, Minsky LS, et al. Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunical shaving and plication). *J Urol* 1997 Apr; 157(4):1288–91.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9120923>
84. Lemberger RJ, Bishop MC, Bates CP. Nesbit's operation for Peyronie's disease. *Br J Urol* 1984 Dec; 56(6):721–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6534497>
85. Sassine AM, Wespes E, Schulman CC. Modified corporoplasty for penile curvature: 10 years' experience. *Urology* 1994 Sep; 44(3):419–21.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8073558>
86. Licht MR, Lewis RW. Modified Nesbit procedure for the treatment of Peyronie's disease: a comparative outcome analysis. *J Urol* 1997 Aug; 158(2):460–3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224323>
87. Yachia D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol* 1990 Jan; 143(1):80–2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2294269>
88. Essed E, Schroeder FH. New surgical treatment for Peyronie disease. *Urology* 1985 Jun; 25(6):582–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4012950>
89. Ebbelohj J, Metz P. New operation for "krummerik" (penile curvature). *Urology* 1985 Jul; 26(1):76–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3892851>
90. Gholami SS, Lue TF. Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. *J Urol* 2002 May; 167(5):2066–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956440>
91. Dalkin BL, Carter MF. Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease. *J Urol* 1991 Sep; 146(3):849–51.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1843616>
92. Devine CJ Jr, Horton CE. Surgical treatment of Peyronie's disease with a dermal graft. *J Urol* 1974 Jan; 111(1):44–9. [no abstract available]  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4273261>
93. Montorsi F, Salonia A, Maga T, et al. Evidence based assessment of long-term results of plaque incision and vein grafting for Peyronie's disease. *J Urol* 2000 Jun; 163(6):1704–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799165>
94. Kadioglu A, Tefekli A, Usta M et al. Surgical treatment of Peyronie's disease with incision and venous patch technique. *Int J Impot Res* 1999 Apr; 11(2):75–81.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10356666>
95. El-Sakka AI, Rashwan HM, Lue TF. Venous patch graft for Peyronie's disease. Part II: outcome analysis. *J Urol* 1998 Dec; 160(6 Pt 1):2050–3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817321>
  96. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, et al. Corporoplasty using tunica albuginea free grafts for penile curvature: surgical technique and long-term results. *J Urol* 2002 Mar; 167(3):1367–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832734>
  97. Das S. Peyronie's disease: excision and autografting with tunica vaginalis. *J Urol* 1980 Dec; 124(6):818–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7441830>
  98. Gelbard MK, Hayden B. Expanding contractures of the tunica albuginea due to Peyronie's disease with temporalis fascia free grafts. *J Urol* 1991 Apr; 145(4):772–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2005698>
  99. Cormio L, Zucchi A, Lorusso F, et al. Surgical treatment of Peyronie's disease by plaque incision and grafting with buccal mucosa. *Eur Urol* 2009 Jun; 55(6):1469–75.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19084325>
  100. Taylor FL, Levine LA. Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication or partial plaque excision with pericardial graft: long-term follow up. *J Sex Med* 2008 Sep; 5(9):2221–8; discussion 2229–30.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18637996>
  101. Burnett AL. Fascia lata in penile reconstructive surgery: a reappraisal of the fascia lata graft. *Plast Reconstr Surg* 1997 Apr; 99(4):1061–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091903>
  102. Fallon B. Cadaveric dura mater graft for correction of penile curvature in Peyronie disease. *Urology* 1990 Feb; 35(2):127–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2305535>
  103. Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Yang DY, et al. Comparison of cadaveric pericardial, dermal, vein, and synthetic grafts for tunica albuginea substitution using a rat model. *BJU Int* 2003 Jul; 92(1):119–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823395>
  104. Knoll LD. Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of Peyronie's disease. *Urology* 2001 Apr; 57(4):753–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306396>
  105. Bokarica P, Parazajder J, Mazuran B, et al. Surgical treatment of Peyronie's disease based on penile length and degree of curvature. *Int J Impot Res* 2005 Mar-Apr; 17(2):170–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215882>
  106. Faerber GJ, Konnak JW. Results of combined Nesbit penile plication with plaque incision and placement of Dacron patch in patients with severe Peyronie's disease. *J Urol* 1993 May; 149(5 Pt 2):1319–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479026>
  107. Egydio PH, Lucon AM, Arap S. A single relaxing incision to correct different types of penile curvature: surgical technique based on geometrical principles. *BJU Int* 2004 Nov; 94(7):1147–57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541152>
  108. Kadioglu A, Akman T, Sanli O, et al. Surgical treatment of Peyronie's disease: a critical analysis. *Eur Urol* 2006 Aug; 50(2):235–48.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16716495>
  109. Chun JL, McGregor A, Krishnan R, et al. A comparison of dermal and cadaveric pericardial grafts in the modified Horton-Devine procedure for Peyronie's disease. *J Urol* 2001 Jul; 166(1):185–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435853>
  110. Chung E, Clendinning E, Lessard L et al. Five-year follow-up of Peyronie's graft surgery: outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med* 2011 Feb; 8(2):594–600.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21054805>
  111. Taylor FL, Levine LA. Peyronie's Disease. *Urol Clin North Am* 2007 Nov; 34(4):517–



34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983892>
112. Montorsi F, Guazzoni G, Barbieri L, et al. AMS 70 °CX inflatable penile implants for Peyronie's disease: functional results, morbidity and patient-partner satisfaction. *Int J Impot Res* 1996 Jun; 8(2):81–5; discussion 5–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8858396>
113. Wilson SK. Surgical techniques: modeling technique for penile curvature. *J Sex Med* 2007 Jan; 4(1):231–4. [no abstract available] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17233788>
114. Wilson SK, Delk JR 2nd. A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. *J Urol* 1994 Oct; 152(4):1121–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8072079>
115. Carson CC. Penile prosthesis implantation in the treatment of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 1998 Jun; 10(2):125–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647951>
116. Montague DK, Angermeier KW, Lakin MM, et al. AMS 3-piece inflatable penile prosthesis implantation in men with Peyronie's disease: comparison of CX and Ultrex cylinders. *J Urol* 1996 Nov; 156(5): 1633–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8863557>
117. Chaudhary M, Sheikh N, Asterling S, et al. Peyronie's disease with erectile dysfunction: penile modelling over inflatable penile prostheses. *Urology* 2005 Apr; 65(4):760–4.

# Глава 2

---

## Мужской гипогонадизм

### ВВЕДЕНИЕ

Мужской гипогонадизм — клинический синдром, обусловленный недостаточной выработкой (дефицитом) андрогенов (1).

Андрогены играют ключевую роль в развитии и поддержании репродуктивной и половой функций у мужчин. Низкий уровень циркулирующих андрогенов приводит к нарушениям полового развития мужчин (закладки пола) в результате врожденных аномалий мужской репродуктивной системы. В дальнейшем это приводит к снижению фертильности, половой дисфункции, снижению формирования мышечной системы и минерализации костей, нарушению метаболизма жиров и когнитивной дисфункции. Уровень тестостерона в крови уменьшается в процессе старения: признаки и симптомы, обусловленные этим снижением, могут быть рассмотрены как нормальный процесс старения. Кроме того, низкий уровень тестостерона связан с тяжелыми хроническими заболеваниями; лечение тестостероном может оказать положительный эффект на пациентов с соответствующими симптомами.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

С возрастом увеличивается дефицит андрогенов; установлено ежегодное снижение уровня циркулирующего тестостерона на 0,4–2% (1,2). У 6% мужчин среднего возраста наблюдается снижение уровня тестостерона (3). Чаше встречается у мужчин пожилого возраста, у лиц с ожирением, с сопутствующими заболеваниями, плохим состоянием здоровья.

### РОЛЬ ТЕСТОСТЕРОНА В ФОРМИРОВАНИИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ МУЖЧИН

Андрогены, продуцируемые яичками и надпочечниками, играют ключевую роль в становлении репродуктивной и половой функций мужчин. Андрогены имеют решающее значение для развития органов репродуктивной системы, таких как придатки яичек, семявыносящий проток, семенные пузырьки, предстательная железа и половой член. Кроме того, андрогены необходимы для возникновения периода полового созревания, фертильности, становления половой функции, формирования мышечной массы, телосложения, минерализации костей, обмена жиров, когнитивных функций (4).

### ЭТИОЛОГИЯ (ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ ФОРМ И ГИПОГОНАДИЗМА С ПОЗДНИМ НАЧАЛОМ)

Гипогонадизм развивается в результате тестикулярной недостаточности или в связи с нарушением одного или нескольких уровней работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (см. табл. 2.2).

Мужской гипогонадизм классифицируется в соответствии с нарушениями на уровне:

- гипоталамуса и гипофиза (вторичный гипогонадизм);
- яичек (первичный гипогонадизм);
- гипоталамуса/гипофиза и гонад (гипогонадизм с поздним началом);
- органов-мишеней для андрогенов (нечувствительность/резистентность к андрогенам).

### ГИПОГОНАДИЗМ ГОНАДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ)

Первичная тестикулярная недостаточность приводит к низкому уровню тестостерона, ухудшению сперматогенеза и повышенной выработке гонадотропинов. Наиболее важные клинические формы первичного гипогонадизма — синдром Клайнфельтера (1:500 у мужчин) и опухоли яичка (12:100 000 у мужчин). Синдром Клайнфельтера выявляется в 0,2% случаев среди мужской популяции. Это наиболее часто встречающаяся форма мужского гипогонадизма и наиболее распространенная количественная хромосомная aberrация, 47 XXY в 90% случаев (4). Она возникает из-за отсутствия расхождения герминативных (половых) клеток в процессе мейотического деления клеток матери и отца (5).

Опухоли яичек наиболее распространены у молодых мужчин репродуктивного возраста. Факторы риска:

- рак герминативных клеток противоположной стороны;
- неполное опущение яичек;
- дисгинезия гонад;
- бесплодие и рак герминативных клеток (семейная форма).

После лечения 25% пациентов страдают от недостаточности тестостерона (6–8). Другие причины первичной тестикулярной недостаточности приведены в табл. 2.1.

Таблица 2.1. Формы первичного гипогонадизма

Болезнь	Причины недостаточности
Неполное опущение или эктопия яичек	Неполное опущение яичек, в 85 случаях идиопатическое
Орхит	Вирусный или неспецифический орхит
Приобретенный анорхизм	Травмы, опухоли, перекрут, воспаление, ятрогенные, хирургическое удаление
Вторичная тестикулярная дисфункция	Лекарственные препараты, наркотики, токсины, системные заболевания
Атрофия (идиопатическая) яичек	Мужское бесплодие (идиопатические или специфические причины)
Врожденная анорхия (двусторонняя 1:20000, односторонняя встречается в 4 раза чаще)	Внутриутробный перекрут — наиболее вероятная причина.
46, XY нарушения полового развития (ранее — мужской псевдогермафродитизм)	Нарушение синтеза тестостерона из-за дефектов ферментов, участвующих в синтезе стероидов (дефект 17, 20-десмолазы, 17β-гидроксистероиддегидрогеназы).
Дисгинезия гонад (синоним — «гонадальный тяж»)	XY дисгинезия гонад может быть обусловлена мутациями в различных генах.
46, XX синдром (распространенность 1:10000–20000)	Мужчины с наличием генетической информации от Y-хромосомы после транслокации сегмента ДНК с Y на X-хромосому в процессе мейоза отцовских клеток.
47, XYY синдром (распространенность	Обусловлен отсутствием расхождения хромо-

Болезнь	Причины недостаточности
1:2000)	сом в процессе мейоза отцовских клеток.
Синдром Нуна (распространенность от 1:1000 до 1:5000)	Генетически обусловленный синдром
Инактивирующие мутации рецепторов к ЛГ, гипоплазия клеток Лейдига (распространенность от 1:1 млн до 1: 20 000)	Клетки Лейдига неспособны к развитию из-за мутации (19).

### ГИПОГОНАДИЗМ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (ВТОРИЧНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ)

Дефекты гипоталамуса или гипофиза вызывают вторичную недостаточность яичек. Выявление вторичного гипогонадизма имеет клиническое значение, так как может быть следствием патологии гипофиза (включая пролактиному) и причиной бесплодия, которое можно вылечить гормональной стимуляцией у большинства пациентов с вторичным гипогонадизмом.

#### Наиболее распространенные формы вторичного гипогонадизма

- Гиперпролактинемия (ГП), обусловленная аденомой гипофиза, секретирующей пролактин (пролактинома) или лекарственно обусловленная (допамин-антагонистические эффекты таких веществ, как фенотиазин, имипрамин и метоклопрамид); в других случаях причиной может быть хроническая почечная недостаточность или гипотиреоз.
- Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ) (ранее называемый как идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм).
- Синдром Кальманна (гипогонадотропный гипогонадизм с аносмией, генетически обусловленный, распространенность 1 случай на 10000 человек). Эти расстройства характеризуются нарушением гипоталамической секреции или действия гонадолиберина (патофизиологический механизм всех перечисленных заболеваний), что приводит к ухудшению секреции ЛГ и ФСГ гипофизом. Дополнительные врожденные ошибки миграции нейронов, секретирующих гонадолиберин, приводят к синдрому Кальманна (1,2). Наиболее важный дифференциальный диагноз — конституциональная задержка периода пубертата, обусловленная задержкой увеличения пульсирующей секреции гонадолиберина; аутомно-доминантный тип наследования, распространенность 1 случай на 40 у мужчин (3). Другие редкие формы вторичного гипогонадизма представлены в табл. 2.2.

Таблица 2.2. Формы вторичного гипогонадизма

Болезнь	Причины недостаточности
Гиперпролактинемия	Пролактин-секретирующие аденомы гипофиза (пролактиномы) или лекарственно-обусловленные формы
Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (ранее назывался идиопатический ГГ)	Недостаточность гонадолиберина
Синдром Кальманна (ГГ с аносмией — распространенность 1:10000)	Недостаточность гонадолиберина и аносмия, генетически обусловленный
Вторичная недостаточность гонадолиберина (ГЛ)	Лекарственные препараты, наркотики, токсины, системные заболевания
Гипопитуитаризм	Лучевая терапия, травмы, инфекции, гемохроматоз, сосудистая недостаточность или врожденные аномалии
Аденома гипофиза	Гормон-секретирующая аденома; гормонально-неактивные аденомы гипофиза; метастазы в гипофиз или ножки гипофиза

Болезнь	Причины недостаточности
Синдром Прадера-Вилля (ранее назывался синдромом Прадера-Лабгарта-Вилля, распространенность 1:10000)	Врожденное нарушение секреции гонадолиберина
Врожденная гипоплазия надпочечников с ГГ (распространенность 1:12500)	Болезнь с X-сцепленным рецессивным типом наследования, у большинства пациентов обусловленная мутацией в DAX1 гена.
Синдром Паскаля	Изолированная недостаточность ЛГ

### МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ ИЗ-ЗА СМЕШАННОЙ ДИСФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМУСА/ГИПОФИЗА И ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Комбинированная первичная и вторичная тестикулярная недостаточность приводит к низкому уровню тестостерона, ухудшению сперматогенеза и вариабельному уровню гонадотропина. Уровни гонадотропинов зависят от преобладания первичной или вторичной недостаточности. В последнее время эта форма была названа гипогонадизмом с поздним началом (9,10).

### МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ ИЗ-ЗА ДЕФЕКТОВ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ АНДРОГЕНОВ

Эти формы представляют собой редкие дефекты и не будут далее подробно обсуждаться в данном руководстве. Существуют дефекты рецепторов к андрогенам, синдромы с полной, частичной или минимальной андрогенной нечувствительностью; синдром Рейфенштейна, бульбоспинальной мышечной атрофии (болезнь Кеннеди), а также недостаточности 5"-редуктазы (для ознакомления см. Nieschlag и соавторы, 2010) (11).

Классификация гипогонадизма имеет терапевтический смысл. У пациентов с вторичным гипогонадизмом в большинстве случаев гормональная стимуляция ХГЧ и ФСГ или поочередно гонадолиберинотом может восстановить фертильность (12,13). Однако, выбор средств для восстановления фертильности у мужчин с первичным гипогонадизмом ограничен. Детальное обследование может, например, обнаружить опухоли гипофиза, системные заболевания или опухоли яичек. Комбинированные формы первичного и вторичного гипогонадизма могут наблюдаться у пожилых мужчин с сопутствующим возрастным снижением уровня тестостерона в результате дефектов яичек, а также гипоталамо-гипофизарной функции. У подавляющего процента мужчин в возрасте старше 60 лет уровень тестостерона сыворотки крови ниже показателя нижней границы нормы молодых мужчин (14–18).

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз «гипогонадизм» ставится на основании присутствующих симптомов и признаков, обусловленных андрогенной недостаточностью, определении неизменно низкого уровня тестостерона (по крайней мере при 2 определениях) с использованием достоверных методов исследования (1–5).

### АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В процессе сбора анамнеза необходимо обратить внимание на симптомы гипогонадизма. Раннее начало гипогонадизма приводит к отсутствию или минимальным проявлениям полового созревания, недостаточному развитию вторичных половых признаков, евнухоидному типу телосложения и высокому тембру голоса. Эти признаки и симптомы подтверждают наличие гипогонадизма. Развитие гипогонадизма после периода полового созревания приводит к потере андроген-зависимых функций и симптомам, у которых может быть другая этиология, чем низкий уровень тестостерона. Важно оценить и исключить системные заболевания, признаки недостаточного питания и мальабсорбции, а

также текущие острые заболевания. При сборе анамнеза должно быть учтено фармакологическое лечение с использованием кортикостероидов, злоупотребление наркотиками, такими как марихуана, опиаты, и алкоголем, предыдущее лечение или использование тестостерона, злоупотребление анаболическими стероидами.

### **Клиническая картина**

Низкий уровень циркулирующих андрогенов может быть связан со следующими признаками и симптомами:

- задержка полового созревания;
- малый размер яичек;
- мужское бесплодие;
- сниженный рост волос на теле;
- гинекомастия;
- снижение мышечной массы и силы;
- висцеральное ожирение;
- снижение минерализации костей (остеопороз) с травматическими переломами;
- снижение либидо и сексуальной активности;
- эректильная дисфункция;
- сниженная ночная эрекция;
- чувство приливов;
- изменение настроения, чувство усталости, гнева;
- нарушения сна;
- метаболический синдром;
- резистентность к инсулину и сахарный диабет 2 типа;
- снижение когнитивной функции.

У пожилых мужчин наиболее распространенными симптомами гипогонадизма являются снижение либидо и сексуальной активности, эректильная дисфункция и чувство приливов (1). Симптомы и признаки андрогенной недостаточности варьируют в зависимости от возраста начала, продолжительности и степени тяжести недостаточности. Референтные значения нижнего нормального уровня тестостерона (2,5 процентиль) недавно были получены из трех больших обобщенных выборок, подтверждающих снижение показателя общего тестостерона сыворотки от 12,1 нмоль/л и рассчитанного свободного тестостерона от 243 пмоль/л для различия между нормальными показателями и показателями, связанными с недостаточностью андрогенов (6). У мужчин в возрасте 40–79 лет пороговый уровень общего тестостерона составлял 8 нмоль/л для определения сниженного полового влечения, 8,5 нмоль/л для эректильной дисфункции, 11 нмоль/л для снижения частоты утренней эрекции и 13 нмоль/л для снижения мышечной силы (8). Самым веским предиктором гипогонадизма в этой возрастной группе было наличие 3 симптомов со стороны половой системы (снижение либидо, ослабление утренней эрекции, эректильная дисфункция) и одного из 2 показателей — общий уровень тестостерона < 8 нмоль/л или сывороточного тестостерона в диапазоне 8–11 нмоль/л и свободного тестостерона < 220 пмоль/л. Эти данные основаны на образцах сыворотки, взятой в утренние часы, когда показатели наиболее высокие и воспроизводимые (9). Гипогонадизм может быть более скрытым и не всегда очевиден низкие уровни тестостерона. Например, у мужчин с первичным тестикулярным повреждением часто наблюдаются нормальные уровни тестостерона, но высокие показатели ЛГ:

это можно рассматривать как субклиническую или компенсированную форму гипогонадизма. Клиническое значение изолированного увеличения ЛГ еще недостаточно изучено; возможно у этих мужчин уже есть признаки или симптомы гипогонадизма или они манифестируют в будущем. Для дифференциации между первичными и вторичными формами гипогонадизма и уточнения гипогонадизма с поздним началом необходимо определение в сыворотке крови уровня ЛГ. Сывороточные показатели ЛГ и тестостерона должны быть проанализированы дважды.

### ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Должна быть произведена оценка индекса массы тела (ИМТ), окружности талии и бедер (или сагитального абдоминального диаметра), оволосения, выпадения волос по мужскому типу, наличия гинекомастии и размера яичек (измеренного с помощью орхидометра или УЗИ), осмотр полового члена, пальцевое ректальное исследование предстательной железы.

Рекомендации	УД	СР
Диагноз недостаточности тестостерона должен быть выставлен у мужчин с наличием симптомов, характерных для гипогонадизма (таб. 5) (1–7).	3	C
Определение общего тестостерона у мужчин необходимо повторить не менее 2 раз с использованием достоверных методов исследования: Уровень общего тестостерона близок к минимально допустимому значению (8–12 нмоль/л), уровень свободного тестостерона следует измерять при тщательной лабораторной оценке. Также должно быть включено в исследование определение свободного тестостерона, предполагаемого или известного патологического уровня глобулина, связывающего половые гормоны (6,8).	1	A
В настоящее время доступные диагностические методы (анкеты) не являются надежными для определения случаев заболевания (10), так как они не были подтверждены.	3	C
Определение уровня тестостерона рекомендовано у мужчин с недостаточностью тестостерона или получающим лечение по поводу этого заболевания. Сюда входят мужчины с: Опухолью гипофиза, возникшей после лучевого воздействия на область турецкого седла, и другими заболеваниями в гипоталамической и sellarной областях. С конечной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ. Получающие лекарственную терапию, приводящую к снижению уровня тестостерона — кортикостероиды и опиаты. Со средней степенью тяжести и тяжелой хронической обструктивной болезнью легких. С бесплодием. С остеопорозом или патологическими переломами ВИЧ с саркопенией Сахарный диабет 2 типа (14–18).	2	B
Необходимо определить уровень ЛГ в сыворотке крови для дифференциального диагноза между первичным, вторичным и гипогонадизмом с поздним началом.		

### КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИПОГОНАДИЗМА

Клиническое значение гипогонадизма определяется возрастом начала и степенью тяжести гипогонадизма.

### ФЕТАЛЬНАЯ АНДРОГЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В течение первых 14 недель гестации наличие тестостерона необходимо для нормальной закладки наружных половых органов. Андрогенная недостаточность

или резистентность к андрогенам вследствие недостаточного функционирования андрогенных рецепторов на этом этапе развития зародыша может привести к патологическому половому развитию, начиная от гипоспадии до формирования наружных половых органов по женскому типу с внутрибрюшинным расположением яичек. Чаще всего пациенты с нарушениями полового развития выявляются в раннем возрасте, потому что отчетливо определяется патология наружных половых органов. Однако пациенты со сформированным фенотипом могут остаться незамеченными в детстве и диагностируются в период полового созревания при задержке наступления периода пубертата у лиц с мужским фенотипом и первичной аменореей у женщин с генотипом ХУ.

### **Начало андрогенной недостаточности в препубертатном периоде**

В начале полового созревания повышение уровня гонадотропина приводит к увеличению объема яичек, активации сперматогенеза и секреции тестостерона. В этот период повышенный уровень тестостерона приводит к развитию мужских вторичных половых признаков, включая огрубение голоса, оволосение на теле, стимуляцию роста волос в лобковой и подмышечных областях, появление волос на лице, увеличение размера полового члена, мышечной массы, размера и массы костей, индукцию скачка роста и в конечном итоге закрытию эпифизов. Кроме того, тестостерон оказывает выраженный эффект на психо-эмоциональную сферу, повышая либидо. Задержка полового развития определяется как отсутствие увеличения яичек к 14 годам. Данное статистическое определение основано на референтных значениях начала полового созревания в нормальной популяции; задержка полового созревания не всегда указывает на наличие болезни. В случаях тяжелой андрогенной недостаточности клиническая картина препубертатного начала гипогонадизма очевидна, диагностика и лечение довольно просты. Основной проблемой молодых людей с предполагаемым ИГГ является дифференциация патологического состояния от конституциональной задержки полового созревания и определение начала терапии андрогенами. В более легких случаях андрогенной недостаточности, которые наблюдаются у пациентов с синдромом Клайнфельтера, половое развитие может быть неполным или с задержкой, что приводит к более стертой фенотипической картине. У таких пациентов в постановке диагноза может помочь определение следующих признаков: небольшой размер яичек (крипторхизм в анамнезе), гинекомастия, редкие волосы на теле, евнухоидный тип телосложения, небольшая костная масса и снижение репродуктивной функции (1).

### **Признаки и симптомы, характерные для препубертатного начала гипогонадизма**

- Небольшой размер яичек.
- Крипторхизм.
- Гинекомастия.
- Высокий тембр голоса.
- Незакрытие эпифизов.
- Рост тела в длину в зрелом возрасте (совершеннолетие).
- Евнухоидный тип телосложения.
- Незначительное оволосение на теле/лице.
- Бесплодие.
- Низкая костная масса.
- Саркопения.
- Снижение либидо/половой активности.



**Гипогонадизм с поздним началом**

Гипогонадизм с поздним началом — гипогонадизм у лиц с нормальным половым развитием и нормальным развитием мужских вторичных половых признаков. В зависимости от основной причины гипогонадизма снижение половой функции может быть полным или частичным. В результате клиническая картина может варьировать, признаки и симптомы могут быть стертыми из-за физиологической фенотипической изменчивости.

**Признаки и симптомы, связанные с поздним началом гипогонадизма**

- Утрата либидо.
- Эректильная дисфункция.
- Саркопения.
- Низкая костная масса.
- Депрессивные мысли.
- Чувство усталости.
- Выпадение волос на теле.
- Чувство приливов.
- Снижение силы.

У большинства представленных симптомов мультифакториальная этиология, они напоминают нормальный процесс старения и могут быть обнаружены у мужчин с совершенно нормальным уровнем тестостерона (2). В результате признаки и симптомы начала гипогонадизма в зрелом возрасте могут быть неспецифичными и для подтверждения клинических подозрений является обязательным проведение исследования гормонального профиля. Для большинства вышеперечисленных симптомов вероятность наличия тем выше, чем ниже уровни тестостерона в плазме. Большинство исследований определяют пороговый уровень, ниже которого начинает увеличиваться распространенность симптомов (3,4). Значение порогового уровня находится около минимально допустимого показателя тестостерона в плазме крови молодых людей, однако это означает наличие широкого диапазона значений между отдельными людьми, и даже у одного индивида для разных органов-мишеней пороговый уровень может быть различным.

Рекомендации	УД	СР
Скрининг недостаточности тестостерона рекомендуется только у взрослых мужчин со стойкими и характерными многочисленными признаками и симптомами, представленными в таблице 7.	3	С
Взрослые мужчины с установленным тяжелым гипогонадизмом должны быть подвергнуты скрининговому обследованию на сопутствующий остеопороз.	2	В

**ЛЕЧЕНИЕ ТЕСТОСТЕРОНОМ**

Лечение тестостероном направлено на восстановление уровня гормона до физиологического значения у мужчин с постоянно низкой концентрацией тестостерона в сыворотке крови и связанных с этим симптомов андрогенной недостаточности. Цель терапии — улучшение качества жизни пациентов, состояния здоровья, половой функции, мышечной силы и минеральной плотности костей.

**Показания**

- Задержка полового созревания (идиопатическая, синдром Кальманна).
- Синдром Клайнфельтера с гипогонадизмом.

**34** МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ

- Половая дисфункция и низкий уровень тестостерона.
- Низкая костная масса при гипогонадизме.
- Взрослые мужчины со стойкими и характерными многочисленными признаками и симптомами гипогонадизма.
- Гипопитуитаризм.
- Дисгинезия гонад и гипогонадизм.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Рак предстательной железы.
- ПСА >4 нг/мл.
- Рак грудной железы у мужчин.
- Апноэ сна тяжелой степени.
- Мужское бесплодие.
- Гематокрит >50%.
- Тяжелые симптомы со стороны НМП из-за доброкачественной гиперплазии простаты.

**ПРЕИМУЩЕСТВА ЛЕЧЕНИЯ**

Заместительная терапия тестостероном (ЗТТ) благоприятно влияет на телосложение, метаболизм, психологические и половые параметры. Рандомизированные исследования показали корреляцию между восстановлением физиологических уровней тестостерона, мышечной массы и силы, оцениваемой по силе сжатия ног и объему четырехглавой мышцы (1–4). Похожие положительные результаты представлены в мета-анализе, оценивающем роль экзогенного тестостерона по отношению к минеральной плотности костей: очевидно, что терапия тестостероном улучшает минеральную плотность поясничного отдела позвоночника, приводя к снижению маркеров резорбции костей. Представленные исследования не показали подобного эффекта по отношению к шейке бедренной кости (4–6). Терапия тестостероном оказывает влияние на телосложение мужчин с гипогонадизмом, последующее снижение массы жировой ткани и увеличение мышечной массы тела (4). Несколько исследований, основанные на опыте применения тестостерона ундеканоата, продемонстрировали значительное снижение жировой ткани в области туловища и талии с достоверным снижением окружности талии (7,8). В этих же исследованиях отмечается положительное влияние тестостерона ундеканоата на показатель массы тела, ИМТ и липидный профиль после 3 месяцев терапии. ЗТТ оказывает положительный эффект на гликемический и липидный профиль, инсулинорезистентность и висцеральное ожирение у мужчин с гипогонадизмом с нарушенной толерантностью к глюкозе и липидным профилем, снижая риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (9). Положительное влияние на либидо, эрекцию и эякуляцию отмечено в некоторых ретроспективных исследованиях и отчетах. В недавно проведенном многоцентровом проспективном исследовании Мун и соавторы (10) сообщили о достоверном увеличении международного индекса эректильной функции (МИЭФ), оценивающего половое влечение; удовлетворение от полового акта и общее удовлетворение через 6 недель от момента начала терапии. ЗТТ также показала обнадеживающие результаты в ряде исследований, когда удовлетворение от полового акта достигалось менее чем через 3 месяца от начала терапии у мужчин с гипогонадизмом, страдающих от облитерирующей эректильной дисфункции (4,11). В недавно проведенном рандомизированном исследовании отмечено значительное улучшение депрессивных симптомов у мужчин, пролеченных с

использованием тестостерона ундеcanoата, в то время как преимущества по отношению к спектру когнитивных функций зарегистрированы в исследованиях с более низким воздействием (12,13).

Рекомендации	УД	СР
ЗТТ рекомендована у пациентов с:		
Сниженной мышечной массой и силой	1b	A
Сниженной минеральной плотностью костей в поясничном отделе позвоночника	1a	A
Снижением либидо и эрекции	3	B

## ПРЕПАРАТЫ

Цель ЗТТ – восстановление физиологического уровня тестостерона у мужчин с гипогонадизмом (1). Во время проведения ЗТТ рекомендуется периодическое наблюдение за концентрацией гормона и его метаболитов в сыворотке крови для выявления и купирования побочных эффектов, обусловленных терапией (1). Для лечения предлагается определенный спектр препаратов, которые различаются в зависимости от пути введения и фармакокинетики, выбор должен быть совместным решением пациента и врача (2). В начальной фазе лечения предпочтительнее назначение препаратов с коротким типом действия, чем длительнодействующих, создающих депо, потому что любые побочные эффекты могут быть отслежены и при необходимости лечение может быть приостановлено (3). ЗТТ является безопасной и эффективной, а препараты (действующее вещество) доступны в виде таблеток (оральный путь введения), внутримышечных инъекций, трансдермальных гелей или пластырей (4) (табл. 2.3).

Таблица 2.3. Препараты тестостерона для заместительной терапии

Название	Способ введения	Преимущества	Недостатки
Тестостерона ундеcanoат	Пероральный; 2–6 капсул каждые 6 часов	Всасывается через лимфатическую систему, снижена нагрузка на печень.	Колебания уровня тестостерона выше и ниже среднего значения (1). Необходимость приема несколько раз в день одновременно с жирной пищей.
Тестостерона ципионат	Внутримышечно; 1 инъекция каждые 2–3 недели.	Препарат короткого действия, существует возможность отмены при возникновении побочных эффектов	Возможны колебания уровня тестостерона (5,6).
Тестостерона энантат	Внутримышечно; 1 инъекция каждые 2–3 недели.	Препарат короткого действия, существует возможность отмены при возникновении побочных эффектов	Возможны колебания уровня тестостерона (5,6).
Тестостерона ундеcanoат	Внутримышечно; 1 инъекция каждые 10–14 недель.	Стабильный уровень тестостерона без колебаний	Препарат длительного действия, отмена невозможна в случае возникновения побочных эффектов (7).
Трансдермальный тестостерон	Гель или накожный пластырь	Стабильный уровень тестостерона без колебаний	Раздражение кожи на месте аппликации (8,9).
Сублингвальный тестостерон	Сублингвальный; ежедневный прием препарата	Быстрая абсорбция и достижение физиологического уровня тестостерона в сыво-	Локальное раздражение (10,11).

		ротке крови.	
Буккальный тестостерон	Таблетки для буккального применения	Быстрая абсорбция и достижение физиологического уровня тестостерона в сыворотке крови.	Раздражение и боль на месте аппликации (10,11).
Подкожные формы	Подкожное имплантирование каждые 5–7 месяцев.	Длительное действие и стабильный уровень тестостерона в сыворотке крови.	Риск инфицирования и отторжения импланта (1,12,13).

### ГИПОГОНАДИЗМ И ПРОБЛЕМА ФЕРТИЛЬНОСТИ

Экзогенный тестостерон снижает выработку эндогенного тестостерона путем отрицательной обратной связи на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему. Если гипогонадизм сопровождается нарушением фертильности, необходимо рассмотреть лечение ХГЧ. Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) стимулирует выработку тестостерона клетками Лейдига. Его назначают пациентам с вторичным гипогонадизмом, если необходимо решить проблему фертильности. Можно достичь нормальных физиологических показателей гормона в сыворотке, используя стандартную дозу 1500–5000 МЕ при внутримышечном или подкожном введении дважды в неделю. У пациентов с вторичным гипогонадизмом для индукции сперматогенеза лечение ХГЧ комбинируется с лечением ФСГ (обычно 150 МЕ 3 раза в неделю внутримышечно или подкожно). Необходимо выбрать лечение ХГЧ для поддержания выработки эндогенного тестостерона на период лечения бесплодия у пациентов с вторичным гипогонадизмом и проблемами с фертильностью, в отдельных случаях первичного гипогонадизма. Для предотвращения снижения уровня ФСГ в сыворотке крови доза должна быть подобрана индивидуально. Лечение ХГЧ более дорогостоящее, чем терапия тестостероном. Существует немного данных о терапевтических и побочных эффектах лечения ХГЧ в течение длительного времени, поэтому этот вид терапии не может быть рекомендован для лечения мужского гипогонадизма, за исключением пациентов, у которых лечение бесплодия является проблематичным.

Рекомендации	УД	СР
Пациенту необходимо предоставить полную информацию о возможных положительных и побочных эффектах каждого метода лечения. Выбор препарата должен быть совместным решением проинформированного пациента и врача.	1a	A
В начальной фазе лечения предпочтительнее назначать препараты короткого действия по сравнению с длительно действующими, создающими депо.	3	B
Терапия ХГЧ рекомендуется только пациентам с гипогонадизмом, временно получающим лечение по поводу бесплодия.	1b	B

### МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ ТЕСТОСТЕРОНОМ

Необходимо регулярное наблюдение за пациентами, получающими терапию тестостероном, так как в результате нее могут возникнуть андроген-обусловленные симптомы и состояния. Побочные эффекты ЗТТ ограничены, но их выраженность и клиническая значимость до сих пор до конца не выяснены. Основной целью ЗТТ является снижение выраженности клинических симптомов дефицита тестостерона. Тщательный контроль изменений клинической картины недостаточности тестостерона должен быть неотъемлемой частью каждого последующего врачебного осмотра. Воздействие ЗТТ на половое влечение может

наблюдаться уже через 3 недели лечения и достигает плато через 6 недель (1). Для изменения эректильной функции и эякуляции может потребоваться до 6 месяцев (1). Влияние на качество жизни, а также на депрессивное настроение можно наблюдать в течение 1 месяца лечения, но для достижения максимального эффекта необходимо больше времени (1).

### **ПОКАЗАТЕЛИ ТЕСТОСТЕРОНА**

Недостаточно данных для определения оптимального показателя тестостерона в сыворотке крови во время проведения ЗТТ. Эксперты считают, что ЗТТ сможет восстановить уровень тестостерона в сыворотке крови до средне-нормальных значений у определенных возрастных групп мужчин, которым обычно этого достаточно для облегчения различных проявлений недостаточности гормонов. Оптимальная схема мониторинга уровня тестостерона в сыворотке крови зависит от используемого режима ЗТТ (УД: 4; GR: C).

### **ПЛОТНОСТЬ КОСТЕЙ**

Минеральную плотность костей (МПК) необходимо контролировать только у мужчин, у которых этот показатель не соответствовал норме до начала ЗТТ. Увеличение МПК поясничного отдела позвоночника может быть обнаружено уже через 6 месяцев ЗТТ и может наблюдаться более 3 лет (1).

### **ГЕМАТОКРИТ**

Повышение гематокрита — наиболее частый побочный эффект ЗТТ. Клиническое значение высокого уровня гематокрита невыяснено, но может быть связано с повышенной вязкостью крови и тромбообразованием (3). Влияние на эритропоэз может стать очевидным через 3 месяца и достигнуть максимального через 12 месяцев лечения (1).

### **ПРЕДСТАТЕЛЬНАЯ ЖЕЛЕЗА**

ЗТТ приводит к незначительному увеличению ПСА и объему простаты, достигая стабильного состояния (плато) через 12 месяцев (1). Опасения по поводу того, что ЗТТ может увеличить риск развития рака простаты, были опровергнуты недавно проведенными мета-анализами (4–7). Однако нет достаточных долгосрочных наблюдений, позволяющих сделать вывод о том, что ЗТТ препятствует развитию рака предстательной железы.

### **СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА**

ЗТТ не связана с развитием каких-либо опасных осложнений со стороны ССС. Специального контроля в этом отношении не требуется (7,8). В одном исследовании (9) показано, что терапия тестостероном у пожилых мужчин с высокой распространенностью хронических заболеваний может привести к более высокому риску развития побочных эффектов со стороны ССС. Таким пациентам необходимы индивидуальные схемы мониторинга.

<b>Рекомендации</b>	<b>УД</b>	<b>СР</b>
Ответ на лечение должен оцениваться через 3, 6 и 12 месяцев после начала лечения, а затем ежегодно.	4	C
У мужчин с показателем МПК, не соответствующим норме, определение МПК следует повторить через 6 и 12 месяцев после начала ЗТТ, а затем ежегодно.	4	C
Показатель гематокрита необходимо контролировать через 3, 6 и 12 месяцев, а затем ежегодно. Если показатель гематокрита увеличивается выше	4	C

**38** МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ

нормального значения, то необходимо уменьшить дозу тестостерона или прекратить терапию.		
Состояние простаты необходимо оценивать при пальцевом ректальном исследовании и определении уровня ПСА до начала ЗТТ. Последующие измерения ПСА необходимо проводить через 3, 6 и 12 месяцев, а затем ежегодно.	4	C
Мужчинам, получающим ЗТТ, не показано рутинное обследование (скрининг) возможных побочных эффектов со стороны ССС.	1B	A
Мужчины с сопутствующими ССЗ должны быть обследованы кардиологом до начала проведения ЗТТ. При проведении ЗТТ необходимо осуществлять тщательный мониторинг ССС.	3	C

# Глава 3

## Сексуальная дисфункция у мужчин

Эректильная дисфункция (ЭД) и преждевременная эякуляция (ПЭ) — это две основные жалобы, встречающиеся в мужской сексуальной медицине (1, 2). С появлением новых препаратов для приема внутрь полностью изменились подходы к диагностике и лечению ЭД, и отдел по разработке рекомендаций Европейской Ассоциации Урологов (EAU) созвал группу экспертов для обновления ранее опубликованных рекомендаций по диагностике и лечению ЭД или импотенции (3, 4).

### ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Эрекция — нейро-васкуло-тканевой феномен, связанный с гормональным контролем (УДД: 2b). Он включает расширение кавернозных артерий, расслабление гладкой мускулатуры трабекул и активацию вено-окклюзионного механизма кавернозных тел (1,2).

ЭД определяется как постоянная неспособность достичь и поддерживать эрекцию, достаточную для успешного полового акта. Несмотря на то, что ЭД — это доброкачественное расстройство, оно может негативно влиять на физическое и психосоциальное здоровье, а также может оказать значительное влияние на качество жизни пациентов и их партнерш (3). Появляется все больше доказательств того, что ЭД может быть ранним проявлением ишемической болезни сердца и других системных сосудистых заболеваний; таким образом, ЭД не следует рассматривать только с точки зрения качества жизни, но также считать возможным предупредительным сигналом о наличии сердечно-сосудистого заболевания (4–8).

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эпидемиологические данные указывают на высокую распространенность и частоту возникновения ЭД по всему миру (УДД: 2b).

ЭД встречается у 52% мужчин в возрасте 40–70 лет: 17,2% из них страдают ЭД легкой степени, 25,2% — средней степени, 9,6% — тяжелой степени. При исследовании мужчин от 30 до 80 лет частота ЭД была 19,2. Частота новых случаев ЭД на 1000 мужчин составила 65,6 случая в Бразилии, 19,2 в Дании и 26 в Массачусетском исследовании. Частота этого расстройства увеличивается с возрастом: в 40–50 лет его выявляют у 40% мужчин, в 50–60 лет — практически у половины обследованных (48–57%), а в старшей возрастной группе этим расстройством страдают более 70% мужчин. Среди курильщиков ЭД встречается

на 15–20% чаще, чем среди некурящих мужчин.

### **ФАКТОРЫ РИСКА**

Факторы риска возникновения ЭД аналогичны таковым для сердечно-сосудистых заболеваний (например, отсутствие физической активности, ожирение, курение, гиперхолестеринемия и метаболический синдром); некоторые из них могут быть модифицированы (УДД: 2b). Более того, мужчины с легкой ЭД имеют факторы риска, сходные с таковыми для ЭД в целом. Таким образом, легкая ЭД — это важный индикатор риска возникновения сопутствующих заболеваний у пациента. Мужчинам, жалующимся на легкую ЭД необходимо проводить комплексное обследование для выявления предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям (9).

В некоторых исследованиях получены отдельные доказательства того, что изменение образа жизни (интенсивные занятия спортом, снижение ИМТ, отказ от курения и злоупотребления спиртными напитками) и фармакотерапия состояний, являющихся факторами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний позволяют эффективно улучшить сексуальную функцию у мужчин с ЭД (УДД: 1b). Однако следует подчеркнуть, что для определения роли физических упражнений или иных изменений образа жизни в профилактике или лечении ЭД необходимо проведение дополнительных контролируемых проспективных исследований (6).

### **ЭД ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ, ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И БРАХИТЕРАПИИ**

Радикальная простатэктомия (РПЭ) в любой форме (открытая, лапароскопическая или роботизированная) — это широко распространенная процедура, выполняемая пациентам с клинически локализованным раком простаты и ожидаемой продолжительности жизни, составляющей, по крайней мере, 10 лет. Данное вмешательство может сопровождаться рядом осложнений, ухудшающих качество жизни пациента. Одним из основных факторов, неблагоприятно влияющих на качество жизни больных после РПЭ, наряду с недержанием мочи, является ЭД. Увеличение числа относительно молодых мужчин после РПЭ привело к повышению актуальности качества жизни больных, перенесших эту операцию (10–11).

ЭД после РПЭ — это многофакторное состояние, имеющее нейрогенный, артериальный, веноокклюзивный, а также смешанный характер. Интраоперационное повреждение кавернозного нерва вызывает проапоптотические (потеря гладкой мускулатуры) и профиброзные (увеличение содержания коллагена) изменения в пещеристых телах. Подобные изменения могут также быть вызваны недостатком кислорода, обусловленным нарушением кровоснабжения пещеристых тел вследствие возможного повреждения артерий во время хирургического вмешательства. Фиброз кавернозной ткани, вызванных снижением её оксигенации в результате повреждения нервов или артериальных сосудов способствуют возникновению вено-окклюзивной ЭД.

Выяснение анатомии сосудисто-нервных пучков способствовало возникновению методики нервосберегающей позадилоной РПЭ, появление которой позволило снизить частоту ЭД. Однако, несмотря на это, по данным разных авторов от 29% до 88% больных, даже после нервосберегающей РПЭ, продолжают страдать ЭД. По данным литературы, вероятность сохранения сексуальной функции после РПЭ зависит от многих факторов. К ним относятся: методика выполнения операции, возраст больных, состояние эректильной



функции до операции, стадия рака простаты, размер простаты, квалификация хирурга, а также социально-экономические факторы, такие как уровень образования и доход больного (12–19). Систематический обзор показал достоверное преимущество роботизированной лапароскопической РПЭ по сравнению с позадилоной РПЭ с точки зрения частоты восстановления потенции в течение первых 12 мес (12). Однако достоверных различий между лапароскопической РПЭ и роботизированной РПЭ выявлено не было (УДД: 2b). На сегодняшний день, мы не имеем достаточных научных доказательств того, что роботизированная РПЭ имеет какие-либо существенные преимущества перед лапароскопической операцией.

ЭД также является распространенным осложнением дистанционной лучевой терапии и брахитерапии рака простаты (УДД: 2b). Механизм, способствующий возникновению ЭД после облучения предстательной железы, включает повреждение нервно-сосудистых пучков, сосудов полового члена и ткани, образующей пещеристые тела (20, 21). Альтернативные методы лечения рака простаты, включая криотерапию и высокоинтенсивный фокусированный ультразвук, сочетаются с аналогичной или еще большей частотой возникновения ЭД по сравнению с хирургическим и лучевым лечением (22, 23).

#### **ЛЕЧЕНИЕ ЭД: ПОЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**

Результаты, полученные в базовых и клинических исследованиях ЭД за последние 15 лет привели к разработке ряда новых методов лечения, включая создание медикаментозных препаратов для интракавернозного, интрауретрального введения, а также для перорального приема (24–26). Реконструктивные вмешательства на сосудах применяются в отдельных случаях артериальной недостаточности, при этом в настоящее время лигирование вен считается не показанным, поскольку в целом характеризуется плохими исходами (27, 28).

В последнее время все большее число мужчин обращается за медицинской помощью по поводу ЭД, что обусловлено ростом осведомленности общества о данном состоянии и наличием эффективной, безопасной и удобной для пользователя пероральной медикаментозной терапии. Однако не все врачи, занимающиеся диагностикой и лечением ЭД, обладают достаточными знаниями и клиническим опытом в сексуальной медицине. По этой причине, часть пациентов может оказаться неадекватно обследованной или не получить адекватное лечение заболевания или состояния, которое может быть причиной ЭД (УДД: 4).

### **ДИАГНОСТИКА**

#### **БАЗОВОЕ (МИНИМАЛЬНОЕ) ОБСЛЕДОВАНИЕ**

##### **АНАМНЕЗ**

Первый шаг при оценке ЭД — это всегда подробный сбор медицинского и сексуального анамнеза пациента и его партнерш (при возможности) (29, 30). Часто при первом визите врач общается только с пациентом, но на повторный визит также следует пригласить его партнершу. Патофизиология ЭД может быть васкулогенной, нейрогенной, обусловленной анатомическими особенностями, гормональной, лекарственной и/или психогенной (31). Обстоятельно собранный анамнез, может выявить одно или несколько распространенных нарушений, связанных с ЭД.

##### **Этиология эректильной дисфункции**

- Васкулогенная:

**42** СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У МУЖЧИН

- сердечно-сосудистое заболевание
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- гиперлипидемия;
- курение;
- радикальные операции на органах малого таза или лучевая терапия (таза или забрюшинного пространства).
- Нейрогенная:
  - центральные причины:
    - дегенеративные заболевания (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, множественная атрофия и др.);
    - травма или заболевания спинного мозга;
    - инсульт;
    - опухоли центральной нервной системы;
  - периферические причины:
    - сахарный диабет 1 и 2 типа;
    - хроническая почечная недостаточность;
    - полиневропатия;
    - хирургическое вмешательство (в области таза и забрюшинного пространства, радикальная простатэктомия, колоректальная хирургия и т.д.).
- Анатомическая или структурная:
  - гипоспадия, эписпадия;
  - микропенис;
  - врожденное искривление полового члена;
  - болезнь Пейрони;
- Гормональная:
  - гипогонадизм;
  - гиперпролактинемия;
  - гипер- и гипотиреоз;
  - гипер- и гипокортицизм (болезнь Кушинга и т.д.).
- Вызванная приемом лекарственных препаратов:
  - гипотензивных (чаще всего ЭД возникает на фоне приема диуретиков);
  - антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, трициклических);
  - антипсихотических (включая нейролептики);
  - антиандрогенов; аналогов и антагонистов гонадолиберина;
  - рекреационных наркотиков (алкоголя, героина, кокаина, марихуаны, метадона).
- Психогенная:
  - генерализованный тип (например, недостаток сексуального возбуждения и трудности при интимной близости);
  - ситуационный тип (например, ЭД, связанная с партнершей, внешней обстановкой, затрудняющей совершение полового акта или стрессом).
- Посттравматическая:
  - перелом полового члена.

В процессе сбора анамнеза важно создать комфортную для пациента обстановку. В этом случае пациенту будет легче отвечать на вопросы, связанные с

эректильной функцией и другими аспектами сексуального анамнеза. В комфортной обстановке также будет легче давать разъяснения пациенту и его партнерше, касающиеся диагноза и методов лечения.

### **Сексуальный анамнез**

Сексуальный анамнез должен включать (по возможности) сведения о предыдущих и настоящих сексуальных связях, об эмоциональном состоянии на текущий момент, начале и продолжительности проблем с эрекцией, а также о предшествующих консультациях и лечении. Также может быть полезна информация о состоянии сексуального здоровья партнерши. Необходимо подробно описать стойкость и длительность как стимулированной, так и утренней эрекции и сложностей с сексуальным возбуждением, эякуляцией и оргазмом. Утвержденные психометрические опросники, такие как Международный Индекс Эректильной Функции (МИЭФ) (32), помогают оценить различные стороны сексуальной функции (т.е. половое влечение, эрекцию, оргазм, эякуляцию, половой акт и общую удовлетворенность сексуальными отношениями), а также эффективность применяемых методов лечения. Психометрический анализ пропагандирует применение шкалы твердости эрекции, как простого, надежного и утвержденного способа оценки твердости полового члена, применяемого в практической медицине и клинических исследованиях (33).

В случае депрессии рекомендуется применение шкалы оценки степени депрессии, включающей 2 вопроса: «Часто ли в течение последнего месяца у вас было плохое настроение, депрессия или чувство безысходности? «Часто ли в течение последнего месяца у вас отсутствовал интерес к делам или вы не получали удовольствия от занятия ими?» (34). У пациентов следует исключить наличие симптомов гипогонадизма, включая снижение работоспособности, либидо, утомляемость и нарушение когнитивных функций, а также симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей. При наличии показаний могут применяться отборочные опросники, такие как Международная Шкала Оценки Простатических Симптомов.

### **Физикальное обследование**

Каждый пациент должен пройти физикальное обследование, при котором особое внимание следует уделять состоянию мочеполовой, эндокринной, сосудистой и нервной системы (29). При физикальном обследовании может быть выявлено скрытое заболевание, например, болезнь Пейрони, увеличение предстательной железы или ее неоднородность/наличие узлов, или признаки и симптомы гипогонадизма (гипоплазия яичек, недостаточное развитие вторичных половых признаков и т.д.) (30). У каждого пациента старше 40 лет, необходимо провести ректальное исследование. В случае если артериальное давление и частота пульса не определялись в течение последних 3–6 мес, их необходимо определить. Особое внимание следует уделить пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (см. раздел «Сердечно-сосудистая система и сексуальная активность»).

### **Лабораторные методы исследования**

Необходимые лабораторные исследования определяются исходя из жалоб пациента или имеющихся у него факторов риска. Пациентам может понадобиться определение концентрации глюкозы крови натощак или HbA1c, а также липидного профиля, если эти параметры не оценивались в ближайшее время. Гормональные тесты включают определение концентрации общего тестостерона в утренней порции крови. При необходимости для подтверждения результатов

определения концентрации общего тестостерона может понадобиться определение концентрации биодоступного или свободного тестостерона. Однако пороговая концентрация тестостерона, при которой возникает ЭД, не велика, и ЭД обычно является симптомом более тяжелых случаев гипогонадизма (35). При концентрациях тестостерона, превышающих 8 нмоль/л, зависимость между концентрацией циркулирующего тестостерона и сексуальной функцией крайне мала (35, 36).

Некоторым пациентам могут потребоваться дополнительные исследования, например, определение простатического специфического антигена (ПСА) для исключения рака простаты (37). В случае обнаружения низких концентраций тестостерона дополнительно проводят другие гормональные тесты, например, определяют концентрацию пролактина и лютеинизирующего гормона. При их отклонении от нормы больному может потребоваться консультация эндокринолога (38, 39).

Несмотря на то, что у большинства мужчин физикальное обследование и лабораторные исследования не позволяют установить точный диагноз, они могут помочь выявить важные сопутствующие заболевания (40).

На рис. 3.1 представлен алгоритм минимального (базового) обследования пациентов с ЭД.



Рис. 3.1. Минимальное (базовое) обследование пациентов с эректильной дисфункцией. ЭД — эректильная дисфункция; МИЭФ — Международный индекс эректильной функции

### СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА И СЕКСУАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

У пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу сексуальной дисфункции часто встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы. Установлена четкая связь между риском осложнений со стороны сердца и сексуальной активностью. При наличии ЭД возможно увеличение чувствительности скринингового обследования на наличие бессимптомного сердечно-сосудистого заболевания у мужчин с сахарным диабетом (41, 42). При ЭД достоверно возрастает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезни сердца, инсульта и смертности от всех причин (43).

С учетом риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, пациентов с ЭД можно разделить на три группы (табл. 3.1), которые могут использоваться в качестве основы для выбора алгоритма лечения, направленного на восстановление сексуальной активности (рис. 3.2). Практикующий врач также может оценить риск сексуальной активности у большинства пациентов в зависимости от того, насколько они переносят физическую нагрузку, что можно выяснить в процессе сбора анамнеза пациента.

Таблица 3.1. Стратификация риска осложнений со стороны сердца (согласно 2-му Принстонскому консенсусу) (44)

Группа низкого риска	Группа промежуточного риска	Группа высокого риска
Отсутствие симптомов, <3 факторов риска ИБС (за исключением пола)	3 и более фактора риска ИБС (за исключением пола)	Опасные для жизни аритмии
Легкая, стабильная стенокардия (установлена и/или проводится лечение)	Умеренно тяжелая, стабильная стенокардия	Нестабильная или рефрактерная стенокардия
Ранее перенесенный неосложненный ИМ	Недавно перенесенный ИМ (с момента которого прошло более 2-х, но менее 6 недель)	Недавно перенесенный ИМ (с момента которого прошло менее 2-х недель)
ДЛЖ/ХСН (NYHA класс I)	ДЛЖ/ХСН (NYHA класс II)	ДЛЖ/ХСН (NYHA класс III/IV)
После успешной реваскуляризации миокарда	Некардиальные осложнения атеросклероза (например, инсульт, болезнь периферических артерий)	Гипертрофическая обструктивная и другие виды кардиомиопатий
Контролируемая артериальная гипертензия		Неконтролируемая артериальная гипертензия
Слабовыраженный клапанный порок		Клапанный порок от умеренной до тяжелой степени

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ДЛЖ — дисфункция левого желудочка; ИМ — инфаркт миокарда; NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

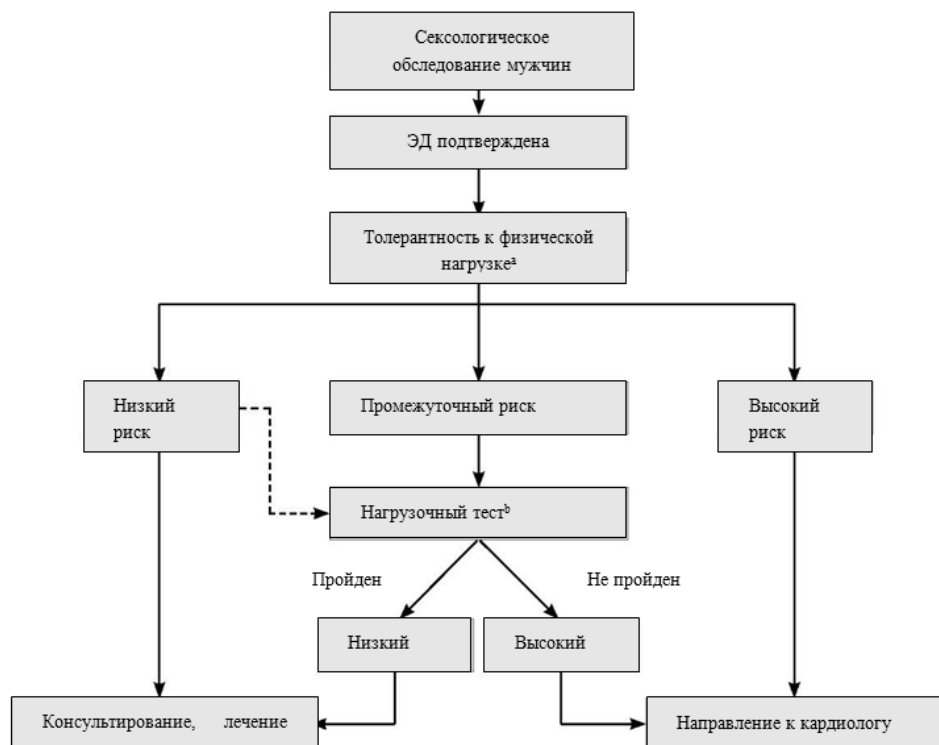


Рис 3.2. Алгоритм определения уровня сексуальной активности пациентов с ЭД в зависимости от выраженности риска осложнений со стороны сердца (согласно 3-му Принстонскому консенсусу) (45)

### Группа низкого риска

В группу низкого риска входят пациенты, у которых сексуальная активность не связана с риском возникновения осложнений со стороны сердца. Под низким риском обычно понимают способность выдержать нагрузку умеренной интенсивности, соответствующую 6 и более «метаболическим эквивалентам энергии, потребляемой в покое» (METs) без появления симптомов. Согласно современным данным об энергетических затратах или эмоциональных переживаниях, испытываемых во время полового акта, пациенты группы низкого риска не нуждаются в оценке состояния сердечно-сосудистой системы перед возобновлением сексуальной активности или началом лечения сексуальной дисфункции.

### Группа промежуточного или неопределенного риска

В группу промежуточного или неопределенного риска входят пациенты с неопределенным состоянием сердца или пациенты, у которых с учетом профиля риска перед возобновлением сексуальной активности требуется оценка состояния сердца. В зависимости от результатов тестирования, эти пациенты могут быть отнесены к группе с большим или меньшим риском. Некоторым пациентам может потребоваться консультация кардиолога, что поможет врачу общей практики определить насколько для них безопасна сексуальная активность.

### Группа высокого риска

В группу высокого риска входят пациенты с состоянием сердца, достаточно тяжелым и/или нестабильным. Сексуальная активность таким пациентам

противопоказана до тех пор, пока состояние их сердца не стабилизируется на фоне проводимого лечения или кардиолог/терапевт не решат, что они могут безопасно возобновить сексуальную активность.

### **СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ**

Большинство пациентов с ЭД можно лечить в рамках сексологической помощи, но некоторым из них могут потребоваться специализированные диагностические тесты.

#### **Показания к специализированному диагностическому тестированию**

- Первичная ЭД (не связанная ни с органическим, ни с психическим расстройством).
- Молодые пациенты с травмой области таза или промежности в анамнезе, у которых может оказаться эффективным реконструктивное вмешательство на сосудах.
- Пациенты с деформациями полового члена, которым может потребоваться хирургическая коррекция, например с болезнью Пейрони, врожденным искривлением полового члена.
- Пациенты со сложными психическими или психосексуальными расстройствами.
- Пациенты со сложными эндокринными нарушениями.
- По просьбе пациента или его партнерши могут быть назначены специфические тесты.
- Судебно-медицинские причины, например имплантация протеза полового члена, сексуальное насилие.

#### **Специфические диагностические тесты**

- Оценка ночной пенильной тумесценции и ригидности полового члена с помощью аппарата Rigiscan
- Оценка состояния сосудов:
  - интракавернозная инъекция вазоактивного препарата;
  - дуплексное доплеровское ультразвуковое исследование артерий полового члена;
  - динамическая инфузионная кавернозометрия и кавернозография (DICC);
  - артериография внутренней половой артерии.
- Неврологические исследования, например длительность бульбокавернозного рефлекса, исследования проводимости нервов.
- Эндокринологические исследования.
- Специализированная психодиагностическая оценка.

### **НОЧНАЯ ПЕНИЛЬНАЯ ТУМЕСЦЕНЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИГИДНОСТИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА**

Ночную пенильную тумесценцию и ригидность полового члена (NPTR) необходимо оценивать как минимум в течение двух ночей. О сохранности эректильного механизма свидетельствует эрекция при которой на уровне головки полового члена его твердость возрастает как минимум на 60% и сохраняется в течение 10 и более мин (46).

### **ИНТРАКАВЕРНОЗНЫЙ ИНЪЕКЦИОННЫЙ ТЕСТ**

Интракавернозный инъекционный тест позволяет получить ограниченные сведения о состоянии сосудов полового члена. Тест считается положительным, когда эрекция (при которой невозможно согнуть половой член) возникает в течение 10 мин после интракавернозной инъекции и сохраняется в течение

30 мин. (47). Такой эректильный ответ свидетельствует о функциональной, но не обязательно физиологической эрекции, причем эрекция может быть сохранена при наличии артериальной недостаточности, нейрогенных нарушений и/или вено-окклюзионной дисфункции (48). Положительный тест указывает на то, что лечение путем интракавернозных инъекций у данного пациента окажется эффективным. Данный тест не позволяет установить диагноз и при наличии показаний необходимо провести дуплексное доплеровское исследование сосудов полового члена.

#### **ДУПЛЕКСНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АРТЕРИЙ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА**

Обычно нормальными (во время эрекции) считаются следующие показатели: пиковая систолическая скорость кровотока, более 30 см/сек, конечно-диастолическая скорость менее 5 см/сек и индекс резистентности более 0,85 (47). При нормальных результатах дуплексного сканирования нет необходимости в дополнительном исследовании сосудов.

#### **АРТЕРИОГРАФИЯ И ДИНАМИЧЕСКАЯ ИНФУЗИОННАЯ КАВЕРНОЗОМЕТРИЯ ИЛИ КАВЕРНОЗОГРАФИЯ**

Артериография и динамическая инфузионная кавернозометрия или кавернозография (DICC) показаны только тем пациентам, которым планируется реконструктивное вмешательство на сосудах (49).

#### **ОЦЕНКА ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ**

Пациентов с психическими расстройствами необходимо проконсультировать у психиатра, специализирующегося на ЭД. Молодых пациентов (моложе 40 лет) с длительно протекающей первичной ЭД перед обследованием на наличие органической патологии полезно проконсультировать у психиатра.

#### **АНОМАЛИИ СТРОЕНИЯ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА**

Хирургическая коррекция требуется пациентам с ЭД, вызванной аномалиями строения полового члена, например, гипоспадией, врожденным искривлением или болезнью Пейрони с сохраненной способностью к ригидности.

#### **ИНФОРМИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТА**

Консультирование пациента должно включать обсуждение ожиданий и потребностей как пациента, так и его постоянной партнерши. Необходимо предоставить пациенту и его партнерше информацию об ЭД, результатах диагностических тестов, а также объяснить выбор методов лечения. Информирование пациента и партнерши — важная часть лечения ЭД (50, 51).

<b>Рекомендации</b>	<b>УД</b>	<b>КР</b>
Использование в клинике утвержденного опросника по ЭД может помочь в оценке всех аспектов сексуальной функции и возможной эффективности специфического лечения	3	В
Для выявления заболеваний, являющихся причиной ЭД, мужчинам на первом этапе необходимо провести физикальное обследование	4	В
Рутинные лабораторные исследования, включая исследование профиля глюкозы-липидов и определение концентрации общего тестостерона необходимы для выявления и лечения устранимых факторов риска, а также особенностей стиля жизни, которые можно изменить	4	В
Специфические диагностические тесты показаны только в отдельных случаях	4	В



## ЛЕЧЕНИЕ

### ВОЗМОЖНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Основная задача при лечении пациента с ЭД состоит в определении ее этиологии с последующим лечением именно причины дисфункции (по возможности), а не только симптомов. ЭД может возникать на фоне модифицируемых или устранимых факторов риска, к которым также относятся особенности стиля жизни или побочные эффекты лекарственных препаратов. Влияние этих факторов можно ослабить либо до начала лечения, либо в процессе проведения специфической терапии.

Как правило, современные методы обеспечивают возможность для успешного лечения ЭД, но не позволяют излечить ее. Исключением являются психогенная, посттравматическая, артериогенная ЭД у молодых пациентов, а также ЭД, вызванная гормональными нарушениями (например, гипогонадизмом и гиперпролактинемией), которые потенциально можно излечить при помощи специфического лечения.

Большинство мужчин с ЭД получают лечение не влияющее на причины ее возникновения. Поэтому в настоящее время применяется структурированная стратегия лечения, определяющими моментами которой являются эффективность, безопасность, инвазивность, стоимость, а также предпочтения пациента (52). Диалог врач–пациент (партнерша) – это ключевой момент всего процесса лечения ЭД.

Алгоритм лечения ЭД представлен на рис. 3.3.



Рис. 3.3. Алгоритм лечения эректильной дисфункции

**ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ**

Прежде всего, необходимо выявить обратимые факторы риска возникновения

ЭД. Изменение образа жизни и модификация факторов риска должны предшествовать любому варианту медикаментозного лечения или дополнять его.

### **ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ**

После РПЭ важно назначение проэректильных препаратов для восстановления эректильной функции в послеоперационном периоде. Результаты ряда исследований установили большую частоту восстановления эректильной функции после РПЭ у пациентов, получавших любой препарат, применяемый для лечения или профилактики ЭД. Ранняя эректильная реабилитация, по сравнению с отсроченной, способствует быстрейшему восстановлению эректильной функции (53).

Ранее были предложены следующие методы лечения послеоперационной ЭД: интракавернозные инъекции (54), уретральные микросуппозитории (55), терапия вакуумными устройствами (56) и импланты в половой член (57). Интракавернозные инъекции и импланты в половой член в настоящее время все еще относятся соответственно к методам второй и третьей линии терапии. Они применяются при недостаточной эффективности пероральных препаратов или в тех случаях, когда применение этих препаратов пациентам, перенесшим операцию, противопоказано (см. разделы «Терапия второй линии» и «Терапия третьей линии (протезы полового члена)»).

Лечение ЭД после РПЭ значительно изменилось после внедрения ингибиторов ФДЭ-5, поскольку были доказаны их эффективность, легкость в использовании, хорошая переносимость, безопасность и положительное влияние на качество жизни. Тем не менее, следует указать, что в случае ЭД, возникшей после РПЭ, ингибиторы ФДЭ-5 малоэффективны. Однако ингибиторы ФДЭ-5 относятся к препаратам первой линии терапии среди всех пероральных препаратов, применяемых для лечения ЭД у пациентов, перенесших нервосберегающую РПЭ.

Выбор ингибиторов ФДЭ-5 в качестве препаратов первой линии неоднозначен, поскольку в сохранении эректильной функции после операции ключевую роль играет опыт (число выполненных операций) хирурга, а также возраст пациента и нервосберегающая техника (58–60). Действительно, ингибиторы ФДЭ-5 наиболее эффективны у пациентов, перенесших полноценную нервосберегающую операцию, которая чаще всего выполняется активно оперирующими хирургами, выполнившими большое число подобных вмешательств (58, 59).

Высказано предположение, что раннее назначение высоких доз силденафила после РПЭ способствует сохранению гладкой мускулатуры пещеристых тел (61). Ежедневный прием силденафила также сопровождается большей частотой восстановления спонтанной нормальной эректильной функции после билатеральной нервосберегающей РПЭ, по сравнению с плацебо у пациентов с полностью сохраненной потенцией до операции (62, 63). Частота ответа на лечение силденафила, назначаемого с целью лечения ЭД после РПЭ в различных исследованиях варьировала от 35% до 75% среди перенесших нервосберегающую РПЭ и от 0% до 15% среди перенесших РПЭ без сохранения нервов (62–65).

Эффективность тадалафила и варденафила, применяемых для лечения ЭД, возникшей после РПЭ также подтверждена в исследованиях.

Ингибиторы ФДЭ-5 у пациентов с ЭД, возникшей после РПЭ следует применять в режиме по требованию (66). Результаты проспективного рандомизированного открытого многоцентрового Американского исследования с участием мужчин с нормальной эрекцией, перенесших двухстороннюю нервосберегающую РПЭ показали, что пероральный и интрауретральный метод

лечения характеризуется сходным положительным влиянием на восстановление функций полового члена в течение первого года после хирургического вмешательства (67).

Пациентам, перенесшим нервосберегающую РПЭ, у которых пероральный прием ингибиторов ФДЭ-5 оказался не эффективным, можно назначить профилактическое интракавернозное введение алпростадилла (68, 69). Протезирование полового члена остается эффективным методом лечения тех пациентов, у которых не удается достичь эффекта ни в случае перорального или интракавернозного введения препаратов, ни в случае применения вакуумных устройств (70).

### **Излечимые причины эректильной дисфункции**

#### **Гормональная эректильная дисфункция**

Пациентов с гормональными нарушениями целесообразно проконсультировать у эндокринолога. Дефицит тестостерона может быть следствием первичной тестикулярной недостаточности или возникать вторично, на фоне патологии гипофиза/гипоталамуса, например в случае гормонально активной опухоли гипофиза, приводящей к гиперпролактинемии.

Эффективна заместительная терапия тестостероном (внутримышечно, внутрь или чрескожно), но ее следует проводить только после исключения других эндокринологических причин тестикулярной недостаточности (71). Нет единого мнения в отношении заместительной терапии тестостероном у мужчин с раком простаты в анамнезе (УД: 4) (72). Имеются ограниченные доказательства того, что такое лечение может сопровождаться неоправданным риском рецидива или прогрессирования рака предстательной железы (73).

Перед началом заместительной терапии тестостероном следует выполнить пальцевое ректальное исследование (ПРИ), определить концентрацию ПСА в сыворотке крови, гематокрит, провести функциональные пробы печени и определить липидный профиль (74). В процессе терапии андрогенами необходимо постоянно контролировать клинический ответ со стороны пациента, возможное повышение гематокрита и развитие поражения печени и простаты. Терапия тестостероном противопоказана пациентам с нелеченым раком простаты или нестабильной болезнью сердца.

#### **Посттравматическая артериогенная эректильная дисфункция у молодых пациентов**

У молодых пациентов с травмой области таза или промежности отдаленная эффективность хирургической реваскуляризации полового члена составляет 60–70% (75). Поражение должно быть выявлено с помощью дуплексного доплеровского исследования и подтверждено фармакоартериографией полового члена. Хирургическая коррекция вено-окклюзионной дисфункции в настоящее время не рекомендуется вследствие плохих отдаленных результатов данных вмешательств (76).

#### **Психосексуальное консультирование и лечение**

Пациентам с выраженными психическими нарушениями можно проводить психосексуальную терапию, как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения. Психосексуальная терапия должна проводиться длительно и не всегда эффективна (77).

#### **Терапия первой линии**

### ЛЕЧЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

ФДЭ-5 гидролизует цГМФ в ткани пещеристых тел. Подавление активности ФДЭ-5 сопровождается расслаблением гладкой мускулатуры и увеличением артериального кровотока, что приводит к сдавлению подболобочечного венозного сплетения полового члена и к его эрекции (78).

Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА) для лечения ЭД одобрены три мощных селективных ингибитора ФДЭ-5. Сами они не инициируют эрекцию и для ее возникновения требуют сексуальную стимуляцию.

#### **Силденафил**

Силденафил начали применять в 1998 г. и он был первым ингибитором ФДЭ-5, доступным на рынке. Его эффективность определяется эрекцией с твердостью полового члена, достаточной для его введения во влагалище. Эффект силденафила проявляется через 30–60 мин после приема. Эффективность силденафила снижается после употребления большого количества жирной пищи, что обусловлено замедлением всасывания препарата. Силденафил назначается в дозе 25, 50 и 100 мг. Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг. В последующем дозу можно увеличивать или уменьшать с учетом эффективности лечения и возможного побочного действия. Действие препарата может сохраняться в течение 12 ч (79). Сведения о фармакокинетике силденафила представлены в табл. 3.2. Нежелательные явления, как правило, выражены слабо и самостоятельно проходят, не требуя отмены препарата (см. табл. 3.3). Частота отмены препарата из-за нежелательных явлений сопоставима с таковой для плацебо (80).

В исследовании зависимости доза–эффект через 24 нед, улучшение эрекции было зарегистрировано у 56%, 77% и 84% мужчин с ЭД, принимавших соответственно 25, 50 и 100 мг силденафила, по сравнению с 25% мужчин, принимавших плацебо (81). Силденафил достоверно увеличивает число баллов по шкале МИЭФ, улучшает профиль сексуальной активности SEP2, SEP3 и показатели опросника по общей оценке (GAQ), а также удовлетворенность лечением.

Эффективность силденафила была установлена почти в каждой подгруппе пациентов с ЭД. 66,6% пациентов с сахарным диабетом отметили улучшение эрекции (согласно GAQ) и 63% отметили возможность успешного совершения половых актов по сравнению с 28,6% и 33% мужчин, принимавших плацебо (82).

#### **Тадалафил**

Тадалафил используется для лечения ЭД с февраля 2003 г., и его эффект проявляется уже через 30 мин после приема, а максимальная эффективность достигается через 2 ч. Действие препарата сохраняется в течение 36 ч (83) и не зависит от приема пищи. Для лечения ЭД в режиме по требованию препарат может приниматься в дозе 10 мг и 20 мг. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг. В последующем дозу необходимо подобрать с учетом эффективности лечения и возможного побочного действия. Сведения о фармакокинетике тадалафила представлены в табл. 3.2. Нежелательные явления, как правило, выражены слабо и самостоятельно проходят, не требуя отмены препарата (см. табл. 3.3). Частота отмены препарата из-за нежелательных явлений сопоставима с таковой для плацебо (84).

В предрегистрационных исследованиях через 12 недель лечения и в исследовании зависимости доза–эффект улучшения эрекции было зарегистрировано у 67% и 81% мужчин с ЭД, принимавших соответственно 10 и 20 мг тадалафила, по сравнению с 35% мужчин контрольной группы плацебо (84). Тадалафил достоверно увеличивает число баллов по шкале МИЭФ,

улучшает SEP2, SEP3 и показатели GAQ, а также удовлетворенность лечением. Данные результаты были подтверждены в пострегистрационных исследованиях (85).

Тадалафил также улучшает эрекцию в подгруппах пациентов, тяжело поддающихся лечению. Среди пациентов с сахарным диабетом, 64% отметили улучшение эрекций (т.е. улучшение показателей опросников GAQ) по сравнению с 25% пациентов контрольной группы, а число баллов по шкале ПЕФ-ЕФ изменилось у них на 7,3 по сравнению с 0,1 в группе плацебо (86). Тем не менее у пациентов с сахарным диабетом тадалафил остается малоэффективным препаратом при его приеме в режиме по требованию. Частота успешных половых актов при приеме тадалафила в режиме по требованию в дозе 10 мг выросла с 21,8%, характерных для группы плацебо, до 45,4% и до 49,9% соответственно при приеме в дозе 20 мг (87).

### **Варденафил**

Варденафил появился в продаже в марте 2003 г. и его эффект проявляется через 30 мин после введения. Эффективность препарата снижается в случае употребления жирной пищи (с содержанием жира более 57%). Для лечения ЭД в режиме по требованию препарат может приниматься в дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг, в последующем дозу необходимо подбирать с учетом ответа со стороны пациента и возможного побочного действия. *In vitro* варденафил в 10 раз более эффективен по сравнению с силденафилом, хотя при этом он обладает сопоставимой клинической эффективностью (88). При этом доза препарата, блокирующая 50% фермента ФДЭ5, (IC50) почти в 50 раз меньше у варденафила по сравнению с силденафилом. Сведения о фармакокинетике варденафила представлены в табл. 3.2. Нежелательные явления, как правило, выражены слабо и самостоятельно проходят, не требуя отмены препарата (см. табл. 3.3). При этом частота его отмены сопоставима с таковой для плацебо (89).

В исследовании зависимости доза-эффект через 12 нед улучшение эрекции было зарегистрировано у 66%, 76% и 80% мужчин с ЭД, принимавших соответственно 5, 10 и 20 мг варденафила, по сравнению с 30% мужчин, принимавших плацебо (90). Варденафил достоверно увеличивает число баллов по шкале МИЭФ, улучшает SEP2, SEP3 и показатели GAQ, а также удовлетворенность лечением. Эффективность препарата была подтверждена в пострегистрационных исследованиях (91).

Варденафил улучшает эрекцию в подгруппах пациентов тяжело поддающихся лечению. У пациентов с сахарным диабетом число баллов по шкале ПЕФ-ЕФ равнялось 19 по сравнению с 12,6 баллами в группе плацебо (92). Тем не менее, у пациентов с сахарным диабетом варденафил также остается малоэффективным препаратом при его приеме в режиме по требованию. Частота успешных половых актов при приеме варденафила в режиме по требованию в дозе 10 мг выросла с 23%, характерных для группы плацебо, до 49% и до 54% соответственно при приеме в дозе 20 мг (92).

Недавно была выпущена новая лекарственная форма варденафила в виде таблеток, растворимых в полости рта (ODT). ODT лекарственная форма по мнению большинства пациентов более удобна по сравнению с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой. Их всасывание не зависит от приема пищи, и они характеризуются лучшей биодоступностью по сравнению с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой (93). Из 10 мг препарата 0,8 мг всасывается непосредственно в полости рта, что позволяет избежать инактивацию препарата в печени и пищеварительном тракте. Эффективность ODT формы варденафила

была подтверждена в ряде рандомизированных контролируемых исследований и по-видимому не отличается от эффективности обычной лекарственной формы (94–97).

Таблица 3.2. Основные ключевые параметры фармакокинетики трех ингибиторов ФДЭ-5, применяемых для лечения ЭД\*

Параметр	Силденафил, 100 мг	Тадалафил, 20 мг	Варденафил, 20 мг
$C_{\max}$	560 мкг/л	378 мкг/л	18,7 мкг/л
$T_{\max}$	0,8–1 ч.	2 ч.	0,9 ч.
$T_{1/2}$	2,6–3,7 ч.	17,5 ч.	3,9 ч.
AUC	1685 мкг.ч/л	8066 мкг.ч/л	56,8 мкг.ч/л
Связывание с белком	96	94	94
Биодоступность	41	НД	15

\*Состояние натошак, максимальная рекомендуемая доза. Приводимые данные взяты из отчета ЕМА о свойствах препаратов, с изменениями.

$C_{\max}$  — максимальная концентрация;  $T_{\max}$  — время достижения максимальной концентрации в плазме крови;  $T_{1/2}$  — период полувыведения из плазмы крови; AUC — площадь под кривой или период, когда концентрация препарата в сыворотке была максимальной.

Таблица 3.3. Часто встречающиеся нежелательные явления трех ингибиторов ФДЭ-5, применяемых для лечения ЭД\*

Нежелательное явление	Силденафил	Тадалафил	Варденафил
Головные боли	12,8	14,5	16
Приливы жара	10,4	4,1	12
Диспепсия	4,6	12,3	4
Заложенность носа	1,1	4,3	10
Головокружение	1,2	2,3	2
Нарушение зрения	1,9		< 2
Боли в спине		6,5	
Миалгия		5,7	

\*Приводимые данные взяты из отчета ЕМА о свойствах препаратов, с изменениями.

Силденафил: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/viagra/viagra.htm>

Тадалафил: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cialis/cialis.htm>

Варденафил: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/levitra/levitra.htm>

### Выбор или предпочтительный вариант ингибитора ФДЭ-5

В настоящее время нет данных двойных или тройных слепых многоцентровых исследований, в которых сравнивались эффективность силденафила, тадалафила и варденафила и/или предпочтения пациентов касательно этих препаратов. Выбор препарата будет определяться индивидуально на основании анализа частоты половых контактов (периодический прием или систематическое лечение, 3–4 раза в неделю и т.д.) и личными предпочтениями пациента. Пациент должен знать, какой препарат он принимает, короткого или длительного действия, а также владеть информацией о его возможных недостатках и способах применения.

### Режим применения ингибиторов ФДЭ-5

Результаты исследований на животных показали, что в случае систематического приема, ингибиторы ФДЭ-5 достоверно улучшают структуру пещеристых тел или препятствуют ее изменениям, вызванным возрастом, сахарным диабетом или хирургическим вмешательством (98–103). Данных о таких же эффектах этих препаратов у человека пока нет.

Результаты исследования с участием людей ( $n = 145$ ) показали, что в случае ежедневного приема тадалафила отмечалось достоверно большее увеличение числа баллов по шкале IIEF-EF и большая частота успешных попыток совершения полового акта по сравнению с его приемом в режиме по требованию (104). Результаты двух рандомизированных двойных слепых исследований с использованием тадалафила в дозе 5 и 10 мг/сут в течение 12 недель ( $n = 268$ ) (105) и в дозе 2,5 и 5 мг/сут в течение 24 недель ( $n = 286$ ) (106) показали, что ежедневный прием препарата хорошо переносился и сопровождался достоверным улучшением эректильной функции. Однако в этих исследованиях не производилось сравнение данного режима приема препарата с его приемом в режиме по требованию. В обоих исследованиях была предусмотрена продленная фаза, проводившаяся с участием 234 пациентов в течение 1 года и 238 пациентов в течение 2 лет. Было показано, что тадалафил в дозе 5 мг 1 раз в сут хорошо переносился и был эффективен (107). Таким образом, схема, при которой тадалафил в дозе 5 мг принимается 1 р/сут, является альтернативой схемы, при которой он принимается в режиме по требованию и подходит для пар, предпочитающих спонтанную, а не плановую сексуальную активность, либо частую сексуальную активность. Преимуществом использования такой схемы в их случае является возможность избежать связи сексуальной активности с необходимостью приема препарата. Тем не менее, в открытой продленной фазе исследования 5 мг тадалафила, длившейся в течение 1-го года, с последующим 4-х недельным периодом вымывания, после отмены препарата у большинства пациентов (около 75%) эректильная функция не сохранялась.

В 2007 г. тадалафил в дозе 2,5 и 5 мг был одобрен Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА) для ежедневного приема с целью лечения ЭД. Согласно рекомендациям ЕМА, пациентам, часто принимающим тадалафил (т.е. как минимум дважды в неделю) может подойти схема, при которой он принимается в дозе 2,5 или 5 мг один раз в сут. При этом необходимо учитывать предпочтения пациента и рекомендации врача. Таким пациентам рекомендуется прием тадалафила в дозе 5 мг один раз в день приблизительно в одно и то же время. В зависимости от индивидуальной переносимости доза может быть снижена до 2,5 мг один раз в сутки. Периодически следует пересматривать целесообразность продолжения систематического ежедневного приема препарата.

Было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с параллельными группами, в котором участвовало 236 мужчин с легкой–умеренно выраженной ЭД. Мужчины были рандомизированы для получения 10 мг варденафила один раз в сут + плацебо в режиме по требованию в течение 12/24 нед или плацебо один раз в сут + 10 мг варденафила в режиме по требованию в течение 24 недель с последующим 4-х недельным периодом вымывания (108). Несмотря на благоприятные результаты доклинических исследований, можно предположить, что у пациентов с легкой–умеренно тяжелой ЭД, схема, при которой варденафил принимается один раз в сут в дозе 10 мг не обеспечивает какого-либо стойкого эффекта, сохраняющегося после отмены препарата по сравнению со схемой при которой он принимается в режиме по требованию.

Результаты других открытых рандомизированных перекрестных исследований с ограниченным числом пациентов показали, что в случае систематического, а не в режиме по требованию, тадалафил улучшает функцию эндотелия, что сопровождается возникновением стойкого эффекта, сохраняющегося после отмены препарата (109, 110). Результаты этих исследований были подтверждены в еще одном исследовании эффективности



систематического приема силденафила у мужчин с сахарным диабетом 2 типа (111).

В недавно проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 298 мужчин с сахарным диабетом и ЭД, тадалафил в дозе 2,5 и 5 мг один раз в сут в течение 12 нед оказался эффективным и хорошо переносился. У некоторых мужчин с сахарным диабетом данная схема лечения является альтернативой приему в режиме «по требованию» (112)

### **Вопросы безопасности ингибиторов ФДЭ-5**

#### *Безопасность для сердечно-сосудистой системы*

Результаты клинических исследований и пострегистрационные данные по силденафилу, тадалафилу и варденафилу показали отсутствие увеличения частоты возникновения инфаркта миокарда среди пациентов, получавших ингибиторы ФДЭ-5 либо в рамках двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, либо при сравнении с ожидаемой частотой возникновения инфаркта миокарда в популяции мужчин сопоставимого возраста.

В процессе исследования переносимости физических нагрузок среди мужчин со стабильной стенокардией, ни один из ингибиторов ФДЭ-5 не оказал отрицательного влияния на общее время выполнения физических нагрузок или время до возникновения ишемии (113, 114). На самом деле эти препараты даже могут повысить толерантность к физическим нагрузкам. Согласно имеющимся данным силденафил не влияет на сократительную способность миокарда, на сердечный выброс или потребление миокардом кислорода. Систематический прием этого препарата, также как и прием в режиме «по требованию», хорошо переносятся и имеет сопоставимый профиль безопасности.

#### *Совместное назначение нитратов и ингибиторов ФДЭ-5 противопоказано*

Органические нитраты (например, нитроглицерин, изосорбита мононитрат и изосорбита динитрат), а также другие препараты нитратов, применяемые для лечения стенокардии, равно как и амилнитрит или амилнитрат («попперсы» или «лекарства для отдыха») абсолютно противопоказаны для совместного применения с ингибиторами ФДЭ-5. Они способствуют накоплению цГМФ и непредсказуемому падению артериального давления с появлением симптомов выраженной гипотензии. Продолжительность взаимодействия между органическими нитратами и ингибиторами ФДЭ-5 зависит от вида используемого ингибитора ФДЭ-5 и нитрата.

В тех случаях, когда после приема ингибитора ФДЭ-5 у пациента появляются загрудинные боли, нитроглицерин можно принимать не ранее чем через 24 ч после приема силденафила (а возможно также и варденафила), поскольку его период полувыведения составляет 4 ч, и не ранее чем через 48 ч после приема тадалафила (его период полувыведения составляет 17,5 ч.).

В случае возникновения приступа стенокардии у пациента, принимающего ингибитор ФДЭ-5, ему вместо нитроглицерина могут быть назначены иные препараты, пока не истечет необходимый промежуток времени. Если после назначения ингибиторов ФДЭ необходимо вновь назначить нитроглицерин, пациент может получить его только после истечения необходимого времени, как описано ранее или только под пристальным наблюдением врача.

#### *Гипотензивные препараты*

При совместном назначении ингибиторов ФДЭ-5 и гипотензивных препаратов (ингибиторов ангиотензи-превращающего фермента, блокаторов ангиотензиновых рецепторов, блокаторов кальциевых каналов,  $\alpha$ -адреноблокаторов и диуретиков) возможно незначительное дополнительное снижение артериального давления, обычно выраженное минимально. Как

правило, совместное назначение гипотензивных препаратов не приводит к ухудшению профиля нежелательных явлений ингибиторов ФДЭ-5, даже если пациент принимает несколько гипотензивных препаратов.

#### *Взаимодействие с "-адреноблокаторами*

Каждый из ингибиторов ФДЭ-5 в некоторой степени взаимодействует с "-адреноблокаторами, что в некоторых случаях может приводить к ортостатической гипотензии.

В настоящее время инструкция по применению силденафила рекомендует с осторожностью назначать этот препарат в дозе 50 или 100 мг пациентам, принимающим "-адреноблокатор (особенно доксазозин). Гипотензия наиболее вероятна в первые 4 ч после приема "-адреноблокатора. Рекомендуемая начальная доза составляет 25 мг.

Одновременный прием варденафила можно начинать только после того, как у пациента, получающего "-адреноблокаторы, стабилизируется профиль артериального давления.

Совместное назначение варденафила и тамсулозина не сопровождается возникновением клинически значимой гипотензии (115).

Пациентам, принимающим доксазозин, не рекомендуется прием тадалафила, поскольку при таком сочетанном назначении доказано значимое увеличение риска гипотензии. Это ограничение по сочетанному назначению ингибитора ФДЭ-5 и альфа-адреноблокаторы распространяется на тамсулозин в дозе 0,4 мг (116).

Подобные взаимодействия наиболее выражены, когда ингибиторы ФДЭ-5 назначаются здоровым добровольцам, ранее не принимавшим "-адреноблокаторы. По этой причине, у пациентов, начавших получать "-адреноблокатор, должен стабилизироваться профиль артериального давления, прежде чем у них можно будет начать комбинированную терапию, причем первоначально ингибитор ФДЭ-5 необходимо назначить в минимальной дозе. Необходимо провести дополнительные исследования по взаимодействию других ингибиторов ФДЭ-5 с другими "-адреноблокаторами (например, с алфузозином, принимаемым один раз в сут) или с комбинированными "/"-адреноблокаторами (например, с карведилолом и лабеталолом).

#### *Коррекция дозы*

Препараты, подавляющие механизм CYP3A4, также будут тормозить метаболическое разрушение ингибиторов ФДЭ-5. К ним относятся кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, ингибиторы протеазы ВИЧ (ритонавир и саквинавир). Эти препараты могут увеличить концентрацию ингибиторов ФДЭ-5 в крови, вследствие чего потребуются снижение дозы ингибиторов ФДЭ-5.

Однако другие препараты, например рифампин, фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин, могут индуцировать CYP3A4 и увеличивать расщепление ингибиторов ФДЭ-5, поэтому требуются более высокие дозы последних.

При тяжелых нарушениях функции почек и печени может потребоваться коррекция доз или соответствующее предупреждение.

#### **Лечение при неэффективности ингибиторов ФДЭ-5**

Две основные причины отсутствия эффекта от назначения ингибиторов ФДЭ-5 — это неправильное использование препарата или его неэффективность как такового. Тактика при неэффективности зависит от ее причины.

#### *Удостоверьтесь, что пациент принимает «правильный» препарат*

Существует обширный «черный рынок» ингибиторов ФДЭ-5. Содержание активного вещества в составе этих препаратов очень значительно различается, и

поэтому важно проверить каким образом и из какого источника пациент получил препарат.

*Удостоверьтесь в том, что препарат был правильно выписан и применялся по назначению*

Основная причина неправильного применения препарата — отсутствие квалифицированной врачебной консультации. Основные способы неправильного применения препарата:

- неадекватное использование сексуальной стимуляции;
- неправильная доза;
- недостаточный промежуток времени между приемом препарата и попыткой совершить половой акт.

Отсутствие адекватной сексуальной стимуляции: действие ингибиторов ФДЭ-5 зависит от выделения оксида азота (NO) из парасимпатических нервных окончаний в эректильной ткани полового члена. Обычно выделение NO вызывает сексуальная стимуляция, и без адекватности последней (и выделения NO) препараты действовать не могут.

Для каждого ингибитора ФДЭ-5 характерно свое время достижения максимальной концентрации в плазме крови (117, 118). Несмотря на то, что фармакологическая активность наблюдается при концентрации препарата в плазме крови, значительно более низкой по сравнению с максимальной, после приема внутрь препарат не оказывает действия в течение некоторого промежутка времени. Хотя все 3 препарата у некоторых пациентов начинают действовать в течение 30 мин после приема внутрь, большинству мужчин для достижения максимального эффекта после приема требуется больше времени — не менее 60 мин при приеме силденафила и варденафила и до 2 ч после приема тадалафила. (119–121).

Всасывание силденафила может замедляться на фоне приема любой пищи, в то время как варденафила — при приеме жирной пищи (122). Всасывание тадалафила в меньшей степени зависит от приема пищи при условии, что между приемом препарата внутрь и попыткой совершить половой акт прошло достаточно времени (118).

Возможен слишком долгий промежуток времени между приемом препарата и попыткой совершить половой акт. Период полувыведения силденафила и варденафила составляет около 4 ч, т.е. нормальное окно эффективности после приема этих препаратов составляет около 6–8 ч хотя также хорошо изучены реакции и после этого периода. Период полувыведения тадалафила больше — около 17,5 ч, поэтому его окно эффективности оказывается значительно большим — около 36 ч.

По финансовым причинам некоторые врачи могут назначать только минимальные дозы препаратов. Важно убедиться в том, что пациент адекватно пробовал воспользоваться максимальной дозой препарата. Адекватными считаются не менее 6 попыток совершения полового акта на фоне приема данного препарата (123).

Данные неконтролируемых исследований свидетельствуют, что обучение пациентов способствует достижению эффекта даже при исходно неудачных попытках применения ингибиторов ФДЭ-5.

В одном исследовании (124), кроме того, у пациентов на фоне сохраняющейся неэффективности ингибитора ФДЭ-5 была проведена вторичная корректировка лечения. Пациентам, принимавшим тадалафил, рекомендовали выждать между приемом препарата внутрь и попыткой совершить половой акт как минимум 2 ч.

Пациентам, принимавшим варденафил, рекомендовали применять препарат только натощак. В обеих группах пациентов проблема не эффективности препарата была решена. Пациентов, принимающих силденафил, в это исследование не включали.

*Возможные варианты действий при правильном, но неэффективном применении ингибиторов ФДЭ-5*

Если пациент принимает адекватную дозу препарата правильно и при этом он остается недостаточно эффективным, возможен ряд изменений, которые позволят повысить эффективность препарата, хотя имеются лишь ограниченные данные, свидетельствующие об их пользе.

ЭД обычно оказывается проявлением какого-либо заболевания, например сахарного диабета, артериальной гипертензии или дислипидемии. Имеются данные свидетельствующие, что при гипогонадизме нормализация концентрации тестостерона в сыворотке, вероятно, может повысить эффективность ингибитора ФДЭ-5 (125). Также полезной может оказаться модификация других факторов риска, описанная в разделе «Изменение образа жизни».

Результаты рандомизированного исследования показали, что в случае не эффективности силденафила, полезной может оказаться его замена на другой ингибитор ФДЭ-5 (126), но из-за плохого дизайна исследования считается, что в нем преимущества такой замены были переоценены. Однако результаты рандомизированного открытого перекрестного исследования, в котором сравнивали силденафил и тадалафил, показали, что у некоторых пациентов один ингибитор ФДЭ-5 может оказаться более эффективным по сравнению с другим (127). Согласно шкале IIEF-EF, 17% пациентов лучше ответили (5 и более баллов) на тадалафил, по сравнению с силденафилом, в то время как 14% лучше ответили на силденафил.

Несмотря на то, что эти различия можно объяснить индивидуальностью фармакокинетики препаратов, они увеличивают вероятность того, что, несмотря на одинаковый механизм действия, замена одного ингибитора ФДЭ-5 на другой может оказаться полезной.

Результаты двух не рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов ингибитор ФДЭ-5, не эффективный при приеме в режиме по требованию, может стать активным в случае его систематического ежедневного приема.

До настоящего времени рандомизированные исследования, результаты которых поддерживают эффективность вышеописанных изменений схемы лечения, не проводились. Важно помнить, что только тадалафил разрешен для ежедневного приема в дозе 2,5 и 5 мг. Ни силденафил, ни варденафил в режиме ежедневного приема назначаться не могут.

При неэффективности лечения пероральными формами ингибиторов ФДЭ-5 пациентам следует предложить альтернативный вариант лечения, например интракавернозные инъекции или использование вакуумных эректильных устройств.

### **ВАКУУМНЫЕ ЭРЕКТИЛЬНЫЕ УСТРОЙСТВА**

Вакуумные эректильные устройства (VEDs) вызывают прилив крови к пещеристым телам, после чего в зоне основания полового члена устанавливается компрессионное кольцо, препятствующее оттоку крови из пещеристых тел. Таким образом, эрекция, возникающая при использовании данных устройств, не является «нормальной», поскольку при этом не задействуются физиологические механизмы эрекции. Эффективность в плане достижения эрекции, достаточных

для осуществления полового акта, достигает в 90% случаев независимо от причины ЭД, а частота удовлетворенности варьирует от 27% до 94% (128). При наличии мотивированной, заинтересованной и понимающей партнерши частота удовлетворенности оказывается большей. Спустя 2 года доля пациентов, применяющих VEDs на регулярной основе, снижается до 50–64% (129). Большинство мужчин отказываются от применения VEDs в течение первых 3 мес.

Из нежелательных явлений чаще всего указываются боли, неспособность к эякуляции, петехии, кровоподтеки и онемение, появляющиеся менее чем у 30% пациентов (130). Серьезные нежелательные явления (некроз кожи) можно предотвратить, если пациент снимет сдавливающее кольцо в течение 30 мин. Вакуумные эректильные устройства противопоказаны пациентам с нарушением свертывания крови или получающих антикоагулянты.

VEDs могут быть методом выбора у хорошо обученных пациентов старшего возраста, совершающих половые акты редко и страдающих сопутствующими заболеваниями, при которых требуется применять не инвазивные и нелекарственные методы лечения ЭД (128).

### **Ударно-волновая терапия**

Недавно для лечения ЭД предложен новый метод — низкоинтенсивная экстракорпоральная ударно-волновая терапия (131). Результаты первого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показали, что низкоинтенсивная экстракорпоральная ударно-волновая терапия характеризовалась положительным краткосрочным клиническим и физиологическим влиянием на эректильную функцию мужчин, ответивших на пероральные ингибиторы ФДЭ-5 (132). Более того, имеются предварительные данные, свидетельствующие об улучшении гемодинамики и функции эндотелия полового члена, также как и об увеличении числа баллов по шкале PEF-EF у пациентов с тяжелой ЭД плохо отвечающих на ингибиторы ФДЭ-5 (133). Осуществимость и переносимость данного вида лечения в комплексе с его реабилитационным потенциалом делает его привлекательным новым методом лечения мужчин с ЭД. Однако в настоящее время имеются ограниченные данные об этом методе лечения и невозможно дать однозначные рекомендации по поводу его применения. Данные, касающиеся механизма действия этого метода, все еще отсутствуют. В диабетической модели на крысах низкоинтенсивная экстракорпоральная ударно-волновая терапия облегчала протекание ЭД, сочетавшейся с сахарным диабетом за счет регенерации нейронов, содержащих NO-синтазу, эндотелия и гладкой мускулатуры полового члена. Данное положительное влияние возможно было опосредовано привлечением эндогенных мезенхимальных стволовых клеток (MSCs) (134).

### **Терапия второй линии**

При неэффективности пероральных препаратов могут применяться интракавернозные инъекции. Частота их эффективности высокая (85%) (135, 136). Интракавернозное применение вазоактивных препаратов было первым методом лечения ЭД, которое предложено более 20 лет назад (137).

### **Интракавернозные инъекции**

#### **Алпростадил**

Алпростадил (Каверджект™, Эдекс/Виридал™) — первое и единственное средство, одобренное для интракавернозного лечения ЭД (137). В качестве монотерапии для интракавернозного введения он наиболее эффективен в дозах

5–40 мкг, хотя доза в 40 мкг не зарегистрирована ни в одной стране Европы. Эрекция возникает спустя 5–15 мин и длится в зависимости от принятой дозы препарата. Пациента нужно будет обучить правильному введению препарата на что потребуются 1 или 2 визита к врачу. В случае отсутствия необходимых навыков данной технике можно обучить партнершу пациента. Технику введения препарата упрощает специальная автоматическая ручка, которая закрывает иглу и позволит избавиться от страха проколоть половой член.

Интракавернозное введение алпростатида оказалось эффективным более чем у 70% пациентов с ЭД, а также в подгруппах (например, при диабете или сердечно-сосудистом заболевании), с зарегистрированной сексуальной активностью после инъекций, равной 94% и частотой удовлетворенности, равной 87–93,5% среди пациентов и 86–90,3% среди партнерш (138–140).

К осложнениям интракавернозных инъекций алпростатида относятся боли в половом члене (возникают у 50% пациентов, но только после 11% от суммарного числа инъекций), слишком длительная эрекция (5%), приапизм (1%) и кавернозный фиброз (2%) (141). Боли обычно со временем проходят самостоятельно. Выраженность болей можно уменьшить добавлением в препарат бикарбоната натрия или путем местной анестезии (142, 143). Фиброз пещеристых тел (возникающий в области мелких гематом) обычно подвергается обратному развитию через несколько месяцев после временного прекращения инъекций. Однако оболочечный фиброз является ранним проявлением болезни Пейрони и может служить показанием к отмене интракавернозных инъекций на неопределенный срок. Системные побочные реакции возникают редко. Наиболее распространенными из них являются легкая артериальная гипотензия, особенно в случае применения высоких доз препарата.

Интракавернозные инъекции противопоказаны мужчинам с гиперчувствительностью к алпростатиду, риском возникновения приапизма и с нарушением свертываемости крови.

Несмотря на подобные благоприятные данные, интракавернозная фармакотерапия характеризуется высокой частотой отмены и редким соблюдением правил ее проведения. Частота отказов от дальнейшего лечения достигает 41–68% (144–146), причем чаще всего пациенты прекращают лечение в первые 2–3 мес. В сравнительном исследовании монотерапия алпростатидом характеризовалась наиболее низкой частотой отказов от дальнейшего лечения (27,5%) по сравнению с остальными комбинациями лекарств (37,6%), причем после первых месяцев лечения частота отказов от дальнейшего лечения составляла 10% в год. Причинами прекращения лечения являлись желание пациента пользоваться постоянным методом лечения (29%), отсутствие подходящей партнерши (26%), недостаточная эффективность (23%) (особенно среди пациентов, отказывающихся от дальнейшего лечения в ближайшее время после его начала), боязнь игл (23%), боязнь осложнений (22%) и отсутствие спонтанности (21%). Важную роль играют подробное консультирование пациентов во время обучения в кабинете врача, а также тщательное последующее наблюдение, что позволяет снизить частоту отказа пациентов от дальнейших интракавернозных инъекций (147).

В настоящее время интракавернозная фармакотерапия считается терапией второй линии, при этом показатель их эффективности достигает 85%. Большинство пациентов, в течение длительного времени применявших интракавернозные инъекции, может перейти на прием силденафила вне зависимости от патофизиологии ЭД (148–150). Однако почти 1/3 мужчин, длительно применяющих интракавернозные инъекции, которые с успехом могли

бы перейти на прием силденафила, предпочитает продолжить проводимое лечение (150, 151).

### **Комбинированная терапия**

Комбинированная терапия позволяет пациенту воспользоваться преимуществами разных способов действия препаратов, а также уменьшить выраженность побочных реакций за счет снижения дозы каждого препарата.

Папаверин (20–80 мкг) стал первым препаратом, используемым для интракавернозных инъекций. В настоящее время чаще всего применяется в комбинированной терапии из-за высокой частоты побочных реакций при монотерапии.

Фентоламин применяется в комбинированной терапии для усиления ее эффективности. При монотерапии вызывает слабый эректильный ответ.

В научной литературе имеются ограниченные данные, свидетельствующие о возможности применения других препаратов, таких как вазоактивный интестинальный пептид (VIP), доноры NO (линзидомин), форсколин, активаторы калиевых каналов, моксизилит или ген-кальцитониновый пептид (CGRP), обычно комбинируемых с основными препаратами (152, 153). Большинство комбинаций не стандартизированы, и во многих странах мира некоторые препараты имеют ограниченную доступность.

Такие комбинации как папаверин (7,5–45 мг) + фентоламин (0,25–1,5 мг) и папаверин (8–16 мг) + фентоламин (0,2–0,4 мг) + аллпростадил (10–20 мкг) широко используются, и характеризуются лучшими показателями эффективности, несмотря на то, что они никогда не были лицензированы для лечения ЭД (154–156). Тройная комбинация из папаверина, фентоламина и аллпростадила характеризуется самыми высокими показателями эффективности, достигающими 92%; для нее характерны побочные реакции, сопоставимые с таковыми при монотерапии аллпростадилом, но более низкая частота возникновения болей в половом члене из-за сниженной дозы аллпростадила. Однако в случае применения папаверина (в зависимости от его суммарной дозы) чаще возникает фиброз (5–10%). Кроме того имеются сообщения о незначительно выраженной гепатотоксичности папаверина (157).

Несмотря на высокие показатели эффективности, 5–10% пациентов не отвечает на применение комбинированных интракавернозных инъекций. Добавление приема силденафила к интракавернозной инъекции комбинации из трех препаратов может быть эффективным не менее чем у 31% пациентов, которые не отвечают на лечение только лишь комбинацией из трех препаратов (158). Однако комбинированная терапия сопровождается появлением побочных реакций у 33% пациентов, включая головокружение у 20% пациентов. Такую схему лечения можно попытаться применить у тщательно отобранных пациентов, прежде чем предложить им установку импланта полового члена.

### **Внутриуретральное введение аллпростадила**

Для лечения ЭД одобрена специфическая лекарственная форма аллпростадила (125–1000 мкг) в составе микросуппозитория (MUSE™) (159). Благодаря наличию связи между сосудами уретры и пещеристых тел препарат может проникать из одной структуры в другую (159). Эрекции, достаточные для осуществления полового акта, достигались у 30–65,9% пациентов. В клинической практике применялись только более высокие дозы аллпростадила (500 и 1000 мкг), причем с более низкой частотой ответа (159–161). Установка на основание полового члена сдавливающего кольца (ACTISTMTM) может

улучшить эффективность (161, 162).

Наиболее частыми нежелательными явлениями были локальная боль (29–41%) и головокружение с возможной артериальной гипотензией (1,9–14%). Фиброз полового члена и приапизм возникают очень редко (менее чем в 1% случаев). С этим способом введения препарата связаны такие нежелательные явления как кровотечение из уретры (5%) и инфекции мочевых путей (0,2%).

Эффективность этого метода достоверно ниже по сравнению с интракавернозной фармакотерапией (163). Внутриуретральная фармакотерапия – это терапия второй линии, являющаяся альтернативой интракавернозным инъекциям для пациентов, предпочитающих менее инвазивный, хотя и менее эффективный метод лечения.

### **ТЕРАПИЯ ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ (ПРОТЕЗЫ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА)**

При неэффективности фармакотерапии или в случае предпочтения пациентом решения проблемы на длительный срок рассматривается вопрос о хирургической имплантации протеза полового члена. В настоящее время имеется 2 типа протезов полового члена: надувные (2-х и 3-х компонентные) и гибкие (164–167).

Большинство пациентов предпочитают 3-х компонентные протезы, поскольку они обеспечивают возможность достижения более «естественной» эрекции. Трехкомпонентный надувной протез полового члена включает отдельные резервуары, помещаемые в брюшную полость. Трехкомпонентные устройства позволяют добиться наилучшей ригидности и мягкости полового члена, поскольку заполняют все части пещеристых тел. Тем не менее 2-х компонентные надувные протезы могут быть вариантом выбора для тех пациентов, которых страшит высокий риск осложнений, связанный с необходимостью установки резервуаров. После имплантации гибкого протеза половой член приобретает жесткость, при этом пациент может вручную установить его в положение, соответствующее эрекции или расслабленному состоянию (164–167).

Существует два основных хирургических метода протезирования полового члена: пено-скротальный и инфрапубикальный (164–167). Пено-скротальный метод обеспечивает отличную экспозицию, при необходимости возможна экспозиция проксимальной части ножки полового члена, позволяет избежать повреждения дорсального нерва полового члена и обеспечивает непосредственную визуализацию места установки насоса. Однако при таком подходе резервуар вслепую устанавливается в позадилобковое пространство, что может быть проблематичным у пациентов, перенесших крупное хирургическое вмешательство на органах таза (в основном, радикальную цистэктомию). К преимуществу инфрапубикального метода относится возможность установки резервуара под контролем зрения, но при этом более проблематичной может оказаться установка насоса и несколько выше риск повреждения дорсального нерва полового члена. Ревизионные операции характеризуются худшими исходами и технически намного более сложны.

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ЧАСТОТА УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ СЕКСУАЛЬНЫМИ ОТНОШЕНИЯМИ**

Протезирование полового члена характеризуется самой высокой частотой удовлетворенности сексуальными отношениями (92–100% среди пациентов и 91–95% среди партнеров) по сравнению со всеми возможными методами лечения ЭД при условии адекватного консультирования (168–175). Mulhall и соавт. посредством шкалы МИЭФ и Индекса Эректильной Дисфункции для Оценки



Удовлетворенности лечением (EDITS) каждые 3 мес после имплантации надувных протезов полового члена оценивали результаты лечения. Они выявили непрерывное улучшение показателей как по шкале МИЭФ, так и EDITS, со стабилизацией результатов к 9–12 мес после операции. Через год после операции все показатели, включая способность к эрекции, эякуляции, достижению оргазма и общую удовлетворенность сексуальными отношениями, улучшились по сравнению с исходными. Однако через 3 мес после хирургического вмешательства результаты были менее благоприятными, свидетельствуя о том, что послеоперационное консультирование и психологическая подготовка пациентов играют важную роль в конечном удовлетворении и положительном исходе лечения через 9–12 мес (172).

В долгосрочном многоцентровом исследовании 3-х компонентных надувных протезов AMS 70 °CX с медианой изучения отдаленных результатов, равной 48 мес, 79% пациентов пользовались своими устройствами как минимум дважды в мес и 88% порекомендовали бы такой протез друзьям или родственникам (173). В еще одном многоцентровом исследовании с изучением отдаленных результатов в течение 59 мес, т.е. почти через 5 лет после операции, 92,5% пациентов пользовались своими протезами в среднем 1,7 раза в нед и при этом как пациенты, так и партнерши оценили результаты лечения как отличные или удовлетворительные (170).

Все чаще у пациентов с благоприятным прогнозом после РПЭ, выполняемой по поводу рака простаты, наличие недержания мочи и сексуальной дисфункции (прежде всего ЭД и не способности к достижению оргазма) вынуждает врачей прибегать к комплексному лечению обоих этих состояний. Основываясь на соответствующей клинической и диагностической оценке тяжести неблагоприятных исходов с учетом предпочтений пациента, комбинация хирургического лечения ЭД (имплантация протеза полового члена) и стрессового недержания мочи (имплантация мужской петли или искусственного сфинктера мочевого пузыря) является эффективным и надежным методом с четко установленной ролью в лечении данной патологии (176).

### **Осложнения**

Имеется два основных вида осложнений протезирования полового члена: механическая поломка протеза и инфекция. В результате ряда технических модификаций наиболее часто используемых 3-х компонентных протезов (AMS 70 °CX/CXR™ и Coloplast Alpha I™) частота их механических поломок в течение 5 лет изучения отдаленных результатов составила менее 5% (173, 177). Тщательное соблюдение хирургической техники и адекватная антибиотикопрофилактика снижают частоту возникновения инфекционных осложнений при первичной имплантации у пациентов группы низкого риска до 2–3%. Частоту возникновения инфекционных осложнений можно еще больше снизить до 1–2% путем имплантации протезов, импрегнированных антибиотиком (AMS Inhibizone™) или протезов с гидрофильной оболочкой (Coloplast itan™) (178–181).

К группе высокого риска относятся пациенты, которым выполняются ревизионные вмешательства, пациенты с ослабленным иммунитетом (получающие иммунодепрессанты, страдающие сахарным диабетом, с повреждением спинного мозга) или с фиброзом пещеристых тел полового члена (164–167). Несмотря на то, что сахарный диабет считается одним из основных факторов риска возникновения инфекции, это мнение не подкрепляется современными данными (164–167). Инфекции, также как и эрозии достоверно чаще возникают у пациентов с повреждениями спинного мозга (9%) (164–167). В

случае возникновения гнойных осложнений показано удаление протеза и назначение антибиотиков. При использовании новейших протезов возможен альтернативный вариант, при котором инфицированный протез сразу же заменяют новым, предварительно тщательно многократно промывая рану растворами антибиотиков.

Протез при этом удавалось сохранить более чем в 80% случаев (182, 183). В большинстве случаев, ревизионные вмешательства выполняются в связи с механическими поломками протезов в сочетании с эрозиями или присоединением инфекции. В целом, в 93% случаев осуществляется успешная ревизия с сохранением функционирующего протеза полового члена.

### Выводы

Протезы полового члена — это перспективный метод лечения пациентов у которых консервативные методы оказываются не эффективными. Накоплено достаточно доказательств, позволяющих рекомендовать данный метод к применению у пациентов, не отвечающих на менее инвазивные варианты лечения, что обусловлено его эффективностью, безопасностью и высокой частотой успешных результатов.

Рекомендации	УД	КР
Изменение образа жизни и модификация факторов риска должны предшествовать любому варианту медикаментозного лечения ЭД или дополнять его	1a	A
Лечение, способствующее восстановлению эрекции необходимо назначать в возможно более ранние сроки после выполнения РПЭ	1b	A
В случае выявления излечимой причины ЭД первоначально необходимо провести ее лечение	1b	B
Терапией первой линии является назначение ингибиторов ФДЭ-5	1a	A
Неадекватное/неправильное назначение и недостаточное информирование пациента являются основными причинами не эффективности ингибиторов ФДЭ-5	3	B
Вакуумное эректильное устройство может применяться у пациентов, имеющих стабильные сексуальные отношения	4	C
Интракавернозные инъекции — это терапия второй линии.	1b	B
Протезы полового члена — это терапия третьей линии	4	C

### ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ЯКУЛЯЦИЯ

Несмотря на то, что преждевременная эякуляция является весьма распространенным нарушением мужской сексуальной функции, ее механизм изучен недостаточно. Нередко пациенты не желают обсуждать симптомы, а многие врачи не знают об эффективных методах лечения. В результате может быть установлен неверный диагноз или назначено неправильное лечение (184). Кроме того, в настоящее время нет зарегистрированных медикаментозных препаратов для лечения ПЭ.

В настоящих рекомендациях дается анализ, основанный на научных доказательствах (185) или на опубликованных данных по определению, клинической оценке и лечению. В них содержатся рекомендации для специалистов по диагностике и лечению ПЭ, при этом основная роль отводится врачебной оценке в каждом конкретном случае.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ранее существовало 2 официальных определения ПЭ, причем ни одно из них не было общепринятым.

- В 4-й пересмотренной редакции Руководства по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-IV-TR) дается такое определение ПЭ: *«постоянная или повторяющаяся эякуляция, происходящая после минимальной*

сексуальной стимуляции до, во время или сразу после вагинального проникновения и ранее чем того желает пациент. Врач должен принять во внимание факторы, влияющие на продолжительность фазы возбуждения, такие как возраст, новый сексуальный партнер, частота сексуальных контактов за последнее время» (186).

- В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ВОЗ ПЭ определяется как «*неспособность отсрочить момент эякуляции на промежуток времени, достаточный для удовлетворения половым актом обоими партнерами, которая проявляется в том, что эякуляция происходит перед половым актом или очень быстро после его начала (если требуется указать границы временного промежутка, то перед или в пределах 15 сек после начала полового акта), или эякуляция происходит при отсутствии эрекции, достаточной для совершения полового акта. Причем данная проблема не является следствием длительного воздержания от сексуальных отношений*» (187).

Недавно было предложено еще 2 определения.

- На Второй международной консультации по сексуальной дисфункции и ЭД ПЭ определяется как «*эякуляция, происходящая при минимальной стимуляции и ранее желаемого момента, до или сразу после вагинального проникновения, не поддающаяся контролю, что является причиной беспокойства и стресса*» (188).
- Международное общество сексуальной медицины (ISSM) приняло полностью новое определение ПЭ, являющееся первым научно обоснованным определением: «*Преждевременная эякуляция – это нарушение сексуальной функции у мужчин, характеризующееся эякуляцией, которая всегда или почти всегда происходит до, либо в течение 1 мин после вагинального проникновения, и неспособностью отсрочить эякуляцию при каждом или почти каждом вагинальном проникновении, а также негативными последствиями для самого пациента, такими как стресс, беспокойство и/или избегание сексуальных отношений*». Необходимо отметить, что это определение применимо лишь к мужчинам с ПЭ, длящейся в течение всей жизни имеющих сексуальные отношения с вагинальным проникновением, поскольку в настоящее время имеется недостаточно данных для формулирования определения «приобретенная ПЭ» (189).

Во всех 4 определениях учитывается время до эякуляции, неспособность контролировать или отсрочить эякуляцию, либо негативные последствия ПЭ (беспокойство/подавленность). Тем не менее, основной темой дискуссий является отрезок времени до эякуляции, который обычно описывается латентным временем интравагинальной эякуляции (IELT). В ближайших выпусках DSM-V и ICD-11 предлагается ряд изменений определения ПЭ (190–194).

### **Классификация**

Выделяют «пожизненную» (первичную) и «приобретенную» (вторичную) преждевременную эякуляцию (195). Пожизненная ПЭ происходит при первом сексуальном контакте и сохраняется в течение всей жизни, эякуляция происходит слишком быстро (до вагинального проникновения или менее чем через 1–2 мин после него). Приобретенная ПЭ характеризуется постепенным или внезапным возникновением ПЭ при ранее нормальной эякуляции, причем эякуляция наступает через небольшой промежуток времени (обычно не так быстро, как при пожизненной ПЭ).

Недавно было предложено еще 2 симптома ПЭ (194).

- «Естественно изменяющаяся ПЭ», характеризующаяся непостоянными и нерегулярными преждевременными эякуляциями и представляет собой нормальную изменчивость половой функции.
- «Нарушение эякуляции, подобное преждевременной эякуляции», характеризующееся субъективным ощущением, постоянной или непостоянной быстрой эякуляции во время полового акта, в то время как латентное время эякуляции находится в нормальных пределах или даже может быть увеличенным. Это нарушение не должно считаться симптомом или проявлением истинной патологии.

Добавление этих новых типов может облегчить стратификацию пациентов, диагностику и лечение, но точную роль этих понятий еще предстоит определить (196).

### Эпидемиология

Основная трудность при оценке распространенности ПЭ состоит в отсутствии точного (утвержденного) определения на момент проведения эпидемиологических исследований (197). Однако результаты эпидемиологических исследований стабильно показывают, что ПЭ, по крайней мере, согласно определению DSM-IV, — это самая распространенная сексуальная дисфункция у мужчин, встречающаяся с частотой 20–30% (198–200).

Наибольшая распространенность, равная 31% (среди мужчин в возрасте 18–59 лет) была выявлена в исследовании NHSLS, проведенном в США (199). Распространенность ПЭ в возрастных группах от 18 до 29 лет, от 30 до 39 лет, от 40 до 49 лет и от 50 до 59 лет составила 30%, 32%, 28% и 55%, соответственно. Эти высокие показатели распространенности могут быть обусловлены применением дихотомической шкалы (да/нет) в виде единственного вопроса относительно того, не происходит ли у обследуемого эякуляция слишком рано, поскольку в Европейских исследованиях распространенность ПЭ была достоверно более низкой. В эпидемиологическом исследовании, проведенном с помощью анкетирования по почте в Великобритании, выявлено, что распространенность ПЭ составляет от 14 (3 мес.) до 31% (в течение всей жизни) (201). В телефонном опросе мужчин 18–69 лет во Франции выявлено, что распространенность ранней эякуляции в течение жизни составляла 15%, включая 5% мужчин, у которых эякуляция часто происходит до вагинального проникновения, и 10% мужчин, у которых она часто происходит слишком быстро после вагинального проникновения (202). В опросе, проведенном в Швеции, выявлено, что общая распространенность ПЭ составила у мужчин 18–74 лет 9% (203), причем по возрасту распространенность ПЭ распределялась следующим образом: 4% в возрастной группе от 18 до 24 лет, 7% в группе от 25 до 34 лет, 8% в группе от 35 до 49 лет и в группе от 50 до 65 лет, и 14% в группе от 66 до 74 лет. В Датском исследовании сексуальных проблем с использованием опросника, включавшего 12 вопросов и интервью, включавшего 23 вопроса, распространенность ПЭ составила 14% среди мужчин в возрасте 51 года (204). В эпидемиологическом исследовании, проводившемся в Италии с использованием опросника распространенность ПЭ составила 21% (205). Наконец, в эпидемиологическом исследовании с самостоятельным заполнением опросника, проведенном в Нидерландах, распространенность ПЭ составила 13% у мужчин 50–78 лет (206).

В многонациональном эпидемиологическом исследовании с использованием интернет-технологий (Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes — PEPA) распространенность ПЭ составила 22,7% (24% в США, 20,3% в Германии и

20% в Италии) (200). В ходе всемирного эпидемиологического исследования сексуальных отношений и поведения (Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors – GSSAB) обследовали мужчин 40–80 лет из 29 стран, применяя личные и телефонные интервью, а также самостоятельное заполнение опросников, отправляемых по почте; было подтверждено, что во всемирном масштабе распространенность ПЭ составила почти 30%. За исключением низкой частоты выявления ПЭ в странах Среднего Востока (10–15%), распространенность в остальных частях мира оказалась относительно сходной (198). Наконец, распространенность ПЭ, по данным Европейского обсервационного исследования, проведенного в 5 странах с использованием шкал IELT и Профиля ПЭ (Premature Ejaculation Profile – PEP), составила 18% (207), что сопоставимо с данными, полученными в обсервационном исследовании в США, организованном сходным образом (208).

Необходимы дальнейшие исследования распространенности первичной и приобретенной ПЭ. Ограниченный объем данных позволяет считать, что распространенность пожизненной ПЭ, при которой латентное интравагинальное время эякуляции составляет менее 1–2 мин, находится в пределах 2–5% (203, 208). В пользу этих результатов также свидетельствуют данные об умеренной роли генетических факторов в развитии ПЭ (209) и низкой распространенности IELT, составляющего менее 1 мин (210).

#### **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА**

Этиология ПЭ неизвестна. Имеется небольшое число данных, свидетельствующих в пользу биологической и психологической теорий, включая беспокойство, сверхчувствительность полового члена и нарушение функционирования 5-НТ серотониновых рецепторов (188). Кроме того, патофизиология ПЭ в большой степени не изучена. В отличие от ЭД, в случае ПЭ не происходит нарушений физиологических механизмов принудительного выброса эякулята из наружного отверстия уретры.

Значимая часть мужчин с ЭД также страдает ПЭ (198). Сильная обеспокоенность ЭД, может сопровождаться усилением ПЭ, что может способствовать ошибочному установлению диагноза ПЭ, вместо лежащей в его основе ЭД.

Согласно NHLS в отличие от ЭД, распространенность ПЭ не зависит от возраста (199, 200). Возникновение ПЭ также не зависит от семейного статуса или уровня дохода пациентов (199). Однако ПЭ более распространена среди темнокожих мужчин, а также среди мужчин латиноамериканского или мусульманского происхождения (211, 212), и может чаще встречаться у мужчин с невысоким уровнем образования (198, 199). К другим факторам риска могут относиться генетическая предрасположенность (213), слабое здоровье и избыточная масса тела (199), воспаление предстательной железы (214, 215), нарушение функции гормонов щитовидной железы (216), эмоциональные переживания и стресс (199, 217), а также травмирующие переживания, связанные с прошлой сексуальной жизнью (198, 199).

Согласно данным единственного опубликованного исследования стратегий, основанных на модификации/устранении факторов риска (218), успешная эрадикация возбудителей у пациентов с хроническим простатитом и ПЭ сопровождалась значительным улучшением IELT и контроля эякуляции по сравнению с пациентами, не получавшими лечение.

#### **ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ**

Мужчины, страдающие ПЭ, получают меньшее удовлетворение от сексуальных отношений и половых актов, не могут полностью расслабиться во

время полового акта и реже вступают в сексуальные отношения (219, 220). Однако отрицательное влияние ПЭ касается не только сексуальной дисфункции. ПЭ способствует снижению уверенности в собственных силах и ухудшению взаимоотношений с партнершей и может быть причиной психического стресса, тревоги, нерешительности и депрессии (219, 221). ПЭ не сопровождается изменением полового влечения и общего интереса к сексуальным отношениям (222). Однако по мере прогрессирования заболевания у пациента отмечается снижение удовлетворенности партнеров сексуальными отношениями (223).

Несмотря на серьезные психосоциальные последствия ПЭ, а также отрицательное влияние на качество жизни, лишь немногие мужчины обращаются за медицинской помощью. В исследовании GSSAB 78% мужчин, сообщивших о сексуальной дисфункции, не обращались за профессиональной медицинской помощью или рекомендациями по поводу своих сексуальных нарушений (198), при этом чаще мужчины обращаются к врачу с целью лечения ЭД, а не ПЭ (198). В исследовании PEPA только 9% мужчин, сообщивших о ПЭ, консультировались по этому поводу с врачом (200).

Основная причина, почему мужчины с ПЭ не обращаются за медицинской помощью — это неловкость и убежденность пациента в том, что для данного нарушения нет лечения. Врачи часто испытывают неудобство при обсуждении сексуальных проблем пациента, как правило, из-за смущения и недостатка знаний или клинического опыта в лечении ПЭ (224, 225). Врачам следует поощрять пациентов к обсуждению ПЭ.

### Диагноз

Диагностика ПЭ основывается на сборе медицинского и сексуального анамнеза пациента (226, 227). При сборе анамнеза необходимо установить, является ли ПЭ пожизненной или приобретенной, а также определить, относится ли она к ситуационной (возникающей при специфических обстоятельствах, или при сексуальных отношениях со специфической партнершей) или постоянной. Особое внимание следует уделить продолжительности эякуляции, степени сексуальной стимуляции, влиянию ПЭ на сексуальную активность и качество жизни, а также на возможное применение наркотиков или наркотическую зависимость. Также важно отличить ПЭ от ЭД.

У многих пациентов с ЭД возникает вторичная ПЭ из-за беспокойства, связанного с трудностью в достижении и поддержании эрекции (228). Более того, некоторые пациенты не знают, что потеря эрекции после эякуляции естественна и могут ошибочно жаловаться на ЭД, хотя реальной проблемой в их случае является ПЭ (229).

Предложено несколько совпадающих определений ПЭ, в каждом из которых учитывается 4 общих фактора, что позволяет установить комплексный диагноз (230):

- время до эякуляции, оцененное посредством латентного времени эякуляции;
- произвольный контроль над эякуляцией;
- дистресс;
- проблемы во взаимоотношениях с партнершей, обусловленные нарушением эякуляции.

### Латентное время интравагинальной эякуляции (IELT)

Одного лишь латентного времени интравагинальной эякуляции недостаточно для установления диагноза ПЭ, поскольку этот показатель в значительной степени сопоставим у здоровых мужчин и страдающих ПЭ (207, 208). Более того, от IELT непосредственно зависит способность к осознанному контролю эякуляции, но отсутствует непосредственная связь между этим показателем и дистрессом, обусловленным нарушением эякуляции или удовлетворенностью

половым актом (231).

В ежедневной клинической практике достаточно, чтобы пациент самостоятельно определил свое интравагинальное латентное время эякуляции. IELT, измеренное самостоятельно, эквивалентно IELT, измеренному секундомером, и оба они позволяют точно определить статус ПЭ с 80% чувствительностью и 80% специфичностью (232). Специфичность можно повысить до 96% путем комбинирования показателя IELT с результатами оценки пациентом способности к контролю над эякуляцией и удовлетворенностью половым актом в баллах (от 0 — очень плохо, до 4 — очень хорошо), а также выраженности беспокойства и проблем в отношении с партнершей (от 0 — проблем нет, до 4 — проблемы выражены максимально). Однако при проведении клинических исследований необходимо измерять IELT секундомером.

### Анкеты для оценки ПЭ

Необходимость объективной оценки ПЭ привела к разработке ряда опросников, основанных на самостоятельной оценке пациентом своего состояния (230). Только два опросника позволяют выявить, имеется ли у пациента ПЭ или нет.

- Инструмент для диагностики преждевременной эякуляции (PEDT): опросник, включающий пять вопросов, разработанный на основании результатов анкетирования фокусных групп в США, Германии и Испании. Оцениваются способность к контролю, частота, минимальная стимуляция, обеспокоенность и проблемы во взаимоотношениях с партнершей (233, 234).
- Арабский индекс преждевременной эякуляции (AIPE): опросник, включающий семь вопросов, разработанный в Саудовской Аравии. Оцениваются половое влечение, степень эрекции, достаточная для совершения полового акта, время до эякуляции, способность к контролю над эякуляцией, удовлетворенность пациента и его партнерши, обеспокоенность и депрессия (235).

Эти инструменты являются значимым шагом на пути упрощения методологии изучения эффективности препаратов, применяемых для лечения ПЭ, не смотря на необходимость их дальнейшего утверждения в странах, представляющих различные культуры (236).

К другим опросникам, применяемым для оценки ПЭ и эффективности ее лечения относятся Профиль преждевременной эякуляции (PEP) (208), Индекс преждевременной эякуляции (IPE), (237) и Опросник мужского сексуального здоровья, касающийся нарушения эякуляции (MSHQ-EjD) (238). В настоящее время каждыйдневной клинической практике они могут применяться по желанию врача.

### Физикальное обследование и исследования

Физикальное обследование является частью базового обследования мужчин с ПЭ. Оно включает краткое обследование сосудистой, эндокринной и нервной систем с целью выявления заболеваний, могущих быть причиной ПЭ или других сексуальных дисфункций, таких как хронические заболевания, эндокринопатия, автономная нейропатия, болезнь Пейрони, уретрит или простатит. Необходимые методы лабораторного или физиологического тестирования должны определяться на основании результатов сбора анамнеза и физикального обследования и не являются рутинно рекомендуемыми (227).

Рекомендации	УД	КР
Диагностика и классификация ПЭ основывается на сборе медицинского и сексуального анамнеза. Она должна быть комплексной и включать определение	1a	A

интравагинального латентного времени эякуляции, способности к произвольному контролю над эякуляцией и проблем в межличностных отношениях с партнершей, вызванных нарушением эякуляции		
В клинической практике достаточно самостоятельного определения IELT пациентом. При проведении клинических исследований необходимо измерять IELT секундомером	2a	B
Результаты анкетирования, основанного на самостоятельной оценке пациентом своего состояния (PROs) могут в перспективе использоваться для выявления мужчин с ПЭ. Необходимы дополнительные исследования, прежде чем (PROs) можно будет рекомендовать для клинического использования	3	C
Для выявления заболеваний, являющихся причиной ПЭ или других сексуальных дисфункций, особенно ЭД, мужчинам с ПЭ на первом этапе необходимо провести физикальное обследование.	3	C
Рутинные лабораторные или нейрофизиологические тесты не рекомендуются. Они должны выполняться только по показаниям, на основании результатов сбора анамнеза и физикального обследования	3	C

### ЛЕЧЕНИЕ

Многим парам ПЭ доставляет мало проблем, или вообще не является проблемой. В таких случаях лечение должно ограничиваться психосексуальным консультированием. Перед началом лечения ПЭ или одновременно с ним необходимо проводить лечение эректильной дисфункции, мочеполовых инфекций (например, простатита) или других сексуальных дисфункций, а также нужно детально обсудить ожидания пациента.

Установлена эффективность ряда поведенческих методик лечения ПЭ и они показаны пациентам, не желающим прибегать к медикаментозной терапии. Для лечения пожизненной ПЭ поведенческие методики не рекомендуются в качестве терапии первой линии. Они требуют времени, поддержки со стороны партнерши и могут оказаться трудными для освоения. Кроме того, отдаленные результаты поведенческих методик лечения ПЭ не известны.

У пациентов с пожизненной ПЭ основой лечения является фармакотерапия. Поскольку ни один из препаратов, применяемых для лечения ПЭ, не был одобрен ни ЕМЕА, ни FDA, все медикаменты применяются по показаниям, не предусмотренным инструкцией. Стабильную эффективность при ПЭ демонстрируют лишь ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), применяемые систематически и местные анестетики, применяемые в режиме по требованию. Опять-таки отдаленные результаты фармакотерапии не известны.

Был выполнен научно-обоснованный анализ всех доступных методов лечения ПЭ. На рис. 3.4 представлен алгоритм лечения ПЭ с указанием уровней доказательности и класса рекомендаций.





Рис 3.4. Алгоритм лечения преждевременной эякуляции. ЭД — эректильная дисфункция; ПЭ — преждевременная эякуляция; СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Заимствовано у Lue и соавт. 2004 г. (287)

**ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ/ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ МЕТОДЫ**

Поведенческие методы в основном представлены программой «стоп–старт», разработанной Semans (239) и ее модификацией, техникой «сжатия», предложенной Masters и Johnson.

- При методе «стоп–старт» партнерша стимулирует половой член пациента пока у него не появится позыв к эякуляции. В этот момент пациент просит партнершу прекратить стимуляцию, ожидает пока пройдет позыв к эякуляции, после чего стимуляция возобновляется.
- Метод «сжатия» похож на вышеописанный, но при этом партнерша рукой сжимает головку полового члена перед возникновением эякуляции и продолжает сжимать ее пока не пройдет позыв к эякуляции.

В обоих случаях вышеуказанные манипуляции осуществляются трижды, после чего стимуляция продолжается до достижения оргазма. Поведенческие методы основаны на теории, что ПЭ возникает вследствие того, что мужчина не способен ощутить нарастающее возбуждение и распознать ощущение необратимости эякуляции. Повторные тренировки могут ослабить взаимосвязь «стимул–ответ» путем постепенной более интенсивной и длительной стимуляции пациента при одновременном сохранении интенсивности и длительности стимуляции на пороговом уровне, чуть ниже того, при котором эякуляция становится неизбежной. Существует ряд модификаций данной методики, что затрудняет их сравнение.

Многие молодые мужчины перед сексуальными отношениями с партнершей прибегают к мастурбации. После мастурбации чувствительность полового члена снижается, что сопровождается удлинением времени до возникновения эякуляции по истечении рефрактерного периода. Другой подход заключается в том, что мужчина учится распознавать ощущение нарастающего сексуального возбуждения и тому, как сохранять возбуждение на уровне, интенсивность которого не достаточна для запуска эякуляторного рефлекса. Эффективность этого метода сопоставима с таковой метода «старт–стоп» (240).

В целом, показатель эффективности данных методов в ближайшем периоде составил 50–60% (241, 242). Однако не существует контролируемых исследований, которые бы свидетельствовали в пользу эффективности поведенческих методов, в то время как результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования показали, что фармакотерапия (хлорпирамином, сертралином, пароксетином и силденафилом) позволяет в большей степени удлинить IELT по сравнению с поведенческими методиками (243). Более того, опыт клинического применения свидетельствует что улучшение, достигаемое посредством поведенческих методов, в основном сохраняется не долго (244, 245).

### **МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ**

Применение местных анестетиков с целью отсрочки эякуляции — это старейший метод фармакологического лечения ПЭ (246). Результаты ряда исследований (247, 248), свидетельствуют в пользу теории, согласно которой препараты местного действия, снижающие чувствительность головки полового члена, снижают ее таким образом, что отсрочивают эякуляцию, но при этом не снижают ощущения, возникающие во время эякуляции.

#### **Лидокаин-прилокаиновый крем**

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании лидокаин-прилокаиновый крем удлинял IELT с 1 мин в группе плацебо до 6,7 мин в группе лечения (249). Еще в одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании лидокаин-

прилокаиновый крем достоверно увеличивал IELT, измеренное секундомером с 1,49 до 8,45 мин. в то время как в группе плацебо различий выявлено не было (1,67–1,95 мин.) (250). Лидокаин-прилокаиновый крем (5%) наносится за 20–30 мин до полового акта. При длительной экспозиции местного анестетика (в течение 30–45 мин) эрекция может не возникнуть вследствие онемения полового члена, отмечаемого у значительного процента мужчин (249). Для того, чтобы избежать диффузии местного анестетика в стенку влагалища, приводящего к потере чувствительности партнерши, во время полового акта необходимо пользоваться презервативом. Альтернативно, презерватив можно снять перед половым актом и тщательно очистить половой член от остатков активного компонента препарата. Несмотря на отсутствие сообщений о серьезном побочном действии, местные анестетики противопоказаны при наличии у пациента или его партнерши аллергии на любой из компонентов препарата.

В исследовании 2-й фазы изучалась эффективность аэрозоля, содержащего 7,5 мг лидокаина и 2,5 мг прилокаина [эутектическая смесь для местного применения с целью лечения преждевременной эякуляции, TEMPE (251)] (252). Латентное время интравагинальной эякуляции увеличилось с исходной 1 мин. до 4,9 мин в группе TEMPE по сравнению с группой плацебо, в которой оно увеличилось с исходных 0,9 мин до 1,6 мин ( $p < 0,01$ ). Было высказано предположение, что лидокаин-прилокаин может проникнуть в головку полового члена в течение 5–10 мин., но при этом через интактную кератинизированную кожу он проникает не так легко, в результате чего чувствительность полового члена снижается в меньшей степени и ЭД не возникает (252, 253).

Наконец в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами эффективность лидокаин-прилокаинового крема оказалась сопоставима с эффективностью комбинации, содержащей силденафил (50 мг перед половым актом) и достоверно превосходила эффективность силденафила, применяемого в режиме монотерапии (254). Однако при этом не были представлены сведения об изменении IELT.

### **SS-крем**

SS-крем — это местный анестетик, изготавливаемый из экстрактов девяти трав. Он наносится на головку полового члена за 1 ч перед половым актом и смывается непосредственно перед ним. В зависимости от дозы SS-крем повышает вибрационный порог, а также удлиняет латентный период и повышает амплитуду вызванных соматосенсорных потенциалов, измеренных на уровне головки полового члена (255, 256). В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (257), применение 0,2 г SS-крема сопровождалось увеличением IELT с 1,37 мин. до 10,92 мин. в группе лечения по сравнению с 2,45 мин в группе плацебо. Удовлетворенность сексуальными отношениями улучшилась на 82% в группе лечения по сравнению с 20% в группе плацебо. Легкое жжение и боли в области полового члена отмечены 18,5% пациентами. Побочного действия со стороны сексуальной функции, партнерши или системных побочных эффектов выявлено не было.

### **СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА**

Эякуляция находится под контролем генерирующего центра, расположенного в спинном мозге (258, 259), а также нисходящих супраспинальных управляющих сигналов из ряда областей головного мозга. Также в контроле эякуляции определенную роль играет нейромедиатор 5-гидрокситриптамиин (5-НТ, серотонин). Задерживающее влияние 5-НТ на эякуляцию вероятно связано с центральной активацией (т.е. спинальной или супраспинальной) 5-НТ1В и 5-

HT2C рецепторов, в то время как стимуляция 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов провоцирует эякуляцию.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) применяются для лечения расстройств настроения, но могут отсрочить наступление эякуляции, и по этой причине широко применяются для лечения ПЭ по незарегистрированным показаниям. Также как и в случае с депрессией, при лечении ПЭ, прежде чем проявится эффект СИОЗС их необходимо принимать в течение 1–2 нед (260). Систематический прием СИОЗС сопровождается длительным увеличением расщепления серотонина в синапсах, что ведет к снижению чувствительности 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>1B</sub> рецепторов (261). Первые сообщения о возможности эффективного применения кломипрамина, наиболее мощного серотонинергического трициклического антидепрессанта, для лечения ПЭ появились в 1973 г. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина кардинальным образом изменили лечение ПЭ. Также они изменили наши представления о ПЭ, после того, как в 1970 г появилась первая публикация о пароксетине (263). В настоящее время, систематический прием СИОЗС является методом выбора в лечении ПЭ. К часто применяемым СИОЗС относятся циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин, каждый из которых характеризуется сходным механизмом действия.

Систематический обзор и метаанализ всех исследований по медикаментозному лечению показал, что, несмотря на наличие методологических ограничений большинства исследований, все еще остается ряд хорошо спланированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, результаты которых свидетельствуют о терапевтической эффективности ежедневного приема СИОЗС при ПЭ (264). Результаты открытых исследований, а также исследований проводившихся с использованием субъективных сообщений или опросников свидетельствовали о большей вариабельности задержки эякуляции по сравнению с результатами двойных слепых исследований, в которых задержку эякуляции оценивали проспективно с помощью секундомера.

Согласно данному метаанализу, ожидалось, что СИОЗС увеличат геометрическое среднее значение IELT в 2,6–13,2 раза. Установлено что пароксетин более эффективен по сравнению с флуоксетином, кломипрамином и сертралином. Сертралин превосходил по эффективности флуоксетин, в то время как эффективность кломипрамина достоверно не отличалась от эффективности флуоксетина и сертралина. Пароксетин изучали в дозах 20–40 мг, сертралин 25–200 мг, флуоксетин 10–60 мг и кломипрамин 25–50 мг; достоверной связи между выраженностью ответа и дозой этих препаратов выявлено не было. Имеются ограниченные сведения, что циталопрам может быть менее эффективен по сравнению с другими СИОЗС, в то время как флувоксамин может вообще быть не эффективным (265, 266).

Задержка эякуляции может появиться через несколько дней после начала приема препарата, но становится более выраженной через 1–2 нед, поскольку для уменьшения чувствительности рецепторов требуется время. Несмотря на то, что препарат может оставаться эффективным в течение нескольких лет, тахифилаксия (снижение эффективности препарата на фоне длительного приема) может развиваться через 6–12 мес (262).

К частым побочным эффектам СИОЗС относятся утомляемость, сонливость, зевота, тошнота, рвота, сухость во рту, диарея и потливость; обычно они слабо выражены и постепенно, через 2–3 недели, проходят (262). Также отмечены снижение либидо, аноргазмия, анэякуляция и ЭД.

В одном контролируемом исследовании, показана эффективность приема

кломипрамина (но не пароксетина) в режиме по требованию, за 3–5 ч до полового акта, хотя увеличение IELT оказалось менее выраженным по сравнению с систематическим ежедневным приемом этого же препарата (267). Однако прием препарата в режиме по требованию можно сочетать с первоначальным пробным ежедневным его приемом или с систематическим ежедневным приемом препарата в более низких дозах, что будет способствовать уменьшению выраженности побочного действия (268, 269).

### **Дапоксетин**

Дапоксетин — это мощный СИОЗС, разработанный с целью лечения ПЭ в режиме по требованию. Препарат быстро всасывается, с  $T_{\max}$  1,5 ч и коротким периодом полувыведения, препятствующим его аккумуляции.

Опубликован интегрированный анализ двух двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (1958 пациентов) дапоксетина (270). Дапоксетин в дозе 30 и 60 мг назначался за 1–3 ч до полового акта. Латентное время интравагинальной эякуляции возросло с исходного значения в 0,9 мин до 1,75 мин, 2,78 мин и 3,32 мин соответственно в группе плацебо, 30 мг дапоксетина и 60 мг дапоксетина. Улучшенный контроль над эякуляцией зарегистрирован у 51% и 58% пациентов в группе лечения 30 мг и 60 мг препарата. В обеих дозах дапоксетин был эффективен начиная с приема первой дозы. Распространенными нежелательными явлениями, наблюдавшимися при приеме 30 мг и 60 мг, были соответственно тошнота (8,7% и 20,1% случаев), диарея (3,9% и 6,8%), головная боль (5,9% и 6,8%) и головокружение (3,0% и 6,2%).

При субанализе этих 2 исследований (271) выявлено, что 32% мужчин сообщили об улучшении контроля над эякуляцией и увеличении удовлетворенностью сексуальными отношениями на две и более категории (по 5-балльной шкале с вариантам оценки от «очень плохо» до «очень хорошо»). Более 95% этих мужчин оценили общее впечатление об изменении ПЭ как «слегка лучше», «лучше» или «намного лучше» (по 7-балльной шкале с вариантами оценки от «намного хуже» до «намного лучше») в то время как 67,1% отметили, что им стало «лучше» или «намного лучше». Также у них отмечено более выраженное улучшение показателя IELT по сравнению с мужчинами, у которых контроль над эякуляцией улучшился менее чем на две категории со средним изменением (СО) по сравнению с исходным значением в 3,7 (242,241) вместо 0,77 (239,246) мин соответственно. Количественное соотношение мужчин у которых контроль над эякуляцией увеличился на две и более категории на фоне приема 30 мг и 60 мг дапоксетина составил соответственно 36,3% и 44,5% (по сравнению с 15% в группе плацебо).

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 2 фазы с параллельными группами с участием 1162 мужчин, проводившемся в 22 странах (272) в среднем IELT увеличилось с исходных 0,9 мин (во всех группах) до 1,9 мин, 3,2 мин и 3,5 мин к концу исследования в группе плацебо, 30 мг и 60 мг дапоксетина соответственно. Среднее геометрическое IELT увеличилось с исходных 0,7 мин соответственно до 1,1 мин, 1,8 мин и 2,3 мин в конце исследования. В группе дапоксетина по сравнению с плацебо все показатели профиля преждевременной эякуляции и IELT достоверно улучшились к 12 и 24 нед ( $p < 0,001$  для всех результатов). Наиболее распространенным побочным действием дапоксетина являются тошнота, головокружение, диарея и головная боль. Побочное действие было причиной отмены препарата у 1,3%, 3,9% и 8,2% пациентов в группе плацебо и 30 и 60 мг дапоксетина соответственно. Наконец в рандомизированном двойном слепом

плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы (1238 мужчин в США и Канаде) дапоксетин снизил выраженность стресса и межличностных проблем, связанных с ПЭ (273).

Дапоксетин был одобрен (декабрь 2008 г.) для лечения ПЭ в режиме по требованию в семи Европейских странах (Швеции, Австрии, Финляндии, Германии, Испании, Италии и Португалии). В настоящее время этот препарат является первым и единственным одобренным для применения по таким показаниям.

### **ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЕСТЕРАЗЫ 5-ГО ТИПА**

Результаты ряда исследований свидетельствуют о терапевтической роли ингибиторов ФДЭ-5 при ПЭ. Они могут снизить выраженность тревоги за счет улучшения эрекции и могут снизить эректильный порог до нижнего уровня возбуждения таким образом, что эякуляция возникает при более выраженном возбуждении. Однако многие механизмы их действия при ПЭ остаются спорными (271, 274–276).

Имеется только одно хорошо спланированное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором силденафил сравнивался с плацебо (277). Несмотря на то, что при применении силденафила показатель IELT улучшался незначительно, наблюдалось повышение уверенности, чувство контроля над эякуляцией и в целом удовлетворенность сексуальными отношениями, снижение беспокойства и рефрактерного времени, необходимого для возникновения повторной эрекции после эякуляции.

Еще в одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании лидокаин-прилокаин характеризовался эффективностью, сопоставимой с силденафилом (50 мг перед половым актом), в то время как эффективность силденафила была сопоставима с плацебо (данные о IELT не предоставлялись) (254). В отличие от этих результатов в рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами силденафил улучшал показатели IELT и удовлетворенность сексуальными отношениями, а также снижал общее беспокойство по сравнению с рядом СИОЗС и методами «сжатия, стоп–старт». По сравнению с исходным значением IELT, равным 1 мин, IELT улучшилось до 15 мин при приеме силденафила, 4 мин при приеме кломипрамина, 3 мин при приеме сертралина, 4 мин при приеме пароксетина и 3 мин при применении методик «сжатия, стоп–старт» (243).

Наконец в ряде открытых исследований было показано, что силденафил в комбинации с СИОЗС является более эффективным по сравнению с монотерапией СИОЗС. Силденафил в комбинации с пароксетином достоверно улучшал показатель IELT и удовлетворенность сексуальными отношениями по сравнению с пароксетином, применяемым в режиме монотерапии (278). Силденафил в комбинации с сертралином достоверно улучшал показатели IELT и удовлетворенность сексуальными отношениями по сравнению с сертралином, применяемым в режиме монотерапии (279). Силденафил в комбинации с пароксетином и психологическим, поведенческим консультированием достоверно улучшал показатели IELT и удовлетворенность сексуальными отношениями в тех случаях, когда другие методы лечения оказывались не эффективными (280). Наконец, силденафил в комбинации с поведенческой терапией достоверно улучшал показатели IELT и удовлетворенность сексуальными отношениями по сравнению с одной лишь поведенческой терапией (281).

Имеются ограниченные данные касательно эффективности других ингибиторов ФДЭ-5 при ПЭ (тадалафил и варденафил) (275, 276). В целом роль

ингибиторов ФДЭ-5 при ПЭ у пациентов, не страдающих ЭД, не установлена. Имеются лишь минимальные данные, полученные в ходе двойных слепых плацебо-контролируемых исследований.

### ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ

При ПЭ блокада адренергических рецепторов направлена на снижение симпатического тонуса нерва семенного канала и таким образом способствует задержке эякуляции (282). Трамадол — анальгетик центрального действия, обладающий свойствами активаторов опиоидных рецепторов и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина.

Результаты исследований позволяют предположить, что антагонисты  $\alpha_1$ -адренорецепторов, теразозин, алфузозин (283, 284) и трамадол (285, 286) могут быть эффективными при ПЭ. Однако для того, чтобы полностью понять их роль необходимо проведение дополнительных исследований. В настоящее время они не рекомендованы для применения в клинической практике (287).

Рекомендации	УД	КР
Перед началом лечения ПЭ необходимо провести лечение эректильной дисфункции, других сексуальных дисфункций или мочеполовых инфекций (например, простатита)	2a	B
Установлена эффективность ряда поведенческих методик лечения ПЭ. Однако они требуют времени, поддержки со стороны партнерши и могут оказаться трудными для освоения	3	C
У пациентов с пожизненной ПЭ основой лечения является фармакотерапия	1a	A
При ПЭ препаратами первой линии медикаментозной терапии являются СИОЗС, назначаемые по незарегистрированным показаниям. Фармакокинетический профиль СИОЗС не изменяется при их применении в режиме по требованию	1a	A
Дапоксетин, СИОЗС короткого действия, был одобрен для лечения ПЭ в режиме по требованию в семи Европейских странах	1a	A
Местные анестетики являются эффективной альтернативой СИОЗС (назначаются по незарегистрированным показаниям)	1b	A
Пациентам с ПЭ может быть назначено пробное лечение ингибиторами ФДЭ-5	2b	C
После прекращения лечения вероятен рецидив ПЭ	1b	A
Поведенческая терапия может усилить эффективность фармакотерапии и способствовать профилактике рецидива	3	C

ЭД = эректильная дисфункция; ПЭ = преждевременная эякуляция; СИОЗС = селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

### ВЫВОДЫ

Современные методы лечения ЭД значительно изменились после появления повсеместной возможности применения ингибиторов ФДЭ-5 для приема внутрь — силденафила, тадалафила, варденафила. Эти препараты отличаются высокой эффективностью и безопасностью, даже в группах пациентов с трудом поддающихся лечению, например при сахарном диабете или после РПЭ. Следует стимулировать пациентов к испытанию всех трех ингибиторов ФДЭ-5. Пациенты должны самостоятельно оценить, какое из веществ более эффективно с учетом влияния других факторов, например, времени начала лечения, продолжительности приема, окна возможности применения, влияния побочных эффектов, возникающих именно у них.

Варианты лечения при неэффективности препаратов, принимаемых внутрь, или при наличии противопоказаний к этим препаратам, включают интракавернозные инъекции, интрауретральное введение алпростадилла, вакуумные сжимающие устройства, имплантацию протеза полового члена.

Очень важно, чтобы врач предупредил пациента, что сексуальные отношения — это тяжелая физическая активность, повышающая частоту

сердечных сокращений, а также нагрузку на сердце. Перед началом лечения ЭД врачи должны оценить степень тренированности сердечно-сосудистой системы пациентов.

Любой из методов фармакологической терапии слабой эрекции будет успешным лишь при определенной степени целостности механизмов возникновения эрекции полового члена. В настоящее время проводятся дополнительные исследования отдельных веществ и синергического действия существующих препаратов. Идеальная фармакологическая терапия слабой эрекции должна обладать следующими характеристиками: достаточной эффективностью, легкостью применения, отсутствием токсичности и побочного действия, быстрым началом действия и длительным его сохранением.

ПЭ — это еще одна широко распространенная сексуальная дисфункция у мужчин с частотой распространения 20–30%. В настоящее время используются 4 основных определения ПЭ, а также наиболее распространенные типы ее классификации, в том числе «пожизненная» (первичная) и «приобретенная» (вторичная).

В повседневной клинической практике диагностика ПЭ основывается на сборе медицинского и сексуального анамнеза, определении интравагинального латентного времени эякуляции, способности к произвольному контролю над эякуляцией, оценке степени выраженности стресса и проблем в межличностных отношениях с партнершей, вызванных нарушением эякуляции. Физикальное обследование и лабораторное тестирование могут потребоваться только у отдельных пациентов.

Основным методом лечения пожизненной ПЭ является фармакотерапия, в том числе ежедневное применение СИОЗС и местных анальгетиков. Поведенческая терапия может быть эффективной как в варианте монотерапии, так и в сочетании с фармакотерапией, но поведенческие техники могут быть сложными в исполнении. В каждом случае вероятен рецидив после прекращения лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lue TF, Tanagho EA. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J Urol* 1987 May; 137(5):829–36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3553617>
2. Gratzke C, Angulo J, Chitale K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, Simonsen U, Uckert S, Wespes E, Andersson KE, Lue TF, Stief CG. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010 Jan; 7(1 Pt 2):445–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092448>
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994 Jan; 151(1):54–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254833>
4. Jackson G, Boon N, Eardley I, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract.* 2010 Jun; 64(7):848–57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20584218>
5. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: Meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011 Sep 20; 58(13):1378–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21920268>
6. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011 Nov 14; 171(20):1797–803. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911624>
7. Guo W, Liao C, Zou Y, Li F, Li T, Zhou Q, Cao Y, Mao X. Erectile dysfunction and risk of



- clinical cardiovascular events: A meta-analysis of seven cohort studies. *J Sex Med* 2010 Aug; 7(8):2805–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20367771>
8. Batty GD, Li Q, Czernichow S, Neal B, et al. Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: Prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010 Nov 30; 56(23):1908–  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109113>
  9. Lee JC, Bénard F, Carrier S, et al. Do men with mild erectile dysfunction have the same risk factors as the general erectile dysfunction clinical trial population? *BJU Int* 2011 Mar; 107(6):956–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950304>
  10. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. *Eur Urol*. 2012 Aug; 62(2):261–72.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575909>
  11. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol* 2012 Aug; 62(2):273–86.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575910>
  12. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012 Sep; 62(3):418–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749850>
  13. Hatzimouratidis K, Burnett AL, Hatzichristou D, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. *Eur Urol* 2009, 55:334–347.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18986755>
  14. Magheli A, Burnett AL. Erectile dysfunction following prostatectomy: prevention and treatment. *Nat Rev Urol* 2009 Aug; 6(8):415–27.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19657376>
  15. Ferronha F, Barros F, Vaz Santos V, et al. Is there any evidence of superiority between retropubic, laparoscopic or robot-assisted radical prostatectomy? *International Braz J Urol* 2011 March- April; 37(2):146–60.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21557832>
  16. Barry MJ, Gallagher PM, Skinner JS, et al. Adverse effects of robotic-assisted laparoscopic versus open retropubic radical prostatectomy among a nationwide random sample of medicare-age men. *J Clin Oncol* 2012 Feb 10; 30(5):513–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215756>
  17. Vickers A, Savage C, Bianco F, et al. Cancer control and functional outcomes after radical prostatectomy as markers of surgical quality: analysis of heterogeneity between surgeons at a single cancer center. *Eur Urol* 2011 Mar; 59(3):317–22.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095055>
  18. Mulhall JP, Slovick R, Hotaling J, et al. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function. *J Urol* 2002 Mar; 167(3):1371–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832735>
  19. Secin FP, Touijer K, Mulhall J, et al. Anatomy and preservation of accessory pudendal arteries in laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007 May; 51(5):1229–35.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16989942>
  20. van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review. *Radiother Oncol* 2007 Aug; 84(2):107–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707936>
  21. Stember DS, Mulhall JP. The concept of erectile function preservation (penile rehabilitation) in the patient after brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 2012 Mar-

- Apr; 11(2):87–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330103>
22. Cordeiro ER, Cathelineau X, Thuroff S, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Nov; 110(9):1228–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672199>
23. Williams SB, Lei Y, Nguyen PL, et al. Comparative effectiveness of cryotherapy vs brachytherapy for localised prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Jul; 110(2 Pt 2): E92–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22192688>
24. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al; Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol* 2002 Feb; 167(2 Pt 2):1197–203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905901>
25. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, et al; Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. *Urology* 2003 Apr; 61(4 Suppl 1):8–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12657355>
26. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002 Oct; 168(4 Pt 1):1332–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352386>
27. Wespes E, Schulman C. Venous impotence: pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Urol* 1993 May; 149(5 Pt 2):1238–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479008>
28. Rao DS, Donatucci CF. Vasculogenic impotence. Arterial and venous surgery. *Urol Clin North Am* 2001 May; 28(2):309–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402583>
29. Davis-Joseph B, Tiefer L, Melman A. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology* 1995 Mar; 45(3):498–502. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7879338>
30. Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Bekas M, et al. Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction. *J Urol* 2002 Aug; 168(2):615–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131320>
31. Lewis RW. Epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001 May; 28(2):209–16, vii. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402575>
32. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997 Jun; 49(6):822–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187685>
33. Mulhall JP, Goldstein I, Bushmakin AG, et al. Validation of the erection hardness score. *J Sex Med* 2007 Nov; 4(6):1626–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888069>
34. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, et al. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997 Jul; 12(7):439–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9229283>
35. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Nov; 91(11):4335–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16926258>
36. O'Connor Db, Lee DM, Corona G, et al. The relationship between sex hormones and sexual function in middle-age and older European men. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Oct; 96(10): E1577–87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849522>
37. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011 Jan; 59(1):61–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21056534>

38. Morales A, Heaton JP. Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. *Urol Clin North Am* 2001 May; 28(2):279–88.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402581>
39. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2004 Jul; 1(1):6–23.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422979>
40. Ghanem HM, Salonia A, Martin-Morales A. SOP: Physical Examination and Laboratory Testing for Men with Erectile Dysfunction. *J Sex Med.* 2012 Apr 23. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22524416>
41. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, et al. Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Endocrine* 2011 Oct; 40(2):273–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21861245>
42. Batty GD, Li Q, Czernichow S, et al. Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010 Nov 30; 56(23):1908–13.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109113>
43. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011 Sep 20; 58(13):1378–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21920268>
44. Kostis J, Jackson G, Rosen R, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005 Jul; 96(2):313–21.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16018863>
45. Nehra A, Jackson G, Miner M, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2012 Aug; 87(8): 766–78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22862865>
46. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E, et al. Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. *J Urol* 1998 Jun; 159(6):1921–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598488>
47. Meuleman EJ, Diemont WL. Investigation of erectile dysfunction. Diagnostic testing for vascular factors in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995 Nov; 22(4):803–19.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7483130>
48. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, et al. Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test. *Eur Urol* 1999; 36(1):60–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10364657>
49. Wespes E, Schulman C. Venous impotence: pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Urol* 1993 May; 149(5 Pt 2):1238–45.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479008>
50. Rosen RC, Leiblum SR, Spector IP. Psychologically based treatment for male erectile disorder: a cognitive-interpersonal model. *J Sex Marital Ther* 1994 Summer; 20(2):67–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8035472>
51. Hatzichristou D, Rosen RC, Broderick G, et al. Clinical evaluation and management strategy for sexual dysfunction in men and women. *J Sex Med* 2004 Jul; 1(1):49–57.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422983>
52. Hatzichristou D, Rosen RC, Broderick G, et al. Clinical evaluation and management strategy for sexual dysfunction in men and women. *J Sex Med* 2004 Jun; 1(1):49–57.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422983>
53. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, et al. Prevention and management of postprostatec-

- tomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol* 2012 Aug; 62(2):273–86  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575910>
54. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nervesparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol* 1997 Oct; 158(4):1408–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302132>
55. Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, et al. The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity. *BJU Int* 2007 Dec; 100(6):1317–21.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850385>
56. Raina R, Agarwal A, Ausmundson S, et al. Early use of vacuum constriction device following radical prostatectomy facilitates early sexual activity and potentially earlier return of erectile function. *Int J Impot Res* 2006 Jan-Feb; 18(1):77–81.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107868>
57. Lane BR, Abouassaly R, Angermeier KW, et al. Three-piece inflatable penile prostheses can be safely implanted after radical prostatectomy through a transverse scrotal incision. *Urology* 2007 Sep; 70(30):539–42.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17686509>
58. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012 Sep; 62(3):418–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749850>
59. Ayyathurai R, Manoharan M, Nieder AM, et al. Factors affecting erectile function after radical retropubic prostatectomy: results from 1620 consecutive patients. *BJU Int* 2008 Apr; 101(7):833–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18190627>
60. Hollenbeck BK, Dunn RL, Wei JT, et al. Determinants of long-term sexual health outcome after radical prostatectomy measured by a validated instrument. *J Urol* 2003 Apr; 169(4):1453–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629382>
61. Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2004 Feb; 171(2 Pt 4):771–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713808>
62. Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, et al, Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res* 2008 Sep– Oct; 20(5):479–86.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650827>
63. Bannowsky A, Schulze H, van der Horst C, et al. Recovery of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: improvement with nightly low-dose sildenafil. *BJU Int* 2008 May; 101(10): 1279–83.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284406>
64. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, et al. Efficacy and factors associated with successful outcome of sildenafil citrate use for erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology* 2004 May; 63(5): 960–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134989>
65. McCullough AR, Levine LA, Padma-Nathan H. Return of nocturnal erections and erectile function after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy in men treated nightly with sildenafil citrate: subanalysis of a longitudinal randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Sex Med* 2008 Feb; 5(2):476–84.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086170>
66. Montorsi F, Brock G, Lee J, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008 Oct; 54(4): 924–31.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640769>
67. McCullough AR, Hellstrom WG, Wang R, et al. Recovery of erectile function after nerve sparing radical prostatectomy and penile rehabilitation with nightly intraurethral alprostadil versus sildenafil citrate. *J Urol* 2010 Jun; 183(6):2451–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20403617>
68. Mulhall JP, Bella AJ, Briganti A, et al. Erectile function rehabilitation in the radical prostatectomy patient. *J Sex Med.* 2010 Apr; 7(4 Pt 2):1687–98.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20388165>
69. Pace G, Del Rosso A, Vicentini C. Penile rehabilitation therapy following radical prostatectomy. *Disabil Rehabil.* 2010; 32(14):1204–8  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20156044>
70. Montague DK. Penile prosthesis implantation for end-stage erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Rev Urol* 2005; 7(Suppl 2): S51–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985898>
71. Greenstein A, Mabjeesh NJ, Sofer M, et al. Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed? *J Urol* 2005 Feb; 173(2):530–2.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643239>
72. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008 Feb 6; 100(3):170–83.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18230794>
73. Morgentaler A. Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations. *J Urol* 2013, Jan; 189(1 Suppl): S26–33.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234627>
74. Morales A, Heaton JP. Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. *Urol Clin North Am* 2001 May; 28(2):279–88.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402581>
75. Rao DS, Donatucci CF. Vasculogenic impotence. Arterial and venous surgery. *Urol Clin North Am* 2001 May; 28(2):309–19.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402583>
76. Wespes E, Wildschutz T, Roumeguere T, et al. The place of surgery for vascular impotence in the third millennium. *J Urol* 2003 Oct; 170(4 Pt 1):1284–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501742>
77. Rosen RC. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. *Urol Clin North Am* 2001 May; 28(2):269–78.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402580>
78. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000 Jun; 342(24):1802–13.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10853004>
79. Moncada I, Jara J, Subirá D, et al. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol* 2004 Sep; 46(3):357–60; discussion 360–1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306108>
80. Langtry HD, Markham A. Sildenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 1999 Jun; 57(6): 967–89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10400408>
81. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al; Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol* 2002 Feb; 167(2 Pt 2):1197–203.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905901>
82. Stuckey BG, Jadzinsky MN, Murphy LJ, et al. Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003 Feb; 26(2): 279–84.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12547849>

83. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, et al. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003 Jul; 62(1): 121–5; discussion 125–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837435>
84. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002 Oct; 168(4 Pt 1):1332–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352386>
85. Montorsi F, Verheyden B, Meuleman E, et al. Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Eur Urol* 2004 Mar; 45(3):339–44; discussion 344–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036680>
86. Sáenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, et al. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002 Dec; 25(12):2159–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453954>
87. Fonseca V, Seftel A, Denne J, et al. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials. *Diabetologia* 2004 Nov; 47(11):1914–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15599697>
88. Bischoff E, Schneider K. A conscious-rabbit model to study vardenafil hydrochloride and other agents that influence penile erection. *Int J Impot Res* 2001 Aug; 13(4):230–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11494080>
89. Keating GM, Scott LJ. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 2003; 63(23): 2673–703. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14636086>
90. Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, et al. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. *Int J Impot Res* 2001 Aug; 13(4):192–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11494074>
91. Potempa AJ, Ulbrich E, Bernard I, et al. Efficacy of vardenafil in men with erectile dysfunction: a flexible-dose community practice study. *Eur Urol* 2004 Jul; 46(1):73–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183550>
92. Goldstein I, Young JM, Fischer J, et al; Vardenafil Diabetes Study Group. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicentre double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003 Mar; 26(3):777–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610037>
93. Heinig R, Weimann B, Dietrich H, et al. Pharmacokinetics of a new orodispersible tablet formulation of vardenafil: results of three clinical trials. *Clin Drug Investig* 2011; 31(1):27–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20925442>
94. Debruyne FM, Gittelman M, Sperling H, et al. Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations. *J Sex Med* 2011 Oct; 8(10):2912–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883954>
95. Sperling H, Gittelman M, Norenberg C, et al. Efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction in elderly men and those with underlying conditions: an integrated analysis of two pivotal trials. *J Sex Med* 2011 Jan; 8(1):261–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20807322>
96. Gittelman M, McMahon CG, Rodríguez-Rivera JA, et al. The POTENT II randomised trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 2010 Apr; 64(5):594–603. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456213>
97. Sperling H, Debruyne F, Boermans A, et al. The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010 Apr; 7(4 Pt 1):1497–507.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233275>
98. Ahn GJ, Yu JY, Choi SM, et al. Chronic administration of phosphodiesterase 5 inhibitor improves erectile and endothelial function in a rat model of diabetes. *Int J Androl* 2005 Oct; 28(5):260–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16128985>
  99. Kovanecz I, Rambhatia A, Ferrini MG, et al. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int* 2008 Jan; 101(2): 203–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888043>
  100. Ferrini MG, Davila HH, Kovanecz I, et al. Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *Urology* 2006 Aug; 68(2): 429–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904479>
  101. Vignozzi L, Filippi S, Morelli A, et al. Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat. *J Sex Med* 2006 May; 3(3):419–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681467>
  102. Ferrini MG, Kovanecz I, Sanchez S, et al. Long-term continuous treatment with sildenafil ameliorates aging-related erectile dysfunction and the underlying corporal fibrosis in the rat. *Biol Reprod* 2007 May; 76(5):915–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287493>
  103. Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, et al. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxation in rats: lack of tachyphylaxis. *Eur Urol* 2005 Jan; 47(1):87–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15582254>
  104. McMahon C. Comparison of efficacy, safety and tolerability of on-demand tadalafil and daily dosed tadalafil for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005 May; 2(3):415–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422874>
  105. Porst H, Giuliano F, Glina S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5mg and 10mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2006 Aug; 50(2):351–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766116>
  106. Rajfer J, Aliotta PJ, Steidle CP, et al. Tadalafil dosed once a day in men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in the US. *Int J Impot Res* 2006; 19(1):95–103. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16871272>
  107. Porst H, Rajfer J, Casabé A, et al. Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2008 Sep; 5(9):2160–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18557812>
  108. Zumbé J, Porst H, Sommer F, et al. Comparable efficacy of once-daily versus on-demand vardenafil in men with mild-to-moderate erectile dysfunction: findings of the RESTORE study. *Eur Urol* 2008 Jul; 54(1):204–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18395326>
  109. Rosano GM, Aversa A, Vitale C, et al. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. *Eur Urol* 2005 Feb; 47(2):214–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661417>
  110. Aversa A, Greco E, Bruzziches R, et al. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. *Int J Impot Res* 2007 Mar-Apr; 19(2):200–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943794>
  111. Aversa A, Vitale C, Volterrani M, et al. Chronic administration of Sildenafil improves markers of endothelial function in men with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008 Jan; 25(1):37–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199130>
  112. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabet Med* 2008 Feb; 25(2):138–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18290855>
  113. Kloner RA. Novel phosphodiesterase type 5 inhibitors: assessing hemodynamic effects

- and safety parameters. *Clin Cardiol* 2004 Apr; 27(4 Suppl 1): 120–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15115192>
114. Thadani U, Smith W, Nash S, et al. The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002 Dec; 40(11):2006–12.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475462>
115. Auerbach SM, Gittelman M, Mazzu A, et al. Simultaneous administration of vardenafil and tamsulosin does not induce clinically significant hypotension in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004 Nov; 64(5):998–1003; discussion 1003–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533493>
116. Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, et al. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol* 2004 Nov; 172(5 Pt 1):1935–40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540759>
117. Nichols DJ, Muirhead GJ, Harness JA. Pharmacokinetics of sildenafil citrate after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53(Suppl 1): 5S–12S.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11879254>
118. Forgue ST, Patterson BE, Bedding AW, et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006 Mar; 61(3):280–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16487221>
119. Padma-Nathan H, Stecher VJ, Sweeney M, et al. Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2003 Sep; 62(3):400–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946731>
120. Rosen RC, Padma-Nathan H, Shabsigh R, et al. Determining the earliest time within 30 minutes to erectogenic effect after tadalafil 10 and 20 mg: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, at-home study. *J Sex Med* 2004 Sep; 1(2): 193–200.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422974>
121. Montorsi F, Padma-Nathan H, Buvat J, et al; Vardenafil Study Group. Earliest time to onset of action leading to successful intercourse with vardenafil determined in an at-home setting: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med* 2004 Sep; 1(2):168–78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422971>
122. Rajagopalan P, Mazzu A, Xia C, et al. Effect of high-fat breakfast and moderate-fat evening meal on the pharmacokinetics of vardenafil, an oral phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2003 Mar; 43(3):260–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12638394>
123. McCullough AR, Barada JH, Fawzy A, et al. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. *Urology* 2002 Sep; 60(2 Suppl 2):28–38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12414331>
124. Hatzimouratidis K, Moysidis K, Bekos A, et al. Treatment strategy for ‘non-responders’ to tadalafil and vardenafil: a real-life study. *Eur Urol* 2006 Jul; 50(1):126–32.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16564127>
125. Greco EA, Spera G, Aversa A. Combining testosterone and PDE5 inhibitors in erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. *Eur Urol* 2006, Nov; 50(5):940–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979814>
126. Carson CC, Hatzichristou DG, Carrier S, et al; Patient Response with Vardenafil in Sildenafil Non- Responders (PROVEN) Study Group. Erectile response with vardenafil in sildenafil nonresponders: a multicentre, double-blind, 12-week, flexible-dose, placebo-controlled erectile dysfunction clinical trial. *BJU Int* 2004 Dec; 94(9):1301–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610110>



127. Eardley I, Montorsi F, Jackson G, et al. Factors associated with preference for sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: post hoc analysis of data from a multicentre, randomized, open-label, crossover study. *BJU Int* 2007 Jul; 100(1):122–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552960>
128. Levine LA, Dimitriou RJ. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001 May; 28(2):335–41, ix-x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402585>
129. Cookson MS, Nadig PW. Long-term results with vacuum constriction device. *J Urol* 1993 Feb; 149(2): 290–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8426404>
130. Lewis RW, Witherington R. External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results. *World J Urol* 1997; 15(1):78–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9066099>
131. Vardi Y, Appel B, Jacob G, et al. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol*. 2010 Aug; 58(2):243–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451317>
132. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, Gruenwald I. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. *J Urol*. 2012 May; 187(5):1769–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425129>
133. Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy--a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *J Sex Med*. 2012 Jan; 9(1):259–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22008059>
134. Qiu X, Lin G, Xin Z, et al. Effects of Low-Energy Shockwave Therapy on the Erectile Function and Tissue of a Diabetic Rat Model. *J Sex Med*. 2012 Dec 17. doi: 10.1111/jsm.12024. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253086>
135. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, et al. Intracavernous alprostadil alfadex (EDEX/VIRIDAL) is effective and safe in patients with erectile dysfunction after failing sildenafil (Viagra). *Urology* 2000 Apr; 55(4):477–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10736486>
136. Coombs PG, Heck M, Guhring P, Narus J, Mulhall JP. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJU Int* 2012 Dec; 110(11):1787–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564343>
137. Leungwattanakij S, Flynn V Jr, Hellstrom WJ. Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001 May; 28(2):343–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402586>
138. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N Engl J Med* 1996 Apr; 334(14):873–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8596569>
139. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol* 1996 Mar; 155(3):802–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583582>
140. Heaton JP, Lording D, Liu SN, et al. Intracavernosal alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. *Int J Impot Res* 2001 Dec; 13(6):317–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11918246>
141. Lakin MM, Montague DK, VanderBrug Medendorp S, et al. Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *J Urol* 1990 Jun; 143(6):1138–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342174>

142. Kattan S. Double-blind randomized crossover study comparing intracorporeal prostaglandin E1 with combination of prostaglandin E1 and lidocaine in the treatment of organic impotence. *Urology* 1995 Jun; 45(6):1032–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7771004>
143. Moriel EZ, Rajfer J. Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction. *J Urol* 1993 May; 149(5 Pt 2):1299–300.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8386779>
144. Flynn RJ, Williams G. Long-term follow-up of patients with erectile dysfunction commenced on self injection with intracavernosal papaverine with or without phentolamine. *Br J Urol* 1996 Oct; 78(4): 628–31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944522>
145. Sundaram CP, Thomas W, Pryor LE, et al. Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. *Urology* 1997 Jun; 49(6):932–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187703>
146. Gupta R, Kirschen J, Barrow RC 2nd, et al. Predictors of success and risk factors for attrition in the use of intracavernous injection. *J Urol* 1997 May; 157(5):1681–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112505>
147. Vardi Y, Sprecher E, Gruenwald I. Logistic regression and survival analysis of 450 impotent patients treated with injection therapy: long-term dropout parameters. *J Urol* 2000 Feb; 163(2):467–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647656>
148. Montorsi F, Althof SE, Sweeney M, et al. Treatment satisfaction in patients with erectile dysfunction switching from prostaglandin E(1) intracavernosal injection therapy to oral sildenafil citrate. *Int J Impot Res* 2003 Dec; 15(6):444–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14671665>
149. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, et al. Long-term intracavernous therapy responders can potentially switch to sildenafil citrate after radical prostatectomy. *Urology* 2004 Mar; 63(3):532–7; discussion 538. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028452>
150. Hatzichristou DG, Apostolidis A, Tzortzis V, et al. Sildenafil versus intracavernous injection therapy: efficacy and preference in patients on intracavernous injection for more than 1 year. *J Urol* 2000 Oct; 164(4):1197–200.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992365>
151. Buvat J, Lemaire A, Ratajczyk J. Acceptance, efficacy and preference of sildenafil in patients on long term auto-intracavernosal therapy: a study with follow-up at one year. *Int J Impot Res* 2002 Dec; 14(6): 483–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12494282>
152. Mulhall JP, Daller M, Traish AM, et al. Intracavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy. *J Urol* 1997 Nov; 158(5):1752–8; discussion 1758–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334594>
153. Buvat J, Costa P, Morlier D, et al. Double-blind multicentre study comparing alprostadil alphacyclodextrin with moxisylyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction. *J Urol* 1998 Jan; 159(1):116–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400450>
154. Bechara A, Casabé A, Chélic G, et al. Comparative study of papaverine plus phentolamine versus prostaglandin E1 in erectile dysfunction. *J Urol* 1997 Jun; 157(6):2132–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146599>
155. Bennett AH, Carpenter AJ, Barada JH. An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program. *J Urol* 1991 Dec; 146(6):1564–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1719248>
156. McMahon CG. A comparison of the response to the intracavernosal injection of papaverine and phentolamine, prostaglandin E1 and a combination of all three agents in the

- management of impotence. *Int J Impot Res* 1991; 3:113–21.
157. Levine SB, Althof SE, Turner LA, et al. Side effects of self administration of intracavernous papaverine and phentolamine for the treatment of impotence. *J Urol* 1989 Jan; 141(1):54–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2908954>
158. McMahon CG, Samali R, Johnson H. Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. *J Urol* 1999 Dec; 162(6): 1992–7; discussion 1997–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569554>
159. Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE, et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med* 1997 Jan; 336(1):1–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8970933>
160. Fulgham PF, Cochran JS, Denman JL, et al. Disappointing initial results with transurethral alprostadil for erectile dysfunction in a urology practice setting. *J Urol* 1998 Dec; 160(6 Pt 1):2041–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817319>
161. Mulhall JP, Jahoda AE, Ahmed A, et al. Analysis of the consistency of intraurethral prostaglandin E(1) (MUSE) during at-home use. *Urology* 2001 Aug; 58(2):262–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489714>
162. Costa P, Potempa AJ. Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction: a review of the literature. *Drugs* 2012 Dec 3; 72(17):2243–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23170913>
163. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, et al. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicentre study. *Urology* 2000 Jan; 55(4):109–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654905>
164. Mulcahy JJ, Austoni E, Barada JH, et al. The penile implant for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2004, Jul; 1(1):98–109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422990>
165. Montague DK, Angermeier KW. Penile prosthesis implantation. *Urol Clin North Am* 2001 May; 28(2): 355–61, x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402587>
166. Montague DK. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2011, May; 38(2):217–2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621088>
167. Martinez-Salamanca JI, Mueller A, Moncada I, et al. Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: a state of the art review. *J Sex Med* 2011, Jul; 8(7):1880–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492405>
168. Holloway FB, Farah RN. Intermediate term assessment of the reliability, function and patient satisfaction with the AMS700 Ultrex penile prosthesis. *J Urol* 1997 May; 157(5):1687–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112506>
169. Tefilli MV, Dubocq F, Rajpurkar A, et al. Assessment of psychosexual adjustment after insertion of inflatable penile prosthesis. *Urology* 1998 Dec; 52(6):1106–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9836564>
170. Montorsi F, Rigatti P, Carmignani G, et al. AMS three-piece inflatable implants for erectile dysfunction: a long-term multi-institutional study in 200 consecutive patients. *Eur Urol* 2000 Jan; 37(1):50–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671785>
171. Lux M, Reyes-Vallejo L, Morgentaler A, et al. Outcomes and satisfaction rates for the redesigned 2-piece penile prosthesis. *J Urol*. 2007 Jan; 177(1):262–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162061>
172. Mulhall JP, Ahmed A, Branch J, et al. Serial assessment of efficacy and satisfaction profiles following penile prosthesis surgery. *J Urol* 2003, Apr; 169(4):1429–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629377>

173. Carson CC, Mulcahy JJ, Govier FE. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 70 °CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. AMS 70 °CX Study Group. *J Urol* 2000, Aug; 164(2):376–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893589>
174. Natali A, Olianias R, Fisch M. Penile implantation in Europe: successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. *J Sex Med.* 2008 Jun; 5(6):1503–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410306>
175. Bernal RM, Henry GD. Contemporary patient satisfaction rates for three-piece inflatable penile prostheses. *Adv Urol.* 2012; 2012:707321. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22899909>
176. Lee D, Westney OL, Wang R. Combination surgery for erectile dysfunction and male incontinence. *Curr Urol Rep* 2011, Dec; 12(6):461–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956147>
177. Wilson SK, Cleves MA, Delk JR 2nd. Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. *J Urol* 1999 Sep; 162(3 Pt 1):715–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458350>
178. Carson CC 3rd. Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prostheses in decreasing infection in original implants. *J Urol* 2004 Apr; 171(4):1611–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017233>
179. Wolter CE, Hellstrom WJ. The hydrophilic-coated inflatable penile prosthesis: 1-year experience. *J Sex Med* 2004 Sep; 1(2):221–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16429621>
180. Carson CC 3rd, Mulcahy JJ, Harsch MR. Long-term infection outcomes after original antibiotic impregnated inflatable penile prosthesis implants: up to 7.7 years of follow-up. *J Urol* 2011 Feb; 185(2):614–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168870>
181. Serefoglu EC, Mandava SH, Gokce A, et al. Long-Term Revision Rate due to Infection in Hydrophilic-Coated Inflatable Penile Prostheses: 11-Year Follow-up. *J Sex Med.* 2012 Jul 3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759917>
182. Mulcahy JJ. Long-term experience with salvage of infected penile implants. *J Urol* 2000 Feb; 163(2):481–2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647660>
183. Henry GD, Donatucci CF, Conners W, et al. An outcomes analysis of over 200 revision surgeries for penile prosthesis implantation: a multicenter study. *J Sex Med* 2012 Jan; 9(1):309–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22082149>
184. Rosenberg MT, Sadovsky R. Identification and diagnosis of premature ejaculation. *Int J Clin Pract* 2007 Jun; 61(6):903–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504352>
185. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (May 2009). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [Access date January 2013]
186. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Ed. Text Revision. Washington, D.C., American Psychiatric Publishing, Inc, 2000.
187. International Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Ed. Geneva, World Health Organization, 1994.
188. McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 2004 Jul; 1(1):58–65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422984>
189. McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med* 2008 Jul; 5(7):1590–606. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18466262>

190. Balon R, Segraves RT, Clayton A. Issues for DSM-V: sexual dysfunction, disorder, or variation along normal distribution: toward rethinking DSM criteria of sexual dysfunctions. *Am J Psychiatry* 2007 Feb; 164(2):198–200. [no abstract available] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17267778>
191. Waldinger MD, Schweitzer DH. The DSM-IV-TR is an inadequate diagnostic tool for premature ejaculation. *J Sex Med* 2007 May; 4(3):822–3. [no abstract available] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17498112>
192. Waldinger MD, Schweitzer DH. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM- V. *J Sex Med* 2008 May; 5(5):1079–87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18331260>
193. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part I- validity of DSM-IV-TR. *J Sex Med* 2006 Jul; 3(4):682–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839325>
194. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II- proposals for DSM-V and ICD- 11. *J Sex Med* 2006 Jul; 3(4):693–705. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839326>
195. Godpodinoff ML. Premature ejaculation: clinical subgroups and etiology. *J Sex Marital Ther* 1989 Summer; 15(2):130–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2769774>
196. Waldinger MD. Premature ejaculation: state of the art. *Urol Clin North Am* 2007 Nov; 34(4):591–9, vii–viii. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983899>
197. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002 Dec; 168(6): 2359–67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441918>
198. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, et al; GSSAB Investigators' Group. Sexual problems among women and men aged 40–80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005 Jan-Feb; 17(1):39–57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215881>
199. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999 Feb; 281(6):537–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022110>
200. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, et al. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol* 2007 Mar; 51(5):816–23; discussion 824. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16934919>
201. Dunn KM, Croft PR, Hackett GI. Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population. *Fam Pract* 1998 Dec; 15(6):519–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078790>
202. Spira A, Bajos N, Giami A, et al. Cross-national comparisons of sexual behavior surveys-- methodological difficulties and lessons for prevention. *Am J Public Health* 1998 May; 88(5):730–1. [no abstract available] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9585733>
203. Fugl-Meyer AR, Sjogren Fugl-Meyer K. Sexual disabilities, problems and satisfaction in 18–74 year old Swedes. *Scan J Sexol* 1999; 2:79–105.
204. Solstad K, Hertoft P. Frequency of sexual problems and sexual dysfunction in middle-aged Danish men. *Arch Sex Behav* 1993 Feb; 22(1):51–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8435039>
205. Basile Fasolo C, Mirone V, Gentile V, et al; Andrology Prevention Week centers; Italian Society of Andrology (SIA). Premature ejaculation: prevalence and associated conditions in a sample of 12,558 men attending the andrology prevention week 2001–a

- study of the Italian Society of Andrology (SIA). *J Sex Med* 2005 May; 2(3):376–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422869>
206. Blanker MH, Bosch JL, Groeneveld FP, et al. Erectile and ejaculatory dysfunction in a community- based sample of men 50 to 78 years old: prevalence, concern, and relation to sexual activity. *Urology* 2001 Apr; 57(4):763–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306400>
207. Giuliano F, Patrick DL, Porst H, et al; 3004 Study Group. Premature ejaculation: results from a five- country European observational study. *Eur Urol* 2008 May; 53(5):1048–57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950985>
208. Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, et al. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. *J Sex Med* 2005 May; 2(3):358–67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422867>
209. Jern P, Santtila P, Witting K, et al. Premature and delayed ejaculation: genetic and environmental effects in a population-based sample of Finnish twins. *J Sex Med* 2007 Nov; 4(6):1739–49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888070>
210. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, et al. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005 Jul; 2(4):492–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422843>
211. Richardson D, Goldmeier D. Premature ejaculation—does country of origin tell us anything about etiology? *J Sex Med* 2005 Jul; 2(4):508–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422845>
212. Carson C, Gunn K. Premature ejaculation: definition and prevalence. *Int J Impot Res* 2006 Sep- Oct; 18(Suppl 1): S5–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953247>
213. Waldinger MD, Rietschel M, Nöthen MM, et al. Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatr Genet* 1998 Spring; 8(1):37–40. [no abstract available] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9564687>
214. Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, et al. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001 Aug; 58(2):198–202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489699>
215. Shamloul R, el-Nashaar A. Chronic prostatitis in premature ejaculation: a cohort study in 153 men. *J Sex Med* 2006 Jan; 3(1):150–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409229>
216. Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Dec; 90(12):6472–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204360>
217. Dunn KM, Croft PR, Hackett GI. Association of sexual problems with social, psychological, and physical problems in men and women: a cross sectional population survey. *J Epidemiol Community Health* 1999 Mar; 53(3):144–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10396490>
218. El-Nashaar A, Shamloul R. Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. *J Sex Med* 2007 Mar; 4(2):491–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367444>
219. Rowland D, Perelman M, Althof S, et al. Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction. *J Sex Med* 2004 Sep; 1(2):225–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16429622>
220. Rowland DL, Patrick DL, Rothman M, et al. The psychological burden of premature ejaculation. *J Urol* 2007 Mar; 177(3):1065–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296413>
221. Symonds T, Roblin D, Hart K, et al. How does premature ejaculation impact a man's life? *J Sex Marital Ther* 2003 Oct-Dec; 29(5):361–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504007>

222. Riley A, Seagraves RT. Treatment of premature ejaculation. *Int J Clin Pract* 2006 Jun; 60(6):694–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16805755>
223. Byers ES, Grenier G. Premature or rapid ejaculation: heterosexual couples' perceptions of men's ejaculatory behavior. *Arch Sex Behav* 2003 Jun; 32(3):261–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807298>
224. Sotomayor M. The burden of premature ejaculation: the patient's perspective. *J Sex Med* 2005 May; 2(Suppl 2):110–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422797>
225. Solursh DS, Ernst JL, Lewis RW, et al. The human sexuality education of physicians in North American medical schools. *Int J Impot Res* 2003 Oct; 15(Suppl 5): S41–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551576>
226. Sharlip I. Diagnosis and treatment of premature ejaculation: the physician's perspective. *J Sex Med* 2005 May; 2(Suppl 2):103–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422796>
227. Shabsigh R. Diagnosing premature ejaculation: a review. *J Sex Med* 2006 Sep; 3(Suppl4):318–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16939476>
228. Rowland DL, Slob AK. Premature ejaculation: psychophysiological considerations in theory, research, and treatment. *Annu Rev Sex Res* 1997; 8:224–53. [no abstract available] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10051895>
229. Althof SE. Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation/rapid ejaculation. *J Urol* 2006 Mar; 175(3 Pt 1):842–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469562>
230. Althof SE, Symonds T. Patient reported outcomes used in the assessment of premature ejaculation. *Urol Clin North Am* 2007 Nov; 34(4):581–9, vii. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983898>
231. Patrick DL, Rowland D, Rothman M. Interrelationships among measures of premature ejaculation: the central role of perceived control. *J Sex Med* 2007 May; 4(3):780–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17419817>
232. Rosen RC, McMahon CG, Niederberger C, et al. Correlates to the clinical diagnosis of premature ejaculation: results from a large observational study of men and their partners. *J Urol* 2007 Mar; 177(3): 1059–64; discussion 1064. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296411>
233. Symonds T, Perelman M, Althof S, et al. Further evidence of the reliability and validity of the premature ejaculation diagnostic tool. *Int J Impot Res* 2007 Sep-Oct; 19(5):521–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17568761>
234. Symonds T, Perelman MA, Althof S, et al. Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. *Eur Urol* 2007 Aug; 52(2):565–73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17275165>
235. Arafa M, Shamloul R. Development and evaluation of the Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE). *J Sex Med* 2007 Nov; 4(6):1750–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17970977>
236. McMahon CG. Ejaculatory latency vs. patient-reported outcomes (PROs) as study end points in premature ejaculation clinical trials. *Eur Urol* 2007 Aug; 52(2):321–3. [no abstract available] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445975>
237. Althof S, Rosen R, Symonds T, et al. Development and validation of a new questionnaire to assess sexual satisfaction, control, and distress associated with premature ejaculation. *J Sex Med* 2006 May; 3(3):465–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681472>
238. Rosen RC, Catania JA, Althof SE, et al. Development and validation of four-item version of Male Sexual Health Questionnaire to assess ejaculatory dysfunction. *Urology* 2007 May; 69(5):805–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482908>

239. Semans JH. Premature ejaculation: a new approach. *South Med J* 1956 Apr; 49(4):353–8. [no abstract available] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13311629>
240. de Carufel F, Trudel G. Effects of a new functional-sexological treatment for premature ejaculation. *J Sex Marital Ther* 2006 Mar-Apr; 32(2):97–114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418103>
241. Grenier G, Byers ES. Rapid ejaculation: a review of conceptual, etiological, and treatment issues. *Arch Sex Behav* 1995 Aug; 24(4):447–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7661658>
242. Metz ME, Pryor JL, Nesvacil LJ, et al. Premature ejaculation: a psychophysiological review. *J Sex Marital Ther* 1997 Spring; 23(1):3–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9094032>
243. Abdel-Hamid IA, El Nagggar EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2001 Feb; 13(1):41–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313839>
244. De Amicis LA, Goldberg DC, LoPiccolo J, et al. Clinical follow-up of couples treated for sexual dysfunction. *Arch Sex Behav* 1985 Dec; 14(6):467–89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084048>
245. Hawton K, Catalan J, Martin P, et al. Long-term outcome of sex therapy. *Behav Res Ther* 1986; 24(6):665–75. [no abstract available] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3800838>
246. Morales A, Barada J, Wyllie MG. A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. *BJU Int* 2007 Sep; 100(3):493–501. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17608824>
247. Sachs BD, Liu YC. Maintenance of erection of penile glans, but not penile body, after transection of rat cavernous nerves. *J Urol* 1991 Sep; 146(3):900–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1875517>
248. Wieder JA, Brackett NL, Lynne CM, et al. Anesthetic block of the dorsal penile nerve inhibits vibratory- induced ejaculation in men with spinal cord injuries. *Urology* 2000 Jun; 55(6):915–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840108>
249. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia*. 2002 Dec; 34(6):356–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12472618>
250. Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int* 2004 May; 93(7):1018–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142155>
251. Henry R, Morales A, Wyllie MG. TEMPE: Topical Eutectic-Like Mixture for Premature Ejaculation. *Expert Opin Drug Deliv* 2008 Feb; 5(2):251–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18248322>
252. Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, et al. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *BJU Int* 2007 Feb; 99(2):369–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17129234>
253. Henry R, Morales A. Topical lidocaine-prilocaine spray for the treatment of premature ejaculation: a proof of concept study. *Int J Impot Res* 2003 Aug; 15(4):277–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12934056>
254. Atan A, Basar MM, Tuncel A, et al. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology* 2006 Feb; 67(2):388–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461091>
255. Xin ZC, Choi YD, Seong DH, et al. Sensory evoked potential and effect of SS-cream in premature ejaculation. *Yonsei Med J* 1995 Nov; 36(5):397–401.



- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8545998>
256. Xin ZC, Choi YD, Lee WH, et al. Penile vibratory threshold changes with various doses of SS-cream in patients with primary premature ejaculation. *Yonsei Med J* 2000 Feb; 41(1):29–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10731916>
257. Choi HK, Jung GW, Moon KH, et al. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation. *Urology* 2000 Feb; 55(2):257–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688090>
258. Truitt WA, Coolen LM. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science* 2002 Aug 30; 297(5586):1566–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202834>
259. Borgdorff AJ, Bernabé J, Denys P, et al. Ejaculation elicited by microstimulation of lumbar spinothalamic neurons. *Eur Urol* 2008 Aug; 54(2):449–56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18394782>
260. Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends Neurosci* 2007 Feb; 30(2):79–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169440>
261. Olivier B, van Oorschot R, Waldinger MD. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. *Int Clin Psychopharmacol* 1998 Jul; 13 Suppl 6: S9–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728669>
262. Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs* 2007; 67(4):547–68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352514>
263. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1994 Sep; 151(1):1377–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8067497>
264. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, et al. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* 2004 Aug; 16(4):369–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14961051>
265. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Dec; 21(6):556–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11763001>
266. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, et al. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998 Aug; 18(4):274–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9690692>
267. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: a randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment. *Eur Urol* 2004 Oct; 46(4):510–5; discussion 516. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15363569>
268. McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies. *J Urol* 1999 Jun; 161(6):1826–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332446>
269. Kim SW, Paick JS. Short-term analysis of the effects of as needed use of sertraline at 5 PM for the treatment of premature ejaculation. *Urology* 1999 Sep; 54(3):544–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475369>
270. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, et al; Dapoxetine Study Group. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006 Sep; 368(9539):929–37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962882>
271. Shabsigh R, Patrick DL, Rowland DL, et al. Perceived control over ejaculation is central to treatment benefit in men with premature ejaculation: results from phase III trials

- with dapoxetine. *BJU Int* 2008 Sep; 102(7):824–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647300>
272. Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, et al. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol* 2009 Apr; 55(4):957–67.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19195772>
273. Kaufman JM, Rosen RC, Mudumbi RV, et al. Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebo-controlled phase III trial. *BJU Int* 2009 Mar; 103(5):651–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021601>
274. Chen J, Keren-Paz G, Bar-Yosef Y, et al. The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: a critical analysis of basic science and clinical data. *Eur Urol* 2007 Nov; 52(5):1331–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17728050>
275. McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, et al. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU Int* 2006 Aug; 98(2):259–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879663>
276. Wang WF, Minhas S, Ralph DJ. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Int J Androl* 2006 Oct; 29(5):503–09.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16573707>
277. McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, et al. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med* 2005 May; 2(3):368–75.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422868>
278. Salonia A, Maga T, Colombo R, et al. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 2002 Dec; 168(6):2486–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441946>
279. Zhang XS, Wang YX, Huang XY, et al. [Comparison between sildenafil plus sertraline and sertraline alone in the treatment of premature ejaculation]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005 Jul; 11(7):520–2,525. [Article in Chinese]  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16078671>
280. Chen J, Mabeesh NJ, Matzkin H, et al. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology* 2003 Jan; 61(1):197–200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559295>
281. Tang W, Ma L, Zhao L, et al. [Clinical efficacy of Viagra with behavior therapy against premature ejaculation]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2004 May; 10(5):366–7, 370. [Article in Chinese] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190831>
282. Hsieh JT, Chang HC, Law HS, et al. In vivo evaluation of serotonergic agents and alpha-adrenergic blockers on premature ejaculation by inhibiting the seminal vesicle pressure response to electrical nerve stimulation. *Br J Urol* 1998 Aug; 82(2):237–40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722759>
283. Başar MM, Yılmaz E, Ferhat M, et al. Terazosin in the treatment of premature ejaculation: a short-term follow-up. *Int Urol Nephrol* 2005; 37(4):773–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16362597>
284. Cavallini G. Alpha-1 blockade pharmacotherapy in primitive psychogenic premature ejaculation resistant to psychotherapy. *Eur Urol* 1995; 28(2):126–30.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8529737>
285. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of tramadol in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *J Clin Psychopharmacol* 2006 Feb; 26(1):27–31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16415702>
286. Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, et al. Tramadol HCL has promise in on-demand use to treat premature ejaculation. *J Sex Med* 2008 Jan; 5(1):188–93.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17362279>
287. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2004 Jul; 1(1):6–23.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422979>

# Глава 4

---

## Мужское бесплодие

«Под бесплодием понимается отсутствие в течение 1 года и более беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства», Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) (8).

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ

Приблизительно 15% сексуально активных пар не достигают беременности в течение 1 года и обращаются за помощью по этому поводу. Одна из восьми пар сталкивается с проблемами при попытке зачать первого ребенка и одна из шести при попытке зачать последующего ребенка. Три процента женщин остаются бездетными, в то время как 6% рожавших женщин не в состоянии иметь столько детей, сколько они хотели бы (9). Бесплодие затрагивает и мужчин и женщин. У 50% бездетных пар бесплодие связано с «мужским фактором», проявляющимся отклонениями в параметрах эякулята. В ряде случаев женщина с хорошей способностью к зачатию может компенсировать субфертильность мужчины, поэтому обычно бесплодие проявляется при снижении фертильности у обоих партнеров (8).

Фертильность мужчин может снижаться в результате следующих факторов (8):

- врожденные или приобретенные аномалии мочеполовых органов;
- злокачественные новообразования;
- инфекции мочеполовой системы;
- повышение температуры в мошонке (например, вследствие варикоцеле);
- эндокринные нарушения;
- генетические отклонения;
- иммунологические факторы.

По меньшей мере, в 30–40% случаев причинный фактор мужского бесплодия не выявляется (идиопатическое бесплодие). У таких пациентов в анамнезе нет заболеваний, способных влиять на фертильность, изменений при физикальном осмотре и в лабораторных данных гормональных исследований. При этом в анализе эякулята выявляется снижение числа сперматозоидов (олигозооспермия), снижение подвижности сперматозоидов (астенозооспермия) и большое число сперматозоидов с измененной формой (тератозооспермия). Эти изменения в спермограмме часто наблюдаются одновременно и обозначаются как олигоастенотератозооспермия (ОАТ-синдром). В табл. 4.1 суммированы основные факторы, ассоциированные с мужским бесплодием. Идиопатическое

мужское бесплодие обычно связано с гормональными нарушениями, возникающими вследствие загрязнения окружающей среды, процессом накопления свободных радикалов кислорода, генетическими и эпигенетическими отклонениями.

Таблица 4.1. Факторы, связанные с мужским бесплодием и их процентное распределение у 10 469 пациентов [10]

Диагноз	Все пациенты (n = 12945)	Пациенты с азо-спермией (n = 1446)
<b>Все</b>	100	11,2
<b>Предполагаемая причина бесплодия</b>	42,6	42,6
Крипторхизм	8,4	17,2
Варикоцеле	14,8	10,9
Антиспермальные антитела	3,9	-
Опухоль яичка	1,2	2,8
Другие	5,0	1,2
<b>Идиопатическое бесплодие</b>	30,0	13,3
Гипогонадизм	10,1	16,4
Синдром Клайнфельтера (47, ХХУ)	2,6	13,7
Синдром ХХ у мужчин	0,1	0,6
Первичной гипогонадизм неизвестной этиологии	2,3	0,8
Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм	1,6	1,9
Синдром Каллмана	0,3	0,5
Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм	0,4	0,4
Остаточные явления после операции на гипофизе	<0,1	0,3
Другие	0,8	0,8
Поздний гипогонадизм	2,2	-
Задержка полового развития	1,4	-
<b>Системные заболевания</b>	2,2	0,5
<b>Криоконсервация в связи со злокачественной опухолью</b>	7,8	12,5
Опухоль яичка	5,0	4,3
Лимфома	1,5	4,6
Лейкоз	0,7	2,2
Саркома	0,6	0,9
<b>Нарушения эрекции/эякуляции</b>	2,4	-
Обструкция	2,2	10,3
Вазэктомия	0,9	5,3
Муковисцидоз (двустороннее врожденное отсутствие семявыносящего протока)	0,5	3,1
Другие	0,8	1,9

### ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Прогностические факторы мужского бесплодия:

- длительность бесплодия;
- первичное или вторичное бесплодие;
- данные спермограммы;
- возраст и фертильность партнерши.

В бесплодных парах с длительностью наблюдения 2 года и с олигозооспермией в качестве первичной причины бесплодия кумулятивный уровень беременностей составляет 27% (11).

Возраст женщины — наиболее важный прогностический фактор, независимо влияющий на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (12). У женщин в возрасте 35, 38 и >40 лет по сравнению с 25-летними потенциал к зачатию снижается до 50, 25 и <5% соответственно. Во многих западных странах женщины планируют свою первую беременность после завершения образования и начала карьеры.

Рекомендации	СР
Для определения причины бесплодия необходимо проводить одновременное обследование обоих партнеров.	C
При диагностике и лечении мужского бесплодия необходимо учитывать фертильный статус женщины, так как он может влиять на конечный результат (9).	B
Уролог-андролог должен обследовать каждого мужчину с бесплодием на наличие нарушений со стороны мочеполовой сферы. Это относится ко всем пациентам со снижением качества эякулята. Для назначения соответствующего лечения (лекарственное лечение, операция, вспомогательные репродуктивные технологии) необходимо поставить диагноз.	C

СР — степень рекомендации

### ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЯКУЛЯТА

В стандартное обследование мужчин входит, помимо анамнеза и физикального обследования, анализ эякулята. Показатели анализа эякулята (табл. 4.2) стандартизируются ВОЗ и распространяются в публикациях ВОЗ по лабораторной проверке и обработке человеческого эякулята (5-е издание) (1).

Таблица 4.2. Нижняя граница стандартных показателей эякулята (пятые центили с доверительным интервалом 95 )

Критерии	Нижняя граница показателя
Объем эякулята, мл	1,5 (1,4–1,7)
Общее количество сперматозоидов ( $10^6$ в эякуляте)	39 (33–46)
Концентрация сперматозоидов ( $10^6$ в мл)	15 (12–16)
Общая подвижность (поступательные и непоступательные движения сперматозоидов)	40 (38–42)
Сперматозоиды с поступательным движением,	32 (31–34)
Жизнеспособность (количество живых сперматозоидов,	58 (55–63)
Морфология — нормальная форма,	4 (3,0–4,0)
<b>Другие пороговые значения, определенные консенсусом</b>	
pH	>7,2
Пероксидаза-позитивные лейкоциты ( $10^6$ /мл)	<1,0
<b>Дополнительные исследования</b>	
MAR-тест — подвижные сперматозоиды, покрытые антителами,	< 50
Тест на иммуногенность подвижных сперматозоидов с адгезированными частицами,	<50
Содержание цинка в эякуляте, ммоль/эякулят	>2,4
Содержание фруктозы в эякуляте, ммоль/эякулят	>13
Содержание нейтральной $\alpha$ -глюкозидазы в эякуляте, мЕД/эякулят	<20

#### Частота выполнения анализа эякулята

Если в соответствии с критериями ВОЗ показатели эякулята находятся в пределах нормативных показателей, то достаточно выполнения 1 теста. Если имеются отклонения от нормы по крайней мере 2 показателей, то это является показанием к обследованию у андролога.

Важно различать следующие понятия для описания отклонений от

нормативных показателей эякулята:

- олигозооспермия: <15 млн сперматозоидов в 1 мл;
- астенозооспермия: <32% подвижных сперматозоидов;
- тератозооспермия: <4% сперматозоидов нормальной формы.

Довольно часто все 3 параметра встречаются вместе (ОАТ-синдром). В случаях выраженного ОАТ-синдрома (<1 млн сперматозоидов/мл), как при азооспермии, отмечается высокая встречаемость обструкции семенных путей, а также генетических аномалий.

Рекомендации	СР
Если, в соответствии с критериями ВОЗ, имеются отклонения от нормы по крайней мере 2 показателей, то это является показанием к андрологическому обследованию.	A
Оценка андрогенного статуса должна проводиться в соответствии со стандартами ВОЗ по обследованию, постановке диагноза и лечению бесплодных пар. Это позволяет использовать методы доказательной медицины в такой междисциплинарной области, как репродуктивная медицина (2).	C
Анализ эякулята должен проводиться согласно рекомендациям, отраженным в ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействию сперматозоидов с цервикальной слизью (5-е издание) (1).	A*

\*Степень доказательности повышена на основании Консенсуса группы специалистов

### ТЕСТИКУЛЯРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПЕРВИЧНЫЕ СПЕРМАТОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ)

Тестикулярная недостаточность и, как следствие, первичное сперматогенное нарушение, вызывается любыми причинами, за исключением заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и обструкции мужских половых путей. Это наиболее частая форма снижения мужской фертильности. Тестикулярная недостаточность имеет различную этиологию, но проявляется клинически как тяжелая ОАТ или необструктивная азооспермия (НОА) (1).

#### Этиология

Причины тестикулярной недостаточности представлены в табл. 4.3.

Таблица 4.3. Причины тестикулярной недостаточности

Факторы	Причины
Врожденные	Анорхия
	Дисгенезия яичек/крипторхизм
	Генетические аномалии (аномалии кариотипа, микроделеции Y-хромосомы)
Приобретенные	Травма
	Перекрыт яичка
	Последствия воспалительного процесса (в частности орхит вследствие эпидемического паротита)
	Действие экзогенных факторов (лекарственные препараты, облучение, высокие температуры)
	Системные заболевания (цирроз печени, почечная недостаточность)
	Опухоль яичка
Идиопатические	Варикоцеле
	Хирургические операции, которые могут нарушить кровоснабжение яичек и привести к их атрофии
	Неизвестная этиология
	Неизвестный патогенез

### **АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

К типичным находкам при сборе анамнеза и физикальном осмотре пациентов с тестикулярной недостаточностью относят:

- крипторхизм;
- перекрут яичка;
- мочеполовые инфекции;
- травма яичка;
- действие токсинов окружающей среды;
- действие гонадотоксичных лекарственных препаратов, включая анаболики;
- действие облучения или цитотоксических препаратов;
- рак яичка;
- отсутствие яичек;
- нарушения вторичных половых признаков;
- гинекомастия;
- объем и консистенция яичек, отличающиеся от нормы;
- варикоцеле.

### **ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Стандартное обследование включает анализ эякулята и определение уровня гормонов. Другие исследования могут потребоваться в зависимости от конкретной ситуации.

#### **Анализ эякулята**

При НОА в спермограмме определяются нормальный объем эякулята и азооспермия после центрифугирования. Рекомендуемый способ обработки спермы центрифугированием: 3000 g в течение 15 мин и тщательное микроскопическое исследование при 200-кратном увеличении. Все образцы можно окрасить и повторно исследовать под микроскопом (2).

#### **ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ГОРМОНОВ**

Обычно у мужчин с тестикулярной недостаточностью присутствует гипергонадропный гипогонадизм [высокий уровень фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, иногда в сочетании с низким уровнем тестостерона]. Как правило, уровень ФСГ коррелирует с количеством сперматогониев:

- при отсутствии сперматогоний или при значительном снижении их числа уровень ФСГ обычно повышен;
- при нормальном числе сперматогоний, но при полной блокаде созревания сперматоцитов или сперматид уровень ФСГ находится в пределах нормальных значений.

В определенных случаях по уровню ФСГ прогноз состояния сперматогенеза бывает неточным (3–5).

#### **Биопсия яичка**

Биопсия может быть частью лечебного плана ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида) у больных с клиническими признаками НОА. Аспирация сперматозоидов из яичка (TESE) — метод выбора, показывающий превосходную воспроизводимость результатов (6–8). Сперматогенез может быть фокальным, поэтому примерно у 50–60% мужчин с НОА можно обнаружить сперматозоиды, пригодные для использования при



ИКСИ. В связи с этим большинство авторов рекомендуют брать образцы из нескольких участков яичка (9, 10). Отмечается хорошая корреляция между морфологическими находками при диагностической биопсии яичка и вероятностью обнаружения зрелых сперматозоидов во время получения эякулята и ИКСИ (7,11,12). Не обнаружено четкой взаимосвязи между успешным забором сперматозоидов и уровнями ФСГ, ингибина В или объемом яичка. В случае полной AZFa- и AZFb-микроредекции вероятность выделения сперматозоидов практически равна нулю.

Микрохирургическое TESE (микроTESE) может увеличить вероятность получения сперматозоидов, хотя результаты сравнительных исследований на данный момент отсутствуют (13–15). После выделения яичка под контролем операционного микроскопа (увеличение может варьировать от x16 до x40), используя микро-ножницы или щипцы, увеличенный каналец удаляют. Затем каналец измельчают с использованием механического или ферментативного расщепления для облегчения выделения сперматозоидов или клеток сперматогенеза(16). О положительном результате применения микро-TESE сообщают даже при такой патологии, как синдром клеток Сертоли II (1). Чрезкожная аспирация сперматозоидов из придатка яичка (PESA) показывает более низкие результаты по получению сперматозоидов и не позволяет проводить гистологическое исследование с определением, например, для выявления карциномы *in situ* и других злокачественных опухолей яичка (17,18). Кроме этого, PESA связана с более выраженным повреждением канальцев и сосудов яичка по сравнению с микроTESE (19).

Результаты ИКСИ хуже при использовании сперматозоидов, полученных от мужчин с НОА, по сравнению со сперматозоидами, полученными из эякулята и от мужчин с обструктивной азооспермией (ОА) (20–24). Рождаемость ниже при НОА, чем при ОА (19% против 28%) (25).

- Частота оплодотворения и имплантации значительно ниже при ИКСИ (26).
- Частота выкидышей выше при НОА, чем при ОА (11,5% против 2,5%) (27).
- Здоровье новорожденных с точки зрения основных показателей при рождении, частоты встречаемости основных аномалий и хромосомных aberrаций в большой группе детей, рожденных после использования неэякулятной спермы сопоставима с результатами в группе детей, рожденных после использования эякулятных сперматозоидов (28).

При ОА нет статистически значимой разницы в результатах ИКСИ при использовании сперматозоидов из ткани яичка или его придатка (23). Также не получено достоверных различий в результатах ИКСИ при использовании свежего или размороженного после криоконсервации эякулята (23,25,26).

## Выводы

- Нарушения сперматогенеза часто ассоциированы с повышенным уровнем ФСГ (УД: 3).
- Сперматозоиды обнаруживаются примерно у 50% больных НОА (УД: 2а).
- Беременность и рождение живого ребенка достигается у 30–50% пар с НОА при условии наличия сперматозоидов в биоптате яичка (УД: 3).

Рекомендации	СР
Мужчин, у которых планируется хирургическая экстракция сперматозоидов, необходимо направлять на генетическое консультирование.	A
Биопсия яичка — метод выбора для определения гистологического диагноза и возможности обнаружения сперматозоидов. Сперматозоиды следует подвергнуть криоконсервации для использования в ИКСИ.	A
Для мужчин с НОА, у которых получены сперматозоиды при биопсии яичка, применение ИКСИ со свежими или криоконсервированными сперматозоидами является единственной терапевтической мерой.	A
Мужчинам с НОА может быть предложено выделение сперматозоидов из яичка для криоконсервации и использования в ИКСИ (28).	A
Для повышения шансов выделения сперматозоидов у мужчин с НОА предпочти-	B

<p>тельнее использование методов хирургической экстракции сперматозоидов (однократно, повторно, микрохирургически) по сравнению с чрескожной аспирации сперматозоидов из придатка яичка (TEFNA).</p>	
--	--

CP — степень рекомендации

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БЕСПЛОДИИ

Урологи, практикующие в сфере репродуктивной андрологии, должны владеть знаниями о генетических основах мужского бесплодия на уровне, достаточном для формирования обоснованных рекомендаций бесплодным парам, желающим иметь детей и обратившимся по этому поводу. Мужчинам со сниженным числом сперматозоидов должен быть предоставлен обоснованный шанс отцовства с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), внутривитроплазматической инъекции сперматозоида и получения сперматозоидов из придатка яичка или ткани яичка в случае азооспермии. У бесплодных мужчин в сперматозоидах чаще обнаруживаются анеуплоидия, другие нарушения структуры хромосом и повреждение ДНК, что определяет возможность передачи генетических изменений потомству. Хотя сегодня существуют перспективы для скрининга хромосомных аномалий сперматозоидов в некоторых случаях, обычная клиническая практика основана на скрининге образцов периферической крови (1,2).

#### ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ

Хромосомные нарушения могут быть связаны как с нарушением числа (например, трисомия), так и структуры хромосом (например, инверсии или транслокации) (3). В обзоре объединенных данных 11 публикаций результатов исследований, включивших 9766 бесплодных мужчин, частота хромосомных аномалий составила 5,8% (3). Изменения в половых хромосомах встречались у 4,2%, а отклонения в аутомсомных хромосомах у 1,5%. Для сравнения: уровень отклонений, по данным 3 крупных исследований, среди 94 465 новорожденных младенцев мужского пола составил 0,38%, из которых у 131 (0,14%) были изменения в половых хромосомах и у 232 — абберации в аутомсомных хромосомах (0,25%) (3). Чем тяжелее тестикулярная недостаточность, тем выше встречаемость хромосомных аббераций. У пациентов с концентрацией сперматозоидов <5 млн/мл в 10 раз чаще (4%) по сравнению с общей популяцией встречаются нарушения аутомсомных хромосом преимущественно структурного характера (5). Наибольший риск у мужчин с НОА (6).

На основании частоты встречаемости хромосомных аббераций у пациентов с различной концентрацией сперматозоидов кариотипирование рекомендуется проводить мужчинам с азооспермией и с олигозооспермией при концентрации сперматозоидов <10 млн/мл (5,7). При наличии семейного анамнеза рецидивирующих выкидышей, врожденных аномалий, или задержки умственного развития рекомендовано проведение анализа кариотипа независимо от концентрации сперматозоидов.

#### НАРУШЕНИЯ В ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМАХ (СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА И ЕГО ВАРИАНТЫ)

Синдром Клайнфельтера — наиболее частая патология половых хромосом (3,8). У взрослых мужчин с синдромом Клайнфельтера при осмотре выявляются маленькие плотные яички, в которых отсутствуют герминогенные клетки. Фенотип может варьировать от мужчин с нормальной вирилизацией до наличия проявлений андрогенного дефицита: оволосения по женскому типу, недостатка

волос на теле, длинных рук и ног из-за позднего окостенения эпифизов трубчатых костей. Функция клеток Лейдига при синдроме Клайнфельтера также зачастую нарушена (9). Уровень тестостерона нормальный или низкий, уровень эстрадиола нормальный или повышен, уровень ФСГ повышен. Либидо часто нормальное, несмотря на сниженный уровень тестостерона, но с возрастом может потребоваться андрогензаместительная терапия.

Наличие герминогенных клеток и продукция сперматозоидов у больных с мозаицизмом при синдроме Клайнфельтера варьирует — 46, XY/47, XXY. Описано одно клиническое наблюдение мужчины с синдромом Клайнфельтера со сниженным сперматогенезом, которому была рекомендована хирургическая экстракция сперматозоидов (10). Клинические исследования на основании FISH-анализа сперматозоидов показали, повышение частоты аномалий половых хромосом и встречаемости анеуплоидии в аутосомных хромосомах (дисомия 13, 18 и 21-й хромосом), что вызвало обеспокоенность в отношении нормального хромосомного набора плода, зачатого с использованием ИКСИ (11).

Образование сперматозоидов 24, XY встречается у 0,9–7% мужчин с мозаицизмом при синдроме Клайнфельтера (12,13) и у 1,36–25% мужчин с соматическим кариотипом 47, XXY (14–17). Пациентам с азооспермией рекомендуется как терапевтическая мера TESE или micro-TESE, поскольку сперматозоиды можно получить в 30% случаев. К настоящему времени сообщается о рождении 49 здоровых детей и 1 ребенка с кариотипом 47, XXY при использовании ИКСИ без предимплантационной генетической диагностики (ПГД) (8). Однако исследования ИКСИ в сочетании с ПГД у 113 эмбрионов, показали, что по сравнению с контролем имеется значительное снижение частоты получения нормальных эмбрионов от пар с синдромом Клайнфельтера (54% против 77,2%) (15). Из-за серьезного учащения нарушений в половых и аутосомных хромосомах эмбрионов у пациентов с синдромом Клайнфельтера рекомендуется ПГД или амниоцентез для исследования кариотипа.

Мужчин с синдромом Клайнфельтера необходимо наблюдать (желательно каждый год), при снижении уровня тестостерона у них до гипоандрогенного уровня — проводить андрогензаместительную терапию.

#### **НАРУШЕНИЯ В АУТОСОМНЫХ ХРОМОСОМАХ**

Наиболее часто выявляемыми нарушениями аутосомных хромосом являются транслокации Робертсона, реципрокные транслокации, парацентральные инверсии, а также маркерные хромосомы. Важность выявления этих структурных хромосомных аномалий определяется повышенным риском анеуплоидии или несбалансированного хромосомного набора у плода. Как и при синдроме Клайнфельтера, FISH-анализ обеспечивает более точную оценку риска для потомства, однако, распространенность данного генетического теста в основном ограничивается наличием лабораторий, способных провести такой анализ. Необходимо проводить ПГД или амниоцентез мужчинам с транслокациями после выполнения ЭКО/ИКСИ до имплантации эмбриона. Эмбрионы с выявленными несбалансированными транслокациями имплантировать не следует.

#### **ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ В ЭЯКУЛЯТЕ**

Хромосомное исследование эякулята при использовании цветного FISH-анализа проводятся у мужчин как с нормальным кариотипом, так и с хромосомными аномалиями. Анеуплоидия, особенно в половых хромосомах, связана с тяжёлым нарушением сперматогенеза (3,18–20) и транслокациями (21).

Еще не завершены исследования по анализу флуоресцентной гибридизации

сперматозоидов *in situ*, однако данный анализ уже был предложен для оценки сперматозоидов у мужчин с некоторыми андрологическими заболеваниями в клинической практике (18). Необходима разработка методик, позволяющих отграничить популяции сперматозоидов с генетическими аномалиями от нормальных или провести надёжный скрининг отдельных сперматозоидов перед ЭКО и ИКСИ.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ

#### МУТАЦИИ, СЦЕПЛЕННЫЕ С X-ХРОМОСОМОЙ, И МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

У каждого мужчины есть только одна X-хромосома. При X-сцепленном типе наследования мутация клинически проявляется у мужчин, но в дальнейшем передается только дочерям.

#### Синдром Каллмана

Синдром Каллмана — наиболее частая патология, ассоциируемая с мужским бесплодием и имеющая X-сцепленный рецессивный тип наследования. У пациентов с синдромом Каллмана выявлена мутация гена KALIG-1, который локализуется на X-хромосоме (Xp22.3) (22). Различные нововыявленные генные аутомные мутации также могут привести к развитию синдрома Каллмана (23). Для пациентов с данным синдромом характерны гипогонадотропный гипогонадизм и anosmia, кроме этого могут иметь место и другие клинические проявления: лицевая асимметрия, волчья пасть, монохромазия, глухота, крипторхизм и односторонняя аплазия почек.

Можно относительно легко индуцировать сперматогенез с помощью гормонального лечения (24), поэтому до начала лечения рекомендуется генетический скрининг. К сожалению, выполнение данного теста возможно не во всех генетических лабораториях. Лечение гонадотропинами в подавляющем большинстве случаев может привести к естественному зачатию (даже при относительно низком количестве сперматозоидов в эякуляте), следовательно, выявление пораженного гена (сцепленного с X-хромосомой аутомно-доминантного или аутомно-рецессивного типа) может обеспечить более точное генетическое консультирование, например, позволит определить риск передачи генетических нарушений потомству.

#### Легкая форма синдрома нечувствительности к андрогенам

Ген рецептора андрогенов (РА) располагается на длинном плече X-хромосомы. Мутации этого гена могут привести к различным формам синдрома нечувствительности к андрогенам (СНА) — от легкой до полной (25). Фенотипическими признаками полной формы синдрома нечувствительности к андрогенам (ПСНА) являются наличие женских наружных половых органов и отсутствие волос на лобке (синдром Морриса). Неполная форма СНА имеет различные фенотипические проявления — от преимущественно женского фенотипа, наружных половых органов промежуточного типа до преимущественно мужского фенотипа с микропенисом, промежностной гипоспадией и крипторхизмом. Последний вариант фенотипа носит название синдрома Рейфенштейна. При вышеприведенных тяжелых формах нечувствительности к андрогенам отсутствует риск передачи генетических нарушений в связи с тем, что такие мужчины не могут иметь биологических детей. У пациентов с лёгкой формой СНА мужское бесплодие — основное и иногда единственное клиническое проявление. Дефекты гена РА, вызывающие бесплодие при отсутствии нарушения

строения половых органов встречаются редко. Описано только несколько подобных мутаций у бесплодных (26–29) и фертильных (30) мужчин.

#### **Другие аберрации X-хромосомы**

На X-хромосоме было выявлено неожиданно большое количество генов со специфическим типом экспрессии яичек. В частности на X-хромосоме наблюдается повышенная экспрессия премейотических генов (31,32). К настоящему времени в малых популяционных исследованиях проведен скрининг только по нескольким генам, ни один из которых не был связан с бесплодием (33,34). Два недавно проведенных независимых исследования показали значительно более высокое число делеций X-хромосомы у мужчин с нарушением сперматогенеза по сравнению с контрольной группой с нормозооспермией (35,36).

#### **Y-ХРОМОСОМА И МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ**

Впервые связь между азооспермией и делецией длинного плеча Y-хромосомы, обнаруженной микроскопически, была установлена в 1976 г. (37). С появлением молекулярно-генетических приборов микроделеции были обнаружены в трех непересекающихся участках: AZFa, AZFb и AZFc (38). После точного установления строения Y-хромосомы в участке q11, стало очевидным, что субрегионы AZFb и AZFc накладываются друг на друга, а субрегион AZFd не существует (39). Делеции, проявляющиеся клинически, захватывают частично или в подавляющем большинстве случаев полностью 1 или более субрегионов AZF. Именно они, как правило, представляют собой молекулярно-генетическую основу тяжелой олигозооспермии и азооспермии (40). В каждом участке AFZ есть несколько генов-кандидатов, кодирующих сперматогенез (41). Поскольку делеции возникают в нескольких генах, на основании фенотипа делеции AZF не возможно определить роль какого-либо одного гена. Поэтому остается неясным, все ли гены региона AZF участвуют в сперматогенезе. Геноспецифические делеции, при которых выпадает только 1 ген (в частности ген USP9Y), обнаруживались только в субрегионе AZFa. Проведенные исследования позволяют предположить, что ген USP9Y, скорее всего, является «тонким настройщиком» выработки сперматозоидов, поэтому его скрининг не рекомендуется (42).

#### **Клиническое значение микроделеций Y-хромосомы**

- Делеции Y-хромосомы не встречаются у мужчин с нормоспермией, поэтому очевидным является ее негативное влияние на сперматогенез (43).
- Самая высокая частота Y-делеций выявлена у мужчин с азооспермией (8–12%) и с олигозооспермией (3–7%).
- Делеции крайне редко обнаруживаются у мужчин с концентрацией сперматозоидов >5 млн/мл (около 0,7%).
- Делеции наиболее часто возникают в субрегионе AZFc (приблизительно 65–70%), далее — в субрегионах AZFb и AZFb+c или AZFa+b+c (25–30%), в то время как делеции в субрегионе AZFa встречаются значительно реже (5%).
- Полная делеция субрегионов AZFa и AZFb связана с тяжелым тестикулярным фенотипом (синдром клеток Сертоли) и сперматогенным блоком соответственно. Полная делеция субрегиона AZFc проявляется различными фенотипами, от азооспермии до олигозооспермии.
- Классическая (полная) делеция AZF не связана с повышенным риском крипторхизма или рака яичка (40).

Специфичность и вышеприведенные генотипические/фенотипические корреляции дают основания для проведения анализа делеций Y-хромосомы в

диагностических и прогностических целях при выделении сперматозоидов из яичек (40).

#### **Исследование на выявление Y микроделечий**

Показания для скрининга на делецию AZF базируются на количестве сперматозоидов и включают азооспермию и тяжелую олигозооспермию (количество сперматозоидов <5 млн/мл). Благодаря рекомендациям Европейской академии андрологии (ЕАА) (44) и программе внешнего контроля качества (<http://www.emqn.org/emqn>) ЕАА / EMQN (Европейской сети обеспечения качества молекулярной генетики), Yq-исследование стало более надежным и гомогенным в различных генетических лабораториях. В рекомендациях ЕАА представлен ряд праймеров, которые способны обнаруживать >95% клинически значимых делеций (44). Праймеры состоят из двух маркеров для каждого участка и контрольных маркеров из Yp и X-хромосомы. Первоначальные сообщения о значительной изменчивости частоты делеций, скорее всего, были вызваны техническими проблемами и ненадежными маркерами, и не отражают истинные этнические различия.

#### **Генетическая консультация по делеции AZF**

После зачатия, любые Y-делеции передаются в обязательном порядке по мужской линии, и поэтому необходимо генетическое консультирование. В большинстве случаев, отец и сын имеют одинаковые микроделеции (45–48), но иногда у сына область делеции может быть больше (49). Степень нарушения сперматогенеза (в диапазоне от азоо- до олигоспермии) не может быть предсказана полностью у сына, в связи с отличающимся генетическим набором и наличием или отсутствием факторов окружающей среды с потенциальным токсическим воздействием на репродуктивную функцию. У значительной части сперматозоидов с полной делецией AZFc отсутствуют половые хромосомы (50,51), что определяет потенциальный риск развития синдрома Тернера 45, X0 и других фенотипических нарушений, связанных с мозаицизмом половых хромосом, включая промежуточные половые органы. Скрининг по микроделециям Y-хромосомы у пациентов, имеющих мозаичный кариотип 46, XY/45, X0 и промежуточные половые органы и/или признаками синдрома Тернера показал относительно высокую распространённость делеций AZFc (33%) (52). Есть данные, подтверждающие связь микроделеций Yq с общей нестабильностью Y-хромосомы, что приводит к формированию клеточной линии 45, X0 (53,54). Несмотря на этот теоретический риск, дети, рожденные от отцов, имеющих микроделеции Yq фенотипически нормальные (40,44). Это может быть связано с низкой вероятностью имплантации эмбриона и более высокой частотой самопроизвольных абортов эмбрионов с кариотипом 45, X0.

Мальчики, рождённые после применения ИКСИ у отцов с микроделециями в Y-хромосоме, подлежат длительному диспансерному наблюдению для оценки фертильного статуса. Также целесообразно проведение криоконсервации сперматозоидов в молодом возрасте.

#### **Y-хромосома: делеция «gr/gr»**

В субрегионе AZFc был описан новый тип делеции Yq, которому было дано название «gr/gr делеция» (55). При этой делеции выпадает половина региона AZFc, что приводит к изменению процента мульткопий генов, расположенных внутри этого субрегиона. В самом крупном на сегодняшний день исследовании мужчин белой расы было обнаружено, что у носителей делеции gr/gr почти в 8 раз повышен риск развития олигозооспермии (отношение шансов (ОШ) = 7,9 и 95% доверительный интервал (ДИ): 1,8–33,8, p <0,001) (56). Частота делеции gr/gr у пациентов с олигозооспермией составляет около 4%. По данным четырёх

мета-анализов делеция  $gr/gr$  является существенным фактором риска нарушения образования сперматозоидов (57,58).

Тем не менее, стоит отметить, что частота делеции  $gr/gr$  и её фенотипические проявления в различных этнических группах может варьировать, в зависимости от состояния Y-хромосомы. Например, в некоторых гаплогруппах Y-хромосомы, делеция является фиксированной и, вероятно, не оказывает негативного влияния на сперматогенез. Таким образом, необходимость скрининга делеции  $gr/gr$  остается спорной, особенно для тех лабораторий, которые обследуют различные этнические и географические популяции. Большое многоцентровое исследование показало, что делеция  $gr/gr$  является потенциальным фактором риска для герминогенных опухолей яичка. (59). Тем не менее, эти данные нуждаются в дальнейшем подтверждении с помощью исследований типа «случай-контроль» среди различных этнических и географических групп. При генетическом консультировании, стоит отметить, что частичная делеция AZFc ( $gr/gr$  и  $b2/b3$ ) может предрасполагать к полной делеции AZFc в последующем поколении (60).

Рекомендации	СР
При использовании ИКСИ у мужчин с ОА нет необходимости в проведении скрининга для выявления микроделеции, так как сперматогенез не должен быть нарушен.	A
Для пациентов с тяжелыми нарушениями сперматогенеза (концентрация сперматозоидов <5 млн/якулят) рекомендуется выполнять скрининг для выявления микроделеции Yq и в диагностических, и в лечебных целях. Более того, это имеет важное значение для генетического консультирования (см. ниже).	A
Если микроделеции AZFa или AZFb Y-хромосомы обнаружены, не следует выполнять микро-TESE, так как шанс обнаружения сперматозоидов чрезвычайно низок.	A
Если мужчина с микроделециями Y-хромосомы и его партнерша хотят воспользоваться ИКСИ, их следует осведомить о том, что микроделеции наследуются сыновьями, но не дочерьми.	A

#### АУТОСОМНЫЕ МУТАЦИИ С ТЯЖЕЛЫМИ ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ И БЕСПЛОДИЕМ

Некоторые наследственные мутации связаны с тяжелыми или значительными генерализованными нарушениями, которые сочетаются с бесплодием (табл. 4.4). Такие пациенты находятся под наблюдением врачей с раннего возраста. Вопрос о лечении бесплодия следует рассматривать в контексте целостного подхода к ведению пациента с учётом способности пары в последующем заботиться о ребенке надлежащим образом.

Таблица 4.4. Редкие наследственные синдромы, ассоциированные с бесплодием и другими заболеваниями

Патология	Фенотип	Генетическая основа
Синдром Прадера–Вилли	Ожирение, умственная отсталость	Делеция 15q12 на X-хромосоме по отцовской линии
Синдром Барде–Бидля	Ожирение, умственная отсталость, пигментная дегенерация сетчатки, полидактилия	Аутосомно-рецессивный тип наследования, 16q21
Мозжечковая атаксия и гипогонадотропный гипогонадизм	Евнухоидизм, нарушение походки и речи	Аутосомно-рецессивный тип наследования
Синдром Нунана	Маленький рост, крыловидная шея, аномалии со сторо-	Аутосомно-доминантный тип наследования

	ны сердца и легких, крипторхизм	
Мышечная дистрофия	Мышечное истощение, катаракта, атрофия яичек	Аутосомно-доминантный тип наследования, 19q13.3
Поликистоз почек с доминантным типом наследования	Кисты почек, обструкция семявыводящих путей за счет кист в придатке яичка	Аутосомно-доминантный тип наследования, 16p13.3 и 4q
Дефицит 5-альфа-редуктазы	Гипоспадия (промежностная или мошоночная формы), вагинальный карман, незрелый женский фенотип	Аутосомно-рецессивный тип наследования

### МУТАЦИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ И МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

Муковисцидоз (МВ) является тяжёлым аутосомно-рецессивным заболеванием. Данное генетическое заболевание распространено у лиц белой европеоидной расы, 4% из которых являются носителями мутации гена белка CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) — трансмембранного регулятора муковисцидоза, расположенного на длинном плече 7-ой хромосомы. Он кодирует мембранный белок, который функционирует как ионный канал, одновременно оказывая влияние на формирование семявыбрасывающих протоков, семенных пузырьков, семявыносящих протоков и дистальных 2/3 придатков яичек.

Врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков (синдром ВДОСП), связанное с мутациями гена CFTR было обнаружено примерно у 2% мужчин с ОА, наблюдающихся в клинике Эдинбурга, Великобритания (61). Частота встречаемости у мужчин с ОА различается в разных странах. Клинически отсутствие семявыносящих протоков часто не выявляется, поэтому для исключения ВДОСП всех пациентов с азооспермией следует очень тщательно обследовать, особенно мужчин с объемом спермы <1,5 мл и рН <7. Приблизительно 1500 мутаций гена CFTR представлены в соответствующей базе данных (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). Опубликовано большое количество работ с результатами исследований мужчин с синдромом ВДОСП на наличие различного рода мутаций. Наиболее часто встречаются мутации ΔF508, R117H и W1282X, но их частота и присутствие других мутаций во многом зависят от этнической принадлежности пациента (62,63). Недавно обнаружена отличающаяся последовательность ДНК (аллель 5T) в некодирующей области гена CFTR (63), данный вариант признается скорее «мягкой» мутацией гена CFTR, чем полиморфизмом. У каждого пациента с врожденным отсутствием семявыносящих протоков необходимо проводить анализ на наличие данного варианта.

Поскольку найденных и изученных мутаций становится всё больше, следует предполагать, что у любого мужчины с ВДОСП можно обнаружить ту или иную мутацию. Проводить анализ на все известные мутации не целесообразно, так как большинство из них встречается крайне редко. Скрининг обычно ограничивается наиболее распространенными мутациями в популяции людей, к которой принадлежит пациент.

Учитывая, что данное заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, мутации должны быть обнаружены в обоих аллелях гена CFTR, однако при использовании обычного набора тестов у большинства людей с синдромом ВДОСП мутация выявляется в одной аллели. В этом случае рекомендуется вторая стадия анализа, которая включает прямое секвенирование всего гена. Мужчины с ВДОСП часто имеют умеренной степени выраженности клинические проявления муковисцидоза (например, наличие в анамнезе частых легочных инфекций).



В случае выявления у мужчины синдрома ВДОСП важно проверить его и его партнершу на наличие мутаций, характерных для муковисцидоза. Если женщина будет являться носителем мутации гена CFTR, пара должна очень тщательно взвесить необходимость использования спермы мужа для ИКСИ, поскольку шанс рождения ребенка с муковисцидозом или синдромом ВДОСП составит 50%, в зависимости от типа мутации родителей. Если у партнерши искомые мутации не выявлены, шанс наличия у нее неизвестной ранее мутации составляет приблизительно 0,4%.

#### **Одно- или двустороннее отсутствие или патология семявыносящего протока и аномалии почек**

Одностороннее отсутствие семявыносящих протоков обычно сочетается с отсутствием ипсилатеральной почки и, вероятно, имеет различные генетические причины (64). Следовательно, у таких пациентов скрининг на выявление мутации гена CFTR не проводится. При односторонней аплазии семявыносящего протока мужчины, как правило, остаются фертильными, данная патология является случайной находкой при проведении вазэктомии. Мужчины, у которых выявлены одностороннее отсутствие семявыносящего протока в сочетании с нормальными почками должны быть протестированы на наличие мутаций гена CFTR.

При одно- или двустороннем отсутствии семявыносящих протоков необходимо провести УЗИ органов брюшной полости. Диагностические находки могут варьировать от сочетания одностороннего отсутствия ипсилатеральной почки и семявыносящего протока до двусторонней аномалии со стороны семявыносящих протоков и почек, например, тазовой почки (65).

#### **Неизвестные генетические нарушения**

Принимая во внимание, что большое количество предполагаемых генов вовлечено в сперматогенез, можно предположить, что мутации или полиморфизм генов-кандидатов, регулирующих сперматогенез, лежат в основе большинства идиопатических форм нарушения сперматогенеза (34). Тем не менее, несмотря на интенсивные поиски новых генетических факторов, никаких клинически значимых мутаций/полиморфизма генов (кроме тех, которые связаны с Y-хромосомой) до сих пор выявлено не было (34, 66, 67). Внедрение новых аналитических методов, вероятно, приведет к существенному продвижению в этой области (68,69).

В случаях недостаточного числа сперматозоидов использование метода ИКСИ позволяет мужчинам с тяжелыми нарушениями сперматогенеза иметь детей в тех ситуациях, которые прежде рассматривались как безнадежные. Возникли опасения по поводу того, что дети могут рождаться с врожденными аномалиями, так как при ИКСИ дефектные сперматозоиды способны обойти защитные барьеры женского полового тракта и яйцеклетки. Кроме того, может происходить и оплодотворение дефектных яйцеклеток.

Дети, рожденные с использованием ИКСИ, имеют повышенный риск развития хромосомных aberrаций *de novo* (почти в 3 раза выше, чем при естественном зачатии) и врожденных структурных аномалий, переданных от отца. Лечение с помощью вспомогательных репродуктивных технологий связано с повышенным риском развития патологии сердечно-сосудистой, мочеполовой и желудочно-кишечной систем, опорно-двигательного аппарата и детского церебрального паралича (70–72).

#### **Фрагментация ДНК сперматозоидов**

Частота повреждения ДНК в генах сперматозоидов мужчин с олигозооспермией повышена, что связано с уменьшением возможности оплодотворения естественным путем и более высокой частотой ранних выкидышей (73,74). Степень повреждения ДНК может уменьшаться после перевязки варикозно расширенных вен семенного канатика (75,76).

### ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ИКСИ

Лучший вариант лечения – тот, с которым согласились оба партнера после полного обсуждения генетического риска. Исходно паре необходимо дать полную информацию о рисках для ребенка и помочь им решить вопрос о применении ИКСИ или об отказе от него. В случае конфликта пожеланий пары и интересов будущего ребенка этически оправдан отказ от применения ИКСИ.

Когда оба партнера являются носителями генетических дефектов (например, мутации гена, вызывающего муковисцидоз), вероятность того, что у ребенка разовьется клиническое проявление патологии, может достигать 50%. Многие врачи и сотрудники клиник, занимающихся лечением бесплодия, считают неэтичным по отношению к будущему ребенку и интересам общества выполнение желаний пары по проведению ИКСИ. Если в такой ситуации нельзя прийти к общему согласию, то интересы будущего ребенка, по всей видимости, должны иметь приоритет над интересами пары. Пара также должна рассмотреть возможность предимплантационной диагностики возможной патологии с целью переноса в матку нормальных эмбрионов.

Рекомендации	СР
Стандартный анализ кариотипа следует выполнять всем мужчинам с нарушениями сперматогенеза (<10 млн сперматозоидов/мл), которые для лечения бесплодия обращаются к методу ЭКО.	В
Генетическое консультирование является обязательным как для пар, у которых при клиническом или генетическом обследовании были найдены генетические дефекты, так и для пациентов, которые могут быть потенциальными носителями наследственных болезней.	А
Мужчинам с синдромом Клайнфельтера требуется длительное наблюдение эндокринолога, а с возрастом может возникнуть потребность в андрогензаместительной терапии.	А
Мужчинам с тяжелыми нарушениями сперматогенеза (< 5млн сперматозоидов/мл) настоятельно рекомендуется выполнять тест на микроделеции Yq.	А
Если у мужчины выявлены структурные аномалии семявыносящего протока (одно- или двустороннее отсутствие семявыносящего протока), важно исключить наличие у него и партнерши мутаций гена, вызывающего муковисцидоз (CFTR).	А

### ОБСТРУКТИВНАЯ АЗОСПЕРМИЯ

Обструктивная азооспермия (ОА) – отсутствие сперматозоидов, герминогенных клеток в эякуляте и постэякуляторной моче в связи с двусторонней обструкцией семявыносящих протоков. ОА встречается реже, чем необструктивная азооспермия (НОА) и наблюдается у 15–20% мужчин с азооспермией. Наиболее распространенные причины развития ОА отражены в табл. 4.5.

Таблица 4.5. Классификация ОА, основанная на уровне обструкции причине её возникновения

Состояние	Врожденные причины	Приобретенные причины
Обструкция на уровне придатка яичка	Идиопатическая обструкция на уровне придатка яичка.	Постинфекционная (эпидимит).

	Придатки отделены от яичек (например, неопущение яичек)	Послеоперационные кисты придатка яичка
Обструкция на уровне семявыносящего протока	Врожденное отсутствие семявыносящего протока	Поствазэктомическая. Послеоперационная (грыжи, операции на мошонке)
Обструкция на уровне семявыбрасывающего протока	Кисты предстательной железы (кисты мюллеровых протоков)	Послеоперационная (операции на шейке мочевого пузыря). Постинфекционная

У мужчин с ОА яички обычно нормальных размеров, уровень ФСГ также в норме. При осмотре определяются увеличенные в размерах уплотненные придатки яичек. Иногда семявыносящие протоки могут отсутствовать вследствие врожденных причин или оперативных вмешательств в паховой области и на мошонке. Чаще нарушение проходимости у мужчин с первичным бесплодием обнаруживается на уровне придатка яичка; другими уровнями обструкции могут быть семявыносящие и семявыбрасывающие протоки. У 25% мужчин с предполагаемой обструкцией не удается обнаружить сперматозоиды в придатке яичка, что отражает вероятность интратестикулярной обструкции или наличие необструктивных причин.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

### ИНТРАТЕСТИКУЛЯРНАЯ ОБСТРУКЦИЯ

Интратестикулярная обструкция составляет 15% всех ОА (1). Чаще встречаются приобретенные (например, поствоспалительные или посттравматические обструкции), нежели врожденные формы (например, нарушение соединения сети яичка и выносящих протоков). Приобретенные формы более характерны для нарушений проходимости на уровне придатков яичек и семявыносящих протоков.

### ОБСТРУКЦИЯ НА УРОВНЕ ПРИДАТКА ЯИЧКА

Чаще всего ОА обусловлена обструкцией на уровне придатка яичка и наблюдается у 30–67% мужчин с азооспермией и снижением уровня ФСГ в 2 раза по сравнению с нормой (1–4). Врожденная обструкция на уровне придатка яичка чаще всего манифестирует как ВДОСП, которое в 82% случаях ассоциировано как минимум с одной мутацией гена муковисцидоза (5). ВДОСП часто сочетается с отсутствием дистальной части придатка яичка и агенезией семенных пузырьков (см. выше). Другие врожденные формы обструкции (например, нарушение связи между выносящими канальцами и телом придатка яичка, агенезия/атрезия короткой части придатка яичка) встречаются реже.

Врожденные формы обструкции на уровне придатков яичек часто ассоциированы с хроническими инфекциями синусов и бронхов (синдром Янга) (6), при этом обструкция возникает из-за механической блокады детритом просвета проксимального отдела придатка яичка.

Приобретенные формы ОА являются следствием острых (например, гонококкового) или субклинических форм (например, хламидиозного) эпидидимита, наблюдаются чаще, чем врожденные (7, 8) (см. разд. «Инфекции добавочных мужских половых желез и бесплодие»). Острые или хронические травмы могут приводить к повреждению придатка яичка (9).

Азооспермия также может быть вызвана хирургическим вмешательством на придатке яичка, например удалением кисты. Нарушение проходимости на уровне придатка яичка как результат длительной обструкции в дистальных отделах

может иногда развиваться вследствие хирургического восстановления семявыносящих протоков (10).

#### **ОБСТРУКЦИЯ НА УРОВНЕ СЕМЯВЫНОСЯЩИХ ПРОТОКОВ**

Непроходимость на уровне семявыносящих протоков является самой частой причиной приобретенной ОА в результате вазэктомии с целью хирургической контрацепции и возможным последующим повреждением герминогенных клеток с развитием фиброза (11,12). Приблизительно 2–6% мужчин после хирургической контрацепции обращаются за восстановлением проходимости семявыносящих протоков. У пациентов, которым ранее выполнялась вазовазостомия, в 5–10% случаев развивается обструкция на уровне придатков яичек в результате разрыва канальцев, что обязательно требует выполнения эпидидимовазостомии (см. разд. «Мужская контрацепция»). Обструкция семявыносящего протока также может являться осложнением операций по поводу паховых грыж (13). Полипропиленовая сетка, применяемая при герниопластике, может вызывать фибропластическую реакцию в окружающих тканях с вовлечением или полной облитерацией семявыносящих протоков (14).

Наиболее частая врожденная причина обструкции семявыносящих протоков – синдромом ВДОСП, который часто сопровождается муковисцидозом. Односторонняя агенезия или частичный дефект семявыносящего протока ассоциируется с аномалиями контралатерального протока или агенезией почек в 80 и 26% случаев соответственно (15) (см. раздел «Генетические нарушения при бесплодии»). Обструкции на уровне дистальной части семявыносящего протока включают синдромом ВДОСП и случайное повреждение семявыносящего протока при выполнении операций по поводу грыж (16).

#### **ОБСТРУКЦИЯ НА УРОВНЕ СЕМЯВЫБРАСЫВАЮЩИХ ПРОТОКОВ**

Обструкция на уровне семявыбрасывающего протока наблюдается приблизительно у 1–3% мужчин с ОА (1). Выделяют кистозную и поствоспалительную формы.

Обструкции из-за кист обычно носят врожденный характер (например, киста мюллера протока или киста мочеполювого синуса/семявыбрасывающего протока) и локализируются в медиальной части простаты между семявыбрасывающими протоками. В мочеполювом синусе измененные один или оба семявыбрасывающих протока опорожняются в кисту (17), тогда как при аномалиях мюллера протока семявыбрасывающие протоки смещены латерально и сдавлены кистой (18).

Парамедианные или латеральные внутривоспалительные кисты – кисты вольфовых протоков, которые редко встречаются в клинической практике (19).

Поствоспалительные обструкции семявыбрасывающего протока являются следствием острого, подострого или хронического уретропростатита (20).

Врожденные или приобретенные полные обструкции семявыбрасывающих протоков зачастую сопровождаются небольшим объемом эякулята, кислым рН спермы, уменьшением уровня или отсутствием фруктозы. Семенные пузырьки обычно расширены (переднезадний диаметр >15 мм) (20, 21).

#### **ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОБСТРУКЦИЯ ДИСТАЛЬНОЙ ЧАСТИ СЕМЯВЫНОСЯЩИХ ПРОТОКОВ**

Функциональная обструкция дистальной части семявыносящих протоков может быть связана с локальной нейропатией (22). Это патологическое состояние часто ассоциируется с уродинамическими расстройствами, так как наблюдаются ампуловезикальная атония или повышение давления в семявыбрасывающем

протоке, подтверждаемое данными вазографии. Функциональные нарушения проходимости в дистальной части семявыносящих протоков отмечаются при ювенильном сахарном диабете и поликистозной болезни почек (23); однако в большинстве случаев какой-либо общей патологии обнаружить не удастся. Результаты анализа эякулята варьируют между азооспермией, криптозооспермией и тяжелой формой ОАТ-синдрома.

### ДИАГНОСТИКА

У пациентов с азооспермией или тяжелой олигозооспермией при яичках нормального размера и нормальном уровне гормонов следует заподозрить наличие обструкции семенного тракта (УД: 3).

### АНАМНЕЗ

Необходимо выяснить наличие или отсутствие у пациента:

- гемоспермии;
- болей после эякуляции;
- уретрита или простатита;
- симптомов раздражения или обструкции мочевых путей;
- предшествующего увеличения мошонки, болей или операций на ней;
- предшествующего вмешательства по поводу грыжи или травм;
- хронических инфекций синусов и дыхательных путей.

### ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

На ОА указывают следующие признаки:

- объём по крайней мере 1 яичка >15 мл (хотя при ОА в сочетании с частичной тестикулярной недостаточностью могут обнаруживаться и меньшие по объёму яички);
- увеличенный и уплотнённый придаток яичка;
- узелки в придатке яичка или в семявыносящих протоках;
- отсутствие или частичная атрезия семявыносящего протока;
- признаки уретрита;
- изменения в предстательной железе.

### АНАЛИЗ ЭЯКУЛЯТА

В соответствии с рекомендациями ВОЗ необходимо проведение по крайней мере двух анализов эякулята с интервалом в 2–3 мес. (см. разд. «Исследование эякулята»). Азооспермия означает невозможность обнаружить сперматозоиды после центрифугирования при 400-кратном увеличении. Требуется тщательное повторное исследование мазков после разжижения эякулята. Если ни одного сперматозоида не было найдено в нативных препаратах, необходимо центрифугировать весь образец разжижения при 3000 г в течение 15 мин. Полученный конгломерат нужно исследовать на наличие сперматозоидов.

Наличие эякулята в объеме <1,5 мл, кислой среды (рН <7) и низкий уровень фруктозы говорят об обструкции семявыбрасывающего протока или ВДОСП. Если объем эякулята незначительный, следует провести исследование анализа мочи на наличие сперматозоидов после эякуляции, при их обнаружении подтверждается нарушение проходимости семявыбрасывающего протока. Отсутствие сперматозоидов и незрелых герминогенных клеток в эякуляте позволяет предполагать наличие обструкции на уровне проксимальной или дистальной части семявыносящего протока.

### ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ГОРМОНОВ

Уровень ФСГ в сыворотке крови может быть нормальным, что не исключает тестикулярную природу азооспермии (например, нарушение сперматогенеза). У 40% мужчин с первичными нарушениями сперматогенеза уровень ФСГ находится в пределах нормы. Уровень ингибина В имеет более высокую прогностическую ценность в отношении состояния сперматогенеза (4).

#### **УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

УЗИ мошонки — обязательное исследование, которое помогает выявить признаки обструкции (например, расширение сети яичка, увеличение придатка яичка с кистозными изменениями или отсутствие семявыносящего протока) и исключить признаки дисгенезии яичка (например, негомогенность гистоархитектоники яичка, наличие микрокальцинатов). Для пациентов с маленьким объемом эякулята и подозрением на дистальную обструкцию показано проведение трансуретрального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). По возможности следует выполнять ТРУЗИ в двух проекциях с использованием высокочастотного датчика (>7 МГц) с высокой разрешающей способностью. Найденные при ТРУЗИ изменения, такие как увеличение семенных пузырьков (переднезадний размер 15 мм) (21) и округлые анэхогенные зоны в семенных пузырьках (24) зачастую связаны с обструкцией эякуляторного тракта, особенно при объеме эякулята <1,5 мл. Известны и другие изменения при ОА: кисты мюллерова протока или мочеполового синуса/семявыбрасывающего протока (20), кальцификация семявыбрасывающего протока (25). ТРУЗИ может быть также использовано при аспирации жидкости из семенных пузырьков (26). Инвазивное обследование, включая биопсию яичка, ревизию мошонки и дистальных отделов семявыносящего протока показано для всех пациентов с ОА, у которых имеется подозрение на приобретенную обструкцию семенных путей. Диагностический этап и восстановительные реканализационные операции необходимо выполнять одновременно.

#### **Биопсия яичка**

В ряде случаев для исключения нарушений сперматогенеза показано выполнение биопсии яичка. Биопсию яичка следует комбинировать с экстракцией тестикулярных сперматозоидов (например, TESE) с целью их криоконсервации и последующего применения при ИКСИ в случаях, когда невозможно выполнить хирургическую реканализацию или ее результаты оказались неэффективными. Имеется балловая система оценки результатов биопсии яичек (например, шкала Йонсена) (27).

#### **Лечение**

##### **ИНТРАТЕСТИКУЛЯРНАЯ ОБСТРУКЦИЯ**

На интратестикулярном уровне устранение обструкции невозможно, следовательно выполнение реканализации семявыносящего протока не даст результатов; поэтому рекомендуется выполнение TESE. Выделенные сперматозоиды могут быть сразу же использованы для ИКСИ или подвергнуты криоконсервации.

##### **ОБСТРУКЦИЯ НА УРОВНЕ ПРИДАТКА ЯИЧКА**

Микрохирургическая аспирация спермы из яичка (MESA) (28) показана пациентам с синдромом ВДОСП. TESE и PESA также являются хорошими вариантами получения спермы из яичек у мужчин с ОА (29). Полученные таким методом сперматозоиды обычно используются для ИКСИ. Обычно одна

процедура MESA обеспечивает достаточным количеством генетического материала для нескольких попыток ИКСИ (30) и сопровождается высокой способностью сперматозоидов к оплодотворению с высокой частотой наступления беременностей (31). Пациентам с азооспермией вследствие приобретенной обструкции семенных путей на уровне придатка яичка рекомендуется выполнять микрохирургическую эпидидимовазостомию по типу «конец в конец» или «конец в бок», при этом наиболее предпочтительной техникой операции является микрохирургическая инвагинация эпидидимовазостомы (32).

Реконструкция может быть как односторонней, так и двусторонней процедурой; восстановление проходимости и частота беременностей обычно выше при двустороннем вмешательстве. До микрохирургического этапа операции необходимо удостовериться в сохранности проходимости семенных канальцев ниже придатка яичка. Анатомическая реканализация после операции может занять 3–18 мес. Перед микрохирургическим вмешательством (и во всех случаях, когда невозможна реканализация) сперматозоиды придатка яичка должны быть аспирированы и подвергнуты криоконсервации для последующего ИКСИ, если хирургическая реканализация окажется неэффективной (30).

Проксимность восстанавливается в 60–87% случаев, а общая частота наступления беременностей составляет 10–43%. Успех реканализации может снижаться в результате пред- или интраоперационных находок (например, сопутствующие нарушения морфологии яичка, отсутствие сперматозоидов в семенной жидкости при изучении малых канальцев придатка яичка, выраженный фиброз придатка яичка).

#### **ОБСТРУКЦИЯ ПРОКСИМАЛЬНОЙ ЧАСТИ СЕМЯВЫНОСЯЩЕГО ПРОТОКА**

Проксимальная обструкция семявыносящего протока после вазэктомии требует микрохирургического восстановления его проходимости (см. разд. «Мужская контрацепция»). Вазовазостомия может потребоваться и в редких случаях проксимальной непроходимости семявыносящего протока (ятрогенной, посттравматической, поствоспалительной). Если при исследовании жидкости из семявыносящего протока во время операции сперматозоидов не обнаружено, следует предполагать наличие вторичной обструкции на уровне придатка яичка, особенно если семенная жидкость из проксимального отдела протока представлена тонкими нитями по типу «зубной пасты». В таких случаях показано выполнение микрохирургической вазоэпидидимостомии.

#### **ОБСТРУКЦИЯ ДИСТАЛЬНОЙ ЧАСТИ СЕМЯВЫНОСЯЩЕГО ПРОТОКА**

Обычно невозможно исправить протяженные двусторонние дефекты семявыносящего протока, образующиеся при непреднамеренном пересечении/иссечении протока в процессе герниопластики в раннем детстве или при предшествующей орхипексии (16). В этих случаях проводят аспирацию сперматозоидов из проксимальной части семявыносящего протока (37) или применяют методы TESE/MESA для последующей криоконсервации сперматозоидов и ИКСИ. При обширном одностороннем поражении семявыносящего протока, ассоциированном с атрофией контралатерального яичка, для перекрестной вазовазостомии или вазоэпидидимостомии возможно использование здорового семявыносящего протока от атрофированного яичка.

#### **ОБСТРУКЦИЯ СЕМЯВЫБРАСЫВАЮЩЕГО ПРОТОКА**

Лечение при обструкции семявыбрасывающего протока зависит от этиологии

поражения. При обширных поствоспалительных обструкциях, а также при опорожнении одного или обоих семявыбрасывающих протоков в интрапростатическую срединную кисту может применяться трансуретральная резекция выходных отделов семявыбрасывающих протоков (TURED) (20,38). Резекция может привести к удалению части семенного бугорка.

В случаях обструкции срединной интрапростатической кистой требуется ее вскрытие и иссечение (20). Интраоперационное ТРУЗИ делает эту процедуру безопаснее. Если во время данной процедуры проводится оценка дистальной части эякуляторного пути, введение метиленового синего в семявыносящий проток позволяет убедиться в восстановлении проходимости семявыбрасывающих протоков. Следует учитывать наличие лишь ограниченных данных по эффективности хирургического лечения обструкции семявыбрасывающего протока, в плане наступления спонтанной беременности по сравнению с аспирацией сперматозоидов и ИКСИ.

К осложнениям, возникающим после TURED, относят ретроградную эякуляцию при повреждении шейки мочевого пузыря и рефлюкс мочи в семявыбрасывающие протоки, семенные пузырьки и семявыносящие протоки (что приводит к низкой подвижности сперматозоидов, к закислению среды в эякуляте и эпидидимиту). Альтернативой TURED служат MESA, TESE, аспирация сперматозоидов из проксимальной части семявыносящего протока, из семенных пузырьков под контролем УЗИ и прямая аспирация семенной жидкости из кисты. В случаях функциональной обструкции дистальных отделов семявыбрасывающих протоков TURED не приводит к увеличению объема эякулята. В таких случаях сперматозоиды могут быть получены при антеградном промывании семенного тракта (38). Сперматозоиды, выделенные с помощью любой из вышеупомянутых хирургических методик, в обязательном порядке должны быть подвергнуты криоконсервации для последующих вспомогательных репродуктивных процедур.

Рекомендации	СР
При азооспермии с обструкцией на уровне придатка яичка стандартные процедуры включают в себя вазовазостомию и туболовазостомию.	B
Дополнительно могут быть использованы методики по выделению сперматозоидов, такие как MESA, TESE и PESA. Эти методы должны использоваться только тогда, когда возможна криоконсервация полученного материала.	B
При азооспермии, вызванной обструкцией на уровне придатка яичка, необходимо выполнять ревизию мошонки с микрохирургической аспирацией сперматозоидов из придатка яичка и их криоконсервацией по возможности в сочетании с микрохирургической реконструкцией. Результаты реконструктивной микрохирургической коррекции зависят от причины, вызвавшей обструкцию, ее локализации, а также от опыта хирурга.	B

## ВАРИКОЦЕЛЕ

Варикоцеле — это распространенная патология (см. разд. «Исследование эякулята»), для которой характерны следующие последствия:

- нарушение роста и развития ипсилатерального яичка;
- боль и дискомфорт;
- бесплодие.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

- Субклиническая форма: вены семенного канатика не пальпируются, нет видимых изменений мошонки в покое и при пробе Вальсальвы, но выявляются специальными методами исследования (доплеровское ультразвуковое сканирование) (3).
- I степень: вены пальпируются только при пробе Вальсальвы.



- II степень: вены пальпируются в покое, видимого расширения вен семенного канатика нет.
- III степень: расширение вен определяется визуально и пальпаторно в покое.

### ДИАГНОСТИКА

Диагноз варикоцеле определяется при физикальном осмотре и подтверждается данными цветной доплерографии мошонки и семенного канатика (2). В клинических центрах, где проводится лечение с помощью эмболизации, антеградной или ретроградной склеротерапии, диагноз должен дополнительно подтверждаться рентгенофлебографией.

### ЛЕЧЕНИЕ

Существует несколько вариантов лечения варикоцеле (табл. 4.6). Тип вмешательства определяется в основном опытом врача. Несмотря на то, что в настоящее время в арсенале имеется такой метод лечения, как лапароскопическая варикоцелэктомия, при выборе метода необходимо также руководствоваться соотношением цена/эффективность.

Таблица 4.6. Частота рецидивов и осложнений, связанных с лечением варикоцеле

Лечение	Источники	Частота рецидивов/персистенции	Частота осложнений
Антеградная склеротерпия	18	9	Частота осложнений 0,3–2,2 ; атрофия яичек, гематома мошонки, эпидидимит, эритема левой боковой поверхности брюшной стенки.
Ретроградная склеротерапия	19	9,8	Побочные реакции на контрастное вещество, боль в боку, персистирующий тромбофлебит, перфорация сосуда.
Ретроградная эмболизация	20,21	3,8–10	Боль вследствие тромбофлебита, кровоточащая гематома, инфекция; перфорация яичковой вены, гидроцеле; рентгенофлебографические осложнения, например реакция на контрастное вещество; миграция эмбола яичковой вены (окклюдера) вследствие смещения катетера, ретроперитонеальное кровотечение, фиброз обструкции мочеточника.
Открытые операции			
Операции на мошонке		-	Атрофия яичек, повреждение артерии с риском нарушения кровоснабжения и гангрены яичка, гематома мошонки и послеоперационное гидроцеле
Паховый доступ	22	13,3	Возможность оставления непереязанных ветвей яичковой вены.
Высокое лигирование	23	29	У 5–10 развивается гидроцеле (<1 )
Микрохирургия паховой и подпаховой области	24,25	0,8–4	Послеоперационное гидроцеле, повреждение артерии, гематома мошонки.
Лапароскопические операции	26,27	3–7	Повреждение яичковой артерии и лимфатических сосудов; повреждение кишки, сосудов, нервов; тромбоз эмболия легочной артерии; перитонит; кровотечение; послеоперационная боль в правом плече (в связи с растяжением диафрагмы при наложении пневмоперитонеума); пневмоскротум; раневая инфекция

Рекомендации	СР
Проводить лечение варикоцеле рекомендуется подросткам, у которых имеется	В

прогрессирующее нарушение развития яичек, доказанное клиническим осмотром в динамике.	
Нет доказательств эффективности лечения варикоцеле у бесплодных мужчин с нормальными показателями спермограммы или у мужчин с субклинической формой варикоцеле. В этой ситуации проводить лечение варикоцеле не рекомендуется (15–17).	A
Необходимо рассмотреть необходимость лечения при клинических признаках варикоцеле, олигоспермии, бесплодии продолжительностью более 2-х лет, отсутствии других причин бесплодия у супружеской пары.	A

СР — степень рекомендации

### ГИПОГОНАДИЗМ

Гипогонадизм характеризуется нарушениями функции яичка, которые могут влиять на сперматогенез и/или синтез тестостерона. Клиническая картина определяется степенью дефицита андрогенов и тем, когда развивается этот синдром — до или после пубертатного развития вторичных половых признаков (табл. 4.7).

Таблица 4.7. Симптомы и признаки гипогонадизма, развивающегося до или после пубертатного периода\*

Пораженный орган/функция	До завершения пубертата	После завершения пубертата
Гортань	Отсутствует изменение голоса	Отсутствует изменение голоса
Волосы	Горизонтальная линия роста волос на лобке Прямая линия роста волос на лбу Снижение роста волос на лице	Уменьшение вторичного оволосения на теле
Кожа	Продукция кожного сала отсутствует Угревая сыпь не выражена Бледность, морщинистость кожи	Снижение продукции кожного сала Угревая сыпь не выражена Бледность, морщинистость кожи
Кости	Евнухоидный невысокий рост Остеопороз	Остеопороз
Костный мозг	Анемия легкой степени	Анемия легкой степени
Мышцы	Недоразвитость	Гипотрофия
Простата	Недоразвитость	Гипотрофия
Пенис	Инфантильный	Нет изменения в размерах
Яички	Нарушение опущения яичек Маленький объем яичек	Снижение объема яичек
Сперматогенез	Не инициирован	Инволюция
Либи́до и потенция	Не развиты	Потеря

\*Модифицированные данные Nieschlag и соавт (1).

Этиологические и патогенетические механизмы развития гипогонадизма можно разделить на 3 основные группы:

- первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм, связанный с поражением яичек;
- вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм, вызванный недостаточностью гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и/или секреции гонадотропинов (ФСГ, ЛГ);
- отсутствие чувствительности к андрогенам (резистентность органов-мишеней).

Наиболее частые состояния, при которых развиваются различные варианты

гипогонадизма, представлены в табл. 4.8.

Таблица 4.8. Нарушения при мужском гипогонадизме\*

<b>Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм (тестикулярная недостаточность)</b>
Анорхия
Неопущение яичек
Синдром Клайнфельтера
Микроделеции Y-хромосомы
Количественные и структурные аномалии хромосом
Травма, перекрут яичка, орхит
Ятрогенные причины (операции, лекарственные препараты, воздействие лучевой терапии или цитостатиков)
Действие экзогенных факторов (токсины, тепловое воздействие, вредное производство)
Системные заболевания (цирроз печени, почечная недостаточность)
Опухоли яичек
Варикоцеле
Идиопатический (например, поздний гипогонадизм)
<b>Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм (вторичная тестикулярная недостаточность)</b>
Врожденные
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм</li> <li>● Нормосмический</li> <li>● Гипосмический/аносмический (синдром Каллмана)</li> <li>● Приобретенные (опухоли следующих локализаций):</li> <li>● промежуточный мозг (краниофарингиомы, менингиомы)</li> <li>● гипоталамус или гипофиз</li> </ul>
Синдром «пустого» турецкого седла
Гранулематозные заболевания
Переломы основания черепа
Ишемическое или геморрагическое поражение в области гипоталамуса
Гиперпролактинемия
Лекарственные препараты/анаболические стероиды, лучевая терапия
Резистентность органов-мишеней к андрогенам
Тестикулярная феминизация
Синдром Рейфенштейна

\*Модифицированные данные Nieschlag и соавт.(1)

### **Гипогонадотропный гипогонадизм**

Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ) характеризуется низким уровнем гонадотропина, половых гормонов и отсутствием анатомических или функциональных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (2). ИГГ может быть изолированным состоянием или сочетаться с аносмией, гипосмией (синдром Каллмана). Генетические факторы, вызывающие дефицит гонадотропинов, могут воздействовать на уровне гипоталамуса или гипофиза.

Мутации в генах-кандидатах (сцепленные с X-хромосомой или аутосомальные) могут быть обнаружены приблизительно в 30% «врожденных» случаев (2). Скрининг на их выявление необходимо проводить до индукции беременности (3).

Приобретенный гипогонадотропный гипогонадизм может быть вызван некоторыми лекарственными средствами, гормонами, анаболическими стероидами и опухолями. При подозрении на опухоль требуется компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография для исключения синдрома «турецкого седла», а также полное эндокринологическое обследование.

Нарушение гормональной регуляции легко выявляется (4). Эндокринный дефицит приводит к отсутствию сперматогенеза и выработки тестостерона, вследствие снижения секреции ЛГ и ФСГ. После исключения вторичных форм

(лекарственные препараты, гормоны, опухоли) выбор терапии зависит от цели: достижение нормального уровня андрогенов либо фертильности.

Заместительная монотерапия андрогенами нормализует уровень андрогенов с последующим развитием вторичных половых признаков (в случаях появления гипогонадизма до пубертатного периода), достижением эу(нормо)гонадного состояния. Однако для стимуляции выработки сперматозоидов необходимо применение хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в комбинации с рекомбинантным/мочевым ФСГ или человеческими менопаузальными гонадотропинами. В редких случаях «фертильного евнухоидизма» отмечается достаточная продукция ФСГ, но не ЛГ. В такой ситуации монотерапия ХГЧ может быть достаточной для стимуляции продукции сперматозоидов и достижения нормального уровня тестостерона (5).

Если гипогонадотропный гипогонадизм имеет гипоталамическую природу, альтернативой лечению ХГ является пульс-терапия ГнРГ (6). Пациентам, у которых гипогонадизм развился до наступления пубертатного периода и которые не получали терапию гонадотропинами или ГнРГ, для достижения нормальной продукции сперматозоидов требуется 1–2 года лечения.

Как только наступает беременность партнёрши, можно вернуться к заместительной терапии препаратами тестостерона.

#### **ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ**

С гипергонадотропным гипогонадизмом у мужчин связано много факторов (см. табл. 4.8 и разд. «Генетические нарушения при бесплодии»). Большинство из приведенных факторов в табл. 4.8 нарушают только репродуктивную функцию яичек, поэтому повышается только уровень ФСГ. Тем не менее, имеются сообщения о том, что у мужчин с бесплодием повышен риск развития нарушения функции клеток Лейдига (7), а у мужчин с синдромом Клайнфельтера часто повышен уровень ЛГ и с возрастом развивается гипоандрогения (8). После расширенной биопсии яичка для проведения TESE/ИКСИ у таких пациентов было зафиксировано снижение уровня тестостерона в крови, что делает необходимым наблюдение этих пациентов у эндокринолога в течение длительного времени (9).

Гипергонадотропный гипогонадизм с нарушением и репродуктивной, и эндокринной функций яичек возникает после лечения препаратами ГнРГ или хирургической кастрации при раке простаты (10).

Лабораторная диагностика при гипергонадотропном гипогонадизме основана на повышении уровня ФСГ, ЛГ и снижении уровня тестостерона (3). Уровень тестостерона следует определять, исходя из концентрации в плазме крови глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). На основании уровней общего тестостерона, альбуминов и ГСПГ, может быть рассчитан уровень свободного и биодоступного тестостерона (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>).

Так как концентрация тестостерона в плазме варьирует в течение дня, необходимо проводить забор крови для анализа до 10.00 утра. Существующие рекомендации по заместительной терапии андрогенами основываются на общем уровне тестостерона. По общепринятому мнению, при уровне общего тестостерона >12 нмоль/л (350 нг/дл) заместительной терапии не требуется. При уровне общего тестостерона <8 нмоль/л (230 нг/дл) заместительная терапия, как правило, эффективна. Если уровень общего тестостерона 8–12 нмоль/л (при повторном исследовании), можно провести пробное 3–6-месячное лечение тестостероном. Как правило, андрогены не следует назначать мужчинам без признаков гипогонадизма.

Тестостерон подавляет синтез ЛГ и ФСГ в гипофизе, следовательно, заместительную терапию не следует назначать для лечения бесплодия.

У мужчин с ожирением для определения тактики может быть полезно измерение уровня общего тестостерона и ГСПГ для расчета свободного тестостерона или измерение свободного тестостерона путем равновесного диализа (11). Для клинического применения доступны следующие формы тестостерона: инъекционная, пероральная и трансдермальная (3). Наилучшим препаратом считается тот, который поддерживает концентрацию тестостерона в пределах физиологической нормы (11–13). См. также рекомендации ЕОУ по гипогонадизму (14)

Рекомендации	СР
Для восстановления фертильности у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом эффективна лекарственная терапия (4).	A*
Заместительная терапия тестостероном строго противопоказан для лечения мужского бесплодия (13).	A*

\* Степень доказательности повышена на основании Консенсуса группы специалистов

### КРИПТОРХИЗМ

Крипторхизм — наиболее частая врожденная аномалия развития половых органов у мужчин, обнаруживается у 2–5% новорожденных мальчиков, зависит от внутриутробного возраста плода (частота крипторхизма выше у недоношенных детей) и возраста после рождения. В течение первых 3 мес жизни распространенность крипторхизма снижается до уровня 1–2%. Приблизительно в 20% случаев крипторхизма яички не пальпируются и локализируются в брюшной полости.

В этиологии крипторхизма выделяют множество причин как эндокринного, так и генетического характера. Для процесса нормального опущения яичек требуется адекватное функционирование и взаимодействие гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Эндокринные расстройства во время I триместра беременности могут приводить к нарушению развития гонад и неопущению яичек в мошонку. Однако у большинства мальчиков с неопущенными яичками после рождения отсутствуют какие-либо нарушения со стороны эндокринной системы. Считается, что крипторхизм может быть частью так называемого синдрома дисгенезии гонад (СДГ), который возникает в результате действия факторов внешней среды или генетических нарушений на ранних сроках беременности. Синдром дисгенезии гонад помимо крипторхизма включает в себя гипоспадии, снижение фертильности, повышенный риск развития злокачественных опухолей и дисфункцию клеток Лейдига (1).

### МЕХАНИЗМ ОПУЩЕНИЯ ЯИЧЕК И ЕГО НАРУШЕНИЯ

Процесс опущения яичек проходит в 2 этапа: трансабдоминальный и паховый. На первом этапе — «трансабдоминального опущения» — развитие направляющей связки яичка и генитально-паховой связки играет наиболее важную роль. Антимюллеровский гормон регулирует трансабдоминальный этап опущения яичек. Индукция направляющей связки яичка у мышей зависит от функционирования гена инсулиноподобного фактора 3 (Insl3) (4). Данный ген экспрессируется в клетках Лейдига, его инактивация приводит к билатеральному крипторхизму со свободно мигрирующими яичками и семявыносящими протоками (5). Андрогены играют важную роль в обеих фазах опущения яичка. Другие семейства генов (например, специфическая комбинация генов кода NOX и гены GREAT/RXFP2, рецептор, связанный с G-белком, влияющий на опущение яичек) также могут влиять на развитие половых органов и процесс миграции

яичек в мошонку (6,7).

### **ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССА ОПУЩЕНИЯ ЯИЧЕК**

Неопущение яичек может быть обусловлено действием 2 гормональных причин: гипогонадизмом и нечувствительностью к андрогенам. Повышение процента мужчин с патологией со стороны репродуктивной системы может быть объяснено воздействием повышенного уровня эстрогенов во время беременности (8). Некоторые пестициды и химические вещества часто обладают эстрогенной активностью (ксено-эстрогены) и действуют как гормональные модуляторы (9). На животных моделях было показано, что эстрогенные и антиандрогенные свойства этих веществ могут являться причиной гипоспадии, крипторхизма, снижения плотности (концентрации) сперматозоидов и повышения риска развития опухолей яичка как за счет рецепторопосредованных механизмов, так и за счет прямого токсического воздействия, связанного с дисфункцией клеток Лейдига (10).

### **ЭФФЕКТЫ КРИПТОРХИЗМА**

#### **ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕРМИНОГЕННЫХ КЛЕТОК**

После первого года жизни в герминогенных клетках неопущенных яичек наступают дегенеративные изменения, которые зависят от уровня расположения яичек (11). В течение 2-го года жизни число герминогенных клеток снижается. У 10–45% больных наблюдается полная потеря герминогенной ткани. Поэтому для сохранения сперматогенеза рекомендуется проводить лечение в раннем возрасте, особенно при двустороннем крипторхизме. Хирургическое лечение является наиболее эффективным и испытанным методом перемещения яичек в мошонку. Гормональная терапия хорионическим гормоном человека (ХГЧ), применялась повсеместно в прошлом, но сейчас от нее отказались из-за высокого уровня апоптоза герминогенных клеток после лечения (12).

#### **СВЯЗЬ С ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ**

У мужчин, в анамнезе которых был крипторхизм, часто обнаруживаются нарушения в спермограмме (13). Хирургическое лечение в течение первых 2 лет жизни положительно сказывается на последующей фертильности (14). Тем не менее, не существует убедительных доказательств протективного эффекта ранней орхипексии. При одностороннем крипторхизме в анамнезе отцовство достигается практически так же, как и среди мужчин без крипторхизма: в 89,7 и 93,7% случаях соответственно.

У мужчин с односторонним крипторхизмом наступление отцовства не зависит от возраста пациента, предоперационной локализации яичка и его размеров (15). Тем не менее, наличие в анамнезе одностороннего крипторхизма может приводить к снижению фертильности. Для наступления беременности необходимо больше времени.

У мужчин с билатеральным крипторхизмом олигозооспермия наблюдается в 31% случаев, а азооспермия – в 42%. При двустороннем крипторхизме отцовство наступает в 35–53% случаев. При двустороннем крипторхизме и азооспермии выполнение орхипексии даже во взрослом возрасте может привести к появлению сперматозоидов в эякуляте (16).

#### **ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ**

Крипторхизм является фактором риска развития опухолей яичка и ассоциируется с микрокальцинатами в яичке и внутриканальной герминогенной

неоплазии несекреторного типа (ITGCNU); ранее карцинома яичек *in situ* (CIS). У 5–10% больных с опухолями яичка отмечается крипторхизм в анамнезе (17). Риск развития герминогенной опухоли в 3,6–7,4 раза выше, чем в общей популяции, и у 2–6% мужчин с крипторхизмом в анамнезе развивается опухоль яичка (17). Выполнение орхипексии до пубертатного возраста снижает риск возникновения опухолей яичка (18). Тем не менее, упомянутая и другие схожие публикации опираются на ретроспективные данные, поэтому нельзя исключить вероятность того, что мальчики, которым была выполнена ранняя и поздняя орхипексия, относятся к группам с различным патогенезом.

### ЛЕЧЕНИЕ КРИПТОРХИЗМА

#### ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

В прошлом ХГЧ или ГнРГ широко применялись для лечения крипторхизма. Хотя в 15–20% случаях яички опускаются в мошонку на фоне гормональной терапии, в 20% из них они позже вновь поднимаются. Также прием ХГЧ может быть вредным для будущего сперматогенеза, вызывая повышение апоптоза герминогенных клеток (12), поэтому гормональная терапия больше не рекомендуется.

#### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Эффективность хирургического лечения крипторхизма составляет 70–90% (19). Если семенной канатик и сосуды слишком коротки для мобилизации и перемещения яичка в мошонку, то возможно проведение ступенчатой орхипексии (по Фаулеру–Стивенсу) с применением открытых оперативных вмешательств, лапароскопической или микрохирургической орхипексии. Вопрос об оптимальном возрасте для выполнения операции вызывает споры. Некоторые исследования показывают положительный эффект раннего (во время первых 2-х лет жизни) лечения в плане сохранения фертильности в будущем (20), в то время как последнее рандомизированное исследование показало, что операция в 9 месяцев приводит к частичному наверстыванию роста яичка до возраста по меньшей мере 4 года по сравнению с орхипексией в 3-летнем возрасте (21). Эти данные ясно говорят о том, что раннее выполнение операции оказывает положительное влияние на рост яичка. Объем яичка — ориентировочное (непрямое) отражение сперматогенной активности, дающее надежду на улучшение сперматогенеза в будущем.

Выполнение биопсии при орхипексии позволяет выявить ITGCNU, удаление которой предотвращает развитие злокачественной опухоли. Если до наступления половой зрелости крипторхизм не был устранен, то удалять неопустившееся яичко не стоит, так как оно секретирует тестостерон. Более того, как отмечено выше, коррекция двустороннего крипторхизма даже во взрослом возрасте может привести к выработке сперматозоидов у мужчины с азооспермией (16).

Наиболее серьезным осложнением после орхипексии является повреждение сосудов, кровоснабжающих яичко, что в 1–2% случаев может привести к тестикулярной атрофии. В случае непальпируемых яичек и при достаточной длине сосудистой ножки послеоперационная атрофия наблюдается у 12% пациентов. При выполнении ступенчатой орхипексии сообщается о 40%-ой частоте развития послеоперационной атрофии (19).

#### Выводы

- Крипторхизм — мультифакторное заболевание, которое по своей этиологии может быть следствием воздействия, как генетических факторов, так и

гормональных нарушений на ранних сроках беременности (УД: 3).

- Крипторхизм часто ассоциирован с дисгенезией гонад, является фактором риска бесплодия и развития герминогенных опухолей (УД: 2b).
- По-прежнему обсуждается, может ли ранняя хирургическая коррекция предотвратить потерю герминогенных клеток или нет, однако рандомизированное исследование показало улучшение роста яичек у мальчиков, которым была проведена операция в возрасте 9 мес., по сравнению с теми, которых оперировали в 3 года.
- Дети у мужчин с односторонним крипторхизмом рождаются с той же частотой, что и у мужчин без крипторхизма (УД: 3).
- Двусторонний крипторхизм значительно снижает возможность отцовства (УД: 3).

Рекомендации	СР
Не рекомендуется гормональная терапия у взрослых с крипторхизмом.	A
Ранняя орхипексия (в возрасте 6–12 мес.) может оказывать положительное влияние на развитие яичек в период половой зрелости.	B
Если орхипексия выполняется в период половой зрелости, во время операции рекомендуется проводить биопсию яичка с целью исключения внутриканальной герминогенной неоплазии несекреторного типа (ITGGNU, ранее карцинома яичка <i>in situ</i> )	B

### ИДИОПАТИЧЕСКОЕ МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

У 44% мужчин с бесплодием достоверные причины его возникновения обнаружить не удастся. (1).

#### ЭМПИРИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Несмотря на большой выбор препаратов для лечения идиопатического мужского бесплодия, научная доказательность эмпирического подхода в терапии невелика (2). Андрогены, ХГЧ/человеческий менопаузальный гонадотропин, бромкриптин, альфа-блокаторы, системные кортикостероиды и препараты магния неэффективны в лечении ОАГ-синдрома. Фоликулостимулирующий гормон может оказывать положительное воздействие на определенных пациентов (3). Кокрейновское исследование показало, что у мужчин, принимающих антиоксиданты перорально значительно увеличивался коэффициент рождаемости [ОШ = 4,85, 95% ДИ: 1,92–12,24,  $p = 0,0008$ ; I (2) = 0%] по сравнению с мужчинами, получавшими контрольную терапию. Отсутствуют исследования, которые показали бы вредные побочные эффекты от антиоксидантной терапии. Данные свидетельствуют о том, что применение антиоксидантов у субфертильных мужчин может улучшить результаты живорождения и частоты наступления беременности для пар, проходящие циклы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В дальнейшем необходимо прямое сравнительное исследование для определения наиболее эффективного антиоксиданта (4).

Рекомендации	СР
Медикаментозное лечение мужского бесплодия рекомендуется проводить только в случаях гипогонадотропного гипогонадизма.	A

### МУЖСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

«Вклад мужчин в контрацепцию» — более правильное название, чем «мужская контрацепция», так как мужчины не могут забеременеть. Развитие контрацептивных методик у мужчин имеет важное практическое значение, так как ежегодно около 80 млн женщин имеют незапланированную беременность (1).



Из 4 методов мужской контрацепции 3 используются уже на протяжении сотен лет (презервативы, периодическое воздержание и прерванный половой акт). В течение первых лет полового партнерства отмечается более частое наступление беременности при применении традиционных методов мужской контрацепции (прерывание полового акта — 19%, периодическое воздержание — 20% и использование презервативов — 3–14%) по сравнению с уровнем наступления беременности при применении методов обратимой женской контрацепции — 0,1–3% (2). Для того чтобы мужчины с ответственностью подходили к планированию семьи, методы мужской контрацепции должны быть приемлемыми, недорогостоящими, обратимыми и эффективными.

Научные исследования в данной области направлены на (3):

- предупреждение продукции сперматозоидов путем применения андрогенов, прогестинов и препаратов ГнРГ в различных комбинациях;
- воздействие на фертильность сперматозоидов за счет торможения их созревания в придатках яичек при помощи создании неблагоприятной среды;
- совершенствование методов барьерной контрацепции (при аллергии на латекс у мужчин могут применяться полиуретановые презервативы, однако у последних вероятность механического повреждения выше) (4);
- производство антисперматозоидной контрацептивной вакцины (5);
- Ингибирование взаимодействия сперматозоидов и яйцеклетки.

Все эти подходы являются экспериментальными. Наиболее близким к практическому применению методом мужской контрацепции служит гормональная мужская контрацепция, основанная на подавлении выработки гонадотропина и использовании заместительной терапии тестостероном в концентрациях, необходимых для поддержания мужской сексуальной функции, минерализации костной ткани и сохранения мышечной массы (6). Изучены и протестированы различные контрацептивные режимы, включая монотерапию тестостероном, комбинации андрогенов и прогестинов, сочетание тестостерона и аналогов ГнРГ, применение селективных модуляторов рецепторов андрогенов и прогестинов. Существуют межрасовые различия в ответе на монотерапию андрогенами. Однако комбинация тестостерона с прогестинами приводит к полному подавлению сперматогенеза независимо от расы и обеспечивает контрацептивный эффект подобно женским гормональным контрацептивам (7). В настоящее время проводится III фаза клинических испытаний по применению депо-формы комбинации андрогенов и прогестинов.

### **ВАЗЭКТОМИЯ**

Вазэктомия — эффективный метод хирургической контрацепции у мужчин (8). Европейское общество урологов опубликовало руководство по вазэктомии в 2012 году (9). Перед проведением вазэктомии паре следует предоставить полную информацию о преимуществах и недостатках метода. Телефонный опрос в Австралии обнаружил, что 9,2% мужчин сожалеют о том, что сделали эту операцию (10).

### **ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ**

Существуют различные методики хирургической вазэктомии. Метод с минимально инвазивным доступом — вазэктомия без скальпеля (11), он ассоциирован с низким уровнем осложнений (12). Наиболее эффективной окклюзионной техникой является коагуляция просвета семявыносящего протока

биополярным или монополярным коагулятором и фасциальная интерпозиция (13–15). Большинство методов безопасны и могут быть выполнены амбулаторно под местной анестезией. Для выполнения бескальпелльной вазэктомии необходим специальный набор инструментов.

### **Осложнения**

Вазэктомия не приводит к значимому нарушению сперматогенеза и функции клеток Лейдига. Объем эякулята также не меняется. Потенциальные системные эффекты вазэктомии, включая атеросклероз, пока не доказаны, также как и повышение риска системных заболеваний. Повышения риска развития рака предстательной железы у мужчин после вазэктомии не обнаружено (16,17). К числу непосредственных местных осложнений, сопряженных с вазэктомией, относятся гематома, раневая инфекция и эпидидимит, которые развиваются в менее чем 5% случаев (17). О возможных отсроченных осложнениях (например, хроническая тестикулярная боль) (18) пациентов следует предупреждать до операции. Распространенным осложнением является повреждение канальцев придатка яичка, которое может привести к развитию семенной гранулемы и вторичной эпидидимальной обструкции, ограничивающей возможность хирургического восстановления проходимости семявыносящих протоков.

### **Неэффективная вазэктомия**

При применении окклюзионных вмешательств риск реканализации после вазэктомии составляет менее 1% (12). Тем не менее, перед операцией пациентов следует предупреждать о редкой, но возможной отсроченной реканализации (19). Через 3 мес после вазэктомии подвижных сперматозоидов в эякуляте обнаруживаться не должно. Сохранение подвижности сперматозоидов – признак неэффективности выполненной операции и показание к проведению повторной процедуры. Значение концентрации неподвижных сперматозоидов  $<10\,000$ /мл, по-прежнему обсуждается (20).

### **Консультирование**

Консультирование в отношении вазэктомии должно затрагивать следующие моменты:

- вазэктомию следует рассматривать как необратимый метод контрацепции;
- вазэктомия ассоциирована с низким риском развития осложнений; однако, учитывая плановый её характер, необходимо до подписания информированного согласия обсудить с мужчиной и его партнершей возможные хирургические риски и осложнения;
- вазэктомия может быть неэффективной, однако неудачи являются редкостью;
- парам следует рекомендовать продолжать использование других методов контрацепции до лабораторного подтверждения эффективности хирургической контрацепции;
- все доступные данные длительного наблюдения за пациентами показывают, что вазэктомия не ассоциирована с серьезными нежелательными последствиями для здоровья (15);
- наиболее эффективной методикой является вазэктомия с фасциальной интерпозицией и прижиганием просвета семявыносящего протока (12–14).

### **Восстановление проходимости семявыносящих путей после вазэктомии**

Сообщается о большом количестве успешных случаев при хирургической

коррекции вазэктомий (до 90%), это зависит от времени, прошедшего между вазэктомией и планируемым восстановлением фертильности, типа вазэктомии (например, допускающая восстановление или окончательная), типа восстановления семявыносящего протока (вазовазостомия или вазоэпидидимостомия) и успешности восстановительных операций с одной или обеих сторон. Вазовазостомия может быть выполнена как макроскопически, так и микроскопически, однако РКИ по сравнению их эффективности пока не проводились. Предпочтительными признаются микрохирургические методы восстановления проходимости с применением операционного микроскопа и использованием малых шовных нитей (21).

### РОЛЬ ВРЕМЕНИ, ПРОШЕДШЕГО С МОМЕНТА ВАЗЭКТОМИИ

Эффективность вазовазостомии достигает 90%. Чем больше времени проходит после вазэктомии, тем ниже шансы наступления беременности. Исследовательская группа изучила 1469 пациентов, подвергшихся микрохирургической реконструктивной операции после вазэктомии. По результатам исследования, восстановление сперматогенеза и частота наступления беременности составили 97% и 76%, соответственно, если после вазэктомии проходило менее 3 лет. На сроке от 3 до 8 лет после вазэктомии: восстановление сперматогенеза наблюдалось в 88% случаев; частота наступления беременности составила 53%. В период от 9 до 14 лет после вазэктомии: восстановление сперматогенеза выявляли в 79% случаев; частота наступления беременности была 44%. На сроке 15 или более лет после вазэктомии: восстановление сперматогенеза происходило в 71% случаев; частота наступления беременности достигала 30% (22).

### ЭПИДИДИМОВАЗОСТОМИЯ

Со временем шанс вторичной эпидидимальной обструкции повышается. После интервала в 10 лет после вазэктомии у 25% мужчин может наступить обструкция придатков. Если наступила вторичная эпидидимальная обструкция, необходимо проведение эпидидимовазостомии в качестве восстановительной операции после вазэктомии (см. разд. «Обструктивная азооспермия») (23).

### Выводы

- Вазэктомия считается золотым стандартом мужской контрацепции (УД: 1).
- Все доступные данные указывают на то, что вазэктомия не ассоциирована с тяжелыми отсроченными побочными эффектами (УД: 1b).
- Беременность возможна после проведения удачных восстановительных операций на семявыносящих протоках (УД: 2a).
- Другие методы мужской контрацепции, помимо вазэктомии, либо обладают низкой эффективностью, либо ещё до конца не исследованы (например, гормональная контрацепция) (УД: 3).

Рекомендации	СР
Вазэктомия отвечает критериям лучшего метода мужской контрацепции с точки зрения эффективности, безопасности и частоты возникновения побочных эффектов. Наиболее эффективной методикой является вазэктомия с фасциальной интерпозицией и прижиганием просвета семявыносящего протока.	A
Необходимо предоставлять полную информацию о хирургическом методе, риске неудач, осложнений, необратимости, необходимости послеоперационной контрацепции до подтверждения полного отсутствия сперматозоидов эякулята.	A*
Для микрохирургических операций по восстановлению фертильности после вазэктомии характерны относительно низкая стоимость и высокая эффективность.	B

Применение методов MESA/TESE и ИКСИ следует рассматривать в случаях неэффективности восстановительных операций после вазэктомии.	A
Для пар, которые хотят иметь детей, ИКСИ (хирургическое выделение сперматозоидов с их последующим интрацитоплазматическим введением) является методом 2-й линии, который применяется избирательно и в случаях неудачи вазовазостомии.	B

\* Степень рекомендации повышена на основании Консенсуса группы специалистов

### ИНФЕКЦИИ ДОБАВОЧНЫХ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ И БЕСПЛОДИЕ

Инфекции уrogenитального тракта у мужчин относятся к числу потенциально излечимых заболеваний при мужском бесплодии (1–3). В соответствии с рекомендациями ВОЗ, различают уретрит, простатит, орхит и эпидидимит. Все они объединены общим понятием – инфекции добавочных мужских половых желез (MAGIs). Однако не существует прямых данных, подтверждающих отрицательное влияние инфекций на качество эякулята и фертильность мужчин.

Подробное изложение MAGI приводится в рекомендациях по урологическим инфекциям и хронической тазовой боли (4,5).

#### Анализ эякулята

Анализ эякулята (см. разд. «Исследование эякулята») позволяет определить степень поражения инфекционным процессом предстательной железы и получить информацию о качестве спермы. Кроме того, анализ числа лейкоцитов позволяет дифференцировать синдром хронической тазовой боли – воспалительного и не воспалительного характера (NIH IIa против IIIb NIH).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

После исключения уретрита и цистита наличие пероксидаза-положительных лейкоцитов в количестве более 10 на 1 мл эякулята свидетельствует о воспалительном процессе. В этих случаях проводится бактериологический анализ на часто встречающиеся уропатогены, и особенно на грамотрицательные бактерии.

Концентрация патогенов мочевого тракта в эякуляте >10 КОЕ/мл свидетельствует о значительной бактериоспермии. В клиниках, занимающихся бесплодием, из мочепоолового тракта мужчин выделяются и идентифицируются разнообразные микроорганизмы, при этом в большинстве случаев обнаруживается более 1 штамма возбудителей (1). Время взятия анализа может влиять на уровень представленности микроорганизмов в эякуляте и частоту выделения различных штаммов (6). В настоящее время идеального диагностического теста для *Chlamydia trachomatis* в эякуляте мужчин не создано (7). В отличие от результатов серологических исследований у женщин антитела к *C. trachomatis* в плазме эякулята отражают наличие инфекции, если не используются специфические методы (7).

*Ureaplasma urealyticum* обладает патогенными свойствами только при высокой концентрации (>10 КОЕ/мл эякулята). Такие концентрации уреоплазмы обнаруживаются не более чем в 10% проанализированных образцов (8). При анализе эякулята колонизация мочеиспускательного канала нормальной микрофлорой затрудняет выделение инфекций, ассоциированных с урогенитальными микоплазмами (9).

#### Лейкоциты

Клиническое значение повышения концентрации лейкоцитов в эякуляте противоречиво (10). На инфекцию указывает повышение уровня лейкоцитов (особенно полиморфноядерных) и продуктов их метаболизма (например, лейкоцитарной эластазы), выделяемых в семенную жидкость. Большинство

лейкоцитов составляют нейтрофилы, на это указывает специфическое окрашивание при пероксидазной реакции (2). И хотя лейкоцитоспермия (пиоспермия) является признаком воспаления, она не всегда ассоциирована с бактериальной или вирусной инфекцией (11). Более ранние исследования показали, что повышение уровня лейкоцитов в эякуляте не служит истинной причиной мужского бесплодия (12). В соответствии с классификацией ВОЗ наличие  $>1 \times 10^6$  лейкоцитов/мл определяется как лейкоцитоспермия. Только в двух исследованиях проведен анализ содержания лейкоцитов в эякуляте при доказанном простатите (13,14). Оба исследования показали, что при простатите количество лейкоцитов в эякуляте больше, чем при отсутствии воспаления (синдром хронической тазовой боли, тип NIH IIIb).

#### **КАЧЕСТВО ЭЯКУЛЯТА**

Обсуждается отрицательное влияние хронического простатита на плотность, подвижность и морфологию сперматозоидов (1). Все исследования показывают противоречивые результаты и не подтверждают негативного влияния хронического простатита на параметры качества сперматозоидов (15–17).

#### **ИЗМЕНЕНИЯ В СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЕ**

Эластаза в семенной плазме служит биохимическим индикатором активности полиморфноядерных лейкоцитов в эякуляте (1,18,19). Считается, что верхняя граница нормы (пороговая концентрация) эластазы составляет приблизительно 600 нг/мл (1). В процессе воспаления участвуют различные цитокины, которые могут влиять на функции сперматозоидов. В ряде исследований изучалась связь между уровнями интерлейкина (ИЛ), лейкоцитов и функциями сперматозоидов (20–22) — корреляций не обнаружено. Следует отметить, что предстательная железа является основным источником продукции ИЛ-6 и ИЛ-8 в семенной плазме. Цитокины, особенно ИЛ-6, играют важную роль в процессах воспаления добавочных мужских желез (23). Тем не менее, увеличение уровней цитокинов напрямую не связано с числом лейкоцитов в секрете предстательной железы (24).

#### **НАРУШЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ДОБАВОЧНЫХ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ**

Инфекции половых желез могут влиять на их секреторную функцию. Индикаторами нарушения нормальной секреции предстательной железы являются снижение уровня лимонной кислоты, фосфатазы, фруктозы, цинка и активности  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (1). Снижение концентрации фруктозы отражает нарушение функции семенных пузырьков (8,25).

#### **АНТИТЕЛА К СПЕРМАТОЗОИДАМ**

Определение антител плазмы крови к антигенам сперматозоидов при обследовании по поводу бесплодия у мужчин имеет небольшую ценность. В более ранних сообщениях указывалось на связь между высоким уровнем антител к сперматозоидам в плазме крови и абактериальным простатитом (26,27). Тем не менее, за исключением случаев подозрения на хламидийную инфекцию (28), только вазэктомия в анамнезе является предиктором образования антител (29).

#### **АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА**

Свободные радикалы кислорода могут быть повышены при хронических урогенитальных инфекциях, ассоциированных с повышенным числом лейкоцитов (30). Однако их биологическое значение при простатитах остается неясным (1).

#### **ЛЕЧЕНИЕ**

Лечение хронического простатита обычно направлено на устранение симптомов болезни (31,32). При нарушениях в составе эякулята у мужчин с воспалительными процессами в урогенитальном тракте назначения андролога должны быть нацелены на:

- уменьшение числа или эрадикацию микроорганизмов в простатическом секрете и эякуляте;
- нормализацию лабораторных показателей воспаления (например, лейкоцитов) и секреторной функции;
- улучшение показателей эякулята для восстановления нарушенной фертильности (33).

Лечение включает назначение антибиотиков, противовоспалительных препаратов, хирургические процедуры, нормализацию уродинамики, физиотерапию, а также изменение образа жизни и полового поведения. Только антибиотикотерапия при хроническом простатите (ХБП, NIN II) позволяет устранить симптомы болезни, обеспечить эрадикацию патогенных микроорганизмов, снизить клеточные и гуморальные параметры воспаления в урогенитальных секретах. Использование альфа-блокаторов для устранения симптомов болезни спорно. Хотя антибиотики могут улучшить качество эякулята (33), не существует доказательств того, что лечение хронического простатита увеличивает способность к зачатию (1,34).

### Эпидидимит

Воспаление придатка яичка проявляется односторонней болью и отеком, как правило, имеет острое начало. Среди сексуально активных мужчин младше 35 лет, эпидидимит чаще всего вызывается *Chlamydia trachomatis* или *Neisseria gonorrhoea* (35,36). Эпидидимит, передаваемый половым путем, обычно сопровождается уретритом. Эпидидимит, не ассоциированный с половыми инфекциями, связан с инфекциями мочевых путей и чаще наблюдается у мужчин старше 35 лет, которым проводились эндоуретральные процедуры, операции на мочевыводящих путях или при наличии аномалий мочевых путей (37).

### Анализ эякулята

Анализ эякулята по критериям ВОЗ должен включать анализ лейкоцитов, выявляющий активность воспалительного процесса. В большинстве случаев наблюдается транзитное снижение числа сперматозоидов и их поступательного движения (36,38,39). Вялотекущий ипсилатеральный орхит (40,41) может стать причиной незначительных изменений качества эякулята (табл. 4.9) (42).

Наиболее серьезными последствиями двухстороннего эпидидимита являются развитие стеноза эпидидимального протока, снижение числа сперматозоидов и азооспермия (см. разд. «Обструктивная азооспермия»). Частота развития азооспермии после эпидидимита не известна.

Таблица 4.9. Острый эпидидимит и его влияние на параметры спермы

Авторы	Негативное влияние			
	Плотность	Подвижность	Морфология	Комментарии
Ludwig и Haselberger (43)	+	+	+	Пиоспермия в 19 из 22 случаев
Berger и соавт. (36)		+		
Weidner и соавт. (44)	+	+	+	Азооспермия у 3 из 70 мужчин

Авторы	Негативное влияние		
Haidl (45)		+	Хронические инфекции; повышение числа макрофагов
Соорег и соавт. (46)			Снижение активности эпидидимальных маркеров: $\alpha$ -глюкозидазы, L-карнитина

### ЛЕЧЕНИЕ

Антибактериальная терапия показана до получения результатов посева. Лечение эпидидимита приводит к:

- эрадикации возбудителя инфекции;
- устранению симптомов болезни;
- предотвращению поражения яичек и передачи инфекции;
- снижению риска развития осложнений (например, бесплодия и хронической тазовой боли).

С пациентами, у которых выявлен или подозревается эпидидимит, вызванный *N. gonorrhoea* или *C. trachomatis*, следует провести беседу о необходимости обследования и лечения полового партнера (47).

## ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ И МИКРОКАЛЬЦИНАТЫ ЯИЧЕК

### ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Герминогенные опухоли (ГОЯ), наиболее распространенные злокачественные опухоли яичка среди мужчин белой расы в возрасте 15–40 лет, встречаются приблизительно у 1% субфертильных мужчин. Риск развития герминогенных опухолей яичка варьирует среди этнических групп и между разными странами. Обычно семинозные и несеминозные опухоли развиваются из карциномы *in situ*, а нелеченная внутриканальная герминогенная неоплазия несекреторного типа в дальнейшем прогрессирует в инвазивный рак (1,2).

Наиболее убедительным доказательством снижения общего репродуктивного здоровья является рост заболеваемости раком яичка в странах Запада (3). Почти во всех странах, где имеются раковые регистры, отмечено увеличение заболеваемости опухолями яичка (4). Крипторхизм и гипоспадия ассоциированы с высоким риском развития рака яичек.

У пациентов с дисгенезией гонад также повышен риск развития герминогенных опухолей во взрослом возрасте. Эти опухоли развиваются из предопухолевых гоноцитов или клеток CIS (карциномы *in situ*) (5). Тестикулярный микролитиаз, выявляемый на УЗИ, ассоциирован и с герминогенными опухолями, и с CIS яичек.

У мужчин с ГОЯ качество эякулята снижается еще до того, как диагностируется опухоль (6). Орхидэктомия увеличивает риск азооспермии у мужчин, сперматозоиды которых обнаруживались до удаления яичка, пораженного опухолью. В связи с этим необходимо производить криоконсервацию сперматозоидов до выполнения орхидэктомии (см. разд. «Криоконсервация эякулята»). Лечение ГОЯ также может привести к дополнительным нарушениям качества эякулята (7).

Добавок к нарушениям сперматогенеза у пациентов с ГОЯ отмечается дисфункция клеток Лейдига, причем и в контрлатеральном яичке (8). Поэтому у мужчин, получавших лечение по поводу ГОЯ, может быть повышен риск развития гипогонадизма. Наличие данных об уровнях тестостерона, ГСПГ, ЛГ и эстрадиола до начала лечения может помочь предвидеть развитие гипогонадизма после

завершения лечения. Мужчинам, у которых наряду с ГОЯ уровень андрогенов находится на нижней границе нормы, показано длительное наблюдение, так как у них повышен риск развития гипогонадизма в связи с возрастным снижением уровня тестостерона (9).

Риск развития гипогонадизма наиболее высок у тех мужчин с ГОЯ, которым было проведено более трёх курсов химиотерапии или облучение ретроперитонеальных лимфатических узлов. Риск развития гипогонадизма наиболее выражен в течение 6–12 мес после лечения. Можно предположить, что в последующем функция клеток Лейдига может несколько улучшиться, поэтому, даже через 2 года после завершения лечения, следует ожидать назначения заместительной терапии до тех пор, пока у пациента имеются признаки андрогенодефицита (10). У мужчин с ГОЯ повышен риск снижения либидо и развития эректильной дисфункции (11).

### Тестикулярный микролитиаз

При УЗИ у 0,6–9% мужчин обнаруживаются микрокальцинаты в паренхиме яичка (12–14). Однако истинная распространенность микрокальцификации в общей популяции неизвестна, предполагается, что она встречается довольно редко. Тем не менее, ультразвуковые признаки тестикулярного микролитиаза (ТМ) часто обнаруживаются у мужчин с ГОЯ, крипторхизмом, дисгенезией гонад, бесплодием, перекрутом яичек и их атрофией, синдромом Клайнфельтера, гипогонадизмом, ложным мужским гермафродитизмом, варикоцеле, кистами придатка яичка, легочным микролитиазом и неходжкинской лимфомой. Микролиты обнаруживаются чаще при использовании высокочастотных ультразвуковых датчиков (16).

Взаимосвязь ТМ и мужского бесплодия неясна, но, возможно, определяется дисгенезией яичек, дегенерацией клеток, находящихся внутри закупоренных семенных канальцев и безуспешным фагоцитозом детрита клетками Сертоли. В последующем на этой основе развивается кальцификация.

Тестикулярный микролитиаз — состояние, ассоциированное с высоким риском развития опухолей. Сообщается, что встречаемость ТМ среди мужчин с ГОЯ составляет 6–46% (17–19), и поэтому, ТМ следует рассматривать как предопухолевые изменения. При биопсии яичка у мужчин с ТМ чаще обнаруживаются очаги CIS, особенно в случаях двустороннего микролитиаза (20). Тем не менее, ТМ чаще обнаруживается у мужчин с доброкачественными заболеваниями яичка и сам по себе злокачественностью не обладает.

Дальнейшие исследования взаимосвязи ТМ и CIS потребуют выполнения биопсий яичка у большой группы мужчин без признаков ГОЯ. Тем не менее, доступные данные показывают, что мужчинам с ТМ, обнаруженным с помощью УЗИ, и имеющим высокий риск развития ГОЯ, следует предлагать биопсию яичка для выявления CIS. Высокий риск развития ГОЯ имеется у мужчин с бесплодием и двусторонним ТМ, атрофией яичек, крипторхизмом, наличием в анамнезе ГОЯ и контрлатерального ТМ (21).

Рекомендации	СР
Пациентов, у которых выявлен ТМ без сопутствующих факторов риска (см. ниже), очень важно обучить навыкам самообследования, так как это поможет раннему выявлению ГОЯ.	В
Нужно предлагать биопсию яичка мужчинам с ТМ, которые входят в одну из групп высокого риска: бесплодие и двусторонний ТМ, опухоль яичка, атрофия яичек, крипторхизм, наличие ГОЯ в анамнезе и ТМ на контрлатеральной стороне.	В
При обнаружении или подозрении на опухолевые очаги при физикальном обследовании или УЗИ у пациентов с ТМ и ассоциированными поражениями следует выполнять диагностические вмешательства с биопсией яичка или орхидэк-	В



томией.	
У мужчин с изолированным ТМ без сопутствующих факторов риска (бесплодие, крипторхизм, рак яичка, атрофия яичек) выполнение таких процедур, как биопсия яичка, регулярные УЗИ яичек или рутинное определение опухолевых маркеров, КТ малого таза и брюшной полости, не обосновано.	В
У мужчин с ГОЯ повышен риск развития гипогонадизма и сексуальной дисфункции, в связи с чем им необходимо наблюдение у врача.	В

### НАРУШЕНИЯ ЭЯКУЛЯЦИИ

Нарушения эякуляции довольно редко вызывают мужское бесплодие. В их основе могут быть как органические, так и функциональные нарушения.

#### Классификация

##### Анэякуляция

Анэякуляция — полное отсутствие как антеградной, так и ретроградной эякуляции. Анэякуляция является следствием нарушения выброса эякулята из семенных пузырьков, предстательной железы и семявыбрасывающих протоков в уретру (1). Истинная анэякуляция обычно ассоциирована с нормальным чувством оргазма. Иногда (например, при повреждении спинного мозга) ощущения оргазма снижаются или отсутствуют. Истинная анэякуляция всегда связана с дисфункцией центральной нервной системы или токсическим влиянием лекарственных препаратов (2) (см. табл. 4.10).

##### Аноргазмия

Аноргазмия — это невозможность достижения оргазма, что может привести к анэякуляции. Аноргазмия часто носит первичный характер и обычно является результатом действия психологических факторов. Некоторые пациенты сообщают о спорадическом ночном истечении семени или эякуляциях, вызванных сильными эмоциональными переживаниями, не связанными с сексуальной активностью (3).

##### Задержка эякуляции

При этом нарушении для достижения оргазма и эякуляции требуется избыточная сексуальная стимуляция (1). Задержку эякуляции можно считать легкой формой аноргазмии, и оба состояния могут обнаруживаться попеременно у одного пациента. Причины могут носить психологический или органический характер [повреждение спинного мозга (3), ятрогенное повреждение иннервации полового члена (4), фармакологические препараты, например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), гипотензивные препараты, нейролептики] (5).

##### Ретроградная эякуляция

Ретроградная эякуляция — полное, иногда частичное отсутствие антеградной эякуляции в результате обратного заброса спермы в мочевой пузырь через его шейку. Пациенты испытывают нормальный или ослабленный оргазм (за исключением случаев параплегии). Частичную антеградную эякуляцию необходимо дифференцировать от выделения секрета бульбоуретральных желез. Причины ретроградной эякуляции приведены в табл. 4.10.

Таблица 4.10. Этиология анэякуляции и ретроградной эякуляции

Нейрогенная	Лекарственно-ассоциированная
Повреждение спинного мозга	Антигипертензивные препараты

Нейрогенная	Лекарственно-ассоциированная
Повреждение «конского хвоста»	Антагонисты $\alpha_1$ -адренорецепторов
Рассеянный склероз	Антипсихотические препараты и антидепрессанты
Автономная нейропатия (сахарный диабет)	Алкоголь
Забрюшинная лимфаденэктомия	Несостоятельность шейки мочевого пузыря
Симпатэктомия или аорто-подвздошное шунтирование	Врожденный дефект/дисфункция шейки
Операции на толстой кишке	Экстрофия мочевого пузыря
Болезнь Паркинсона	Резекция шейки мочевого пузыря (трансуретральная резекция простаты)
Патология мочеиспускательного канала	Простатэктомия
Эктопическое уретероцеле	
Стриктура уретры	
Клапаны уретры или гиперплазия семенного бугорка	
Врожденный дефицит бета-гидроксилазы допамина	

### АСТЕНИЧЕСКАЯ ЭЯКУЛЯЦИЯ

Астеническая эякуляция, или частичная эякуляторная несостоятельность («эякуляторное желе») (5), характеризуется нарушением пропульсивной фазы эякуляции, без нарушения ее выделительной фазы. Выраженность оргазма редуцирована, типичные ритмические сокращения, ассоциированные с эякуляцией, отсутствуют, но могут отмечаться при уретральной обструкции. Астеническая эякуляция связана с нейрогенными причинами или с патологией мочеиспускательного канала, уже приведенной в табл. 4.11. При астенической эякуляции качество эякулята обычно не изменяется.

### ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ЭЯКУЛЯЦИЯ

Международное общество по сексуальной медицине (ISSM, МОСМ) приняло первое научно обоснованное определение преждевременной эякуляции (ПЭ): «Преждевременная эякуляция – нарушение мужской половой функции, которое характеризуется эякуляцией, почти всегда происходящей до или в течение приблизительно одной минуты от введения полового члена во влагалище, неспособностью задержать эякуляцию при всех или почти всех эпизодах вагинального проникновения, и негативными психологическими последствиями, такими как тревога, досада, разочарование и/или отказ от сексуальной близости».

Преждевременная эякуляция может быть органической (например, связанная с простатитом) или психогенной, первичной или приобретенной, партнерзависимой или неселективной, может сочетаться или не сочетаться с эректильной дисфункцией. Преждевременная эякуляция, если она происходит во влагалище, не влияет на фертильность.

### БОЛЕЗНЕННАЯ ЭЯКУЛЯЦИЯ

Болезненная эякуляция, как правило, приобретенное состояние, часто развивается вследствие инфекции нижних мочевых путей (6), иногда может приводить к умеренной сексуальной дисфункции. Она характеризуется болевыми ощущениями в промежности, уретре, наружном отверстии мочеиспускательного канала (7). Это состояние может быть вызвано обструкцией семявыбрасывающего протока, любыми формами хронического простатита/СХТБ, уретритом, уретроцеле, действием антидепрессантов и психологическими проблемами.

### ДИАГНОСТИКА

**АНАМНЕЗ**

Необходимо тщательно опросить пациента о наличии у него сахарного диабета, нейропатии, травм, урогенитальных инфекций, а также о предшествующих хирургических вмешательствах и медикаментозной терапии. Особое внимание нужно уделять характеристикам мочеиспускания и эякуляции (наличие ночных поллюций, возможность эякуляции в определенных обстоятельствах, первичный или приобретенный характер расстройств). Нужно также провести изучение психосексуального статуса пациента (образование, уровень интеллекта, предшествующие психологические травмы и аффективные реакции, психотерапия в анамнезе).

**ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

Проводится осмотр гениталий, ректальное обследование, включая оценку состояния предстательной железы, бульбокавернозного рефлекса и тонуса анального сфинктера.

Минимальное неврологическое обследование включает:

- оценку чувствительности кожи мошонки, яичек и промежности;
- исследование кремастерного и абдоминального кожного рефлексов;
- оценку сухожильных и подошвенных рефлексов.

**ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ****Постэякуляторный анализ**

Постэякуляторный анализ центрифугированной мочи используется для выявления полной или частичной ретроградной эякуляции

**Микробиологическое исследование**

Необходимо провести посев начальной и средней порции мочи, секрета предстательной железы и/или мочи после массажа предстательной железы для подтверждения инфекции предстательной железы. В случае повышения количества лейкоцитов в эякуляте проводится посев семенной жидкости или исследование биохимических маркеров (8).

**Дополнительные методы диагностики**

- Нейрофизиологические тесты (ответ на возбуждение бульбокавернозных тел и вызванный соматосенсорный потенциал дорзального нерва).
- Тесты на автономную нейропатию.
- Психосексуальная оценка.
- Видеоцистометрия.
- Цистоскопия.
- Трансректальная ультрасонография.
- Урофлоуметрия.
- Вибростимуляция полового члена.

**ЛЕЧЕНИЕ**

Лечение бесплодия, вызванного нарушениями эякуляции, редко носит этиотропный характер. Терапия обычно включает использование эякулята пациента во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ). Для выбора лечебной тактики обращают внимание на следующие моменты:

- возраст пациента и его партнерши;
- психологические проблемы пациента и его партнерши;
- готовность пары к использованию различных репродуктивных методик;
- наличие сопутствующих заболеваний;

- психосексуальное консультирование.

### ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

По возможности необходимо прекратить любое фармакологическое лечение, которое влияет на эякуляторную функцию. При наличии болезненной эякуляции на фоне терапии антидепрессантами можно назначить тамсулозин (9). Необходимо проводить лечение урогенитальных инфекций (например, в случаях болезненной эякуляции) (8). При преждевременной эякуляции можно назначить селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) — дапоксетин (10), поскольку ПЭ связана с уровнем серотонина. Необходимо провести коррекцию любой имеющейся патологии мочеиспускательного канала или метаболических расстройств (например, сахарного диабета). Эффект психотерапии обычно не выражен.

### СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

#### Преждевременная эякуляция

При данной патологии применяются СИОЗС — дапоксетин, местные анестетики, которые удлиняют время достижения интравагинальной эякуляции, поведенческая терапия, и/или психотерапия. Необходимо применять с осторожностью СИОЗС (например, пароксетин и флуоксетин), которые используются по незарегистрированным показаниям.

#### Ретроградная эякуляция

При отсутствии спинальной патологии, деформаций и аномалий уретры, а также медикаментозной причины ретроградной эякуляции терапия должна быть направлена на стимуляцию антеградной эякуляции (табл. 4.11). В качестве альтернативы пациенту можно рекомендовать эякуляцию при наполненном мочевом пузыре, когда шейка мочевого пузыря в достаточной степени закрыта (11).

Таблица 4.11. Медикаментозная терапия ретроградной эякуляции

Препарат	Схема дозировки	Литература
Эфедрина сульфат	10–15 мг 4 раза в день	12
Мидодрин	5 мг 3 раза в день	13
Бромфенирамина малеат	8 мг 2 раза в день	14
Имипрамин	25–75 мг 3 раза в день	15
Дезипрамин	50 мг через день	16

Использование небольшой порции посторгазмической мочи для ВРТ рекомендуется, если:

- медикаментозная терапия неэффективна или плохо переносится;
- у пациента имеется повреждение спинного мозга;
- лекарственная терапия, индуцирующая ретроградную эякуляцию, не может быть отменена.

Получение эякулята нужно совмещать по времени с овуляцией партнерши. Мочу нужно подщелачивать (рН 7,2–7,8), ее осмолярность должна быть в пределах 200–300 мосмоль/кг. Также можно катетеризировать мочевой пузырь и инстиллировать в него 10–50 мл среды Тироде или Хэма F-10. Пациент должен эякулировать, после чего сразу же проводится повторная катетеризация для получения сперматозоидов. Этот вид лечения минимизирует контакт между сперматозоидами и мочой (17,18).

Если качество полученного эякулята недостаточное для успешной

внутриматочной инсеминации, требуется использование репродуктивных процедур *in vitro* (например, ИКСИ) со свежими или криоконсервированными сперматозоидами. В случае недостаточности лекарственной терапии, для оплодотворения могут быть использованы яичковые (TESE/PESA) или эпидидимальные (MESA) методы извлечения спермы.

### Анэякуляция

Психотерапия аноргазмии, медикаментозное лечение анэякуляции, вызванной лимфаденэктомией или нейропатией не всегда бывает эффективным. В этих случаях, а также у мужчин с поражением спинного мозга, первой линией терапии является вибростимуляция (например, аппликация вибратора на половой член).

При анэякуляции вибростимуляция вызывает эякуляторный рефлекс (19), который возможен только при интактном пояснично-крестцовом сегменте спинного мозга. Наилучший ответ на вибростимуляцию отмечен среди больных с полным поражением спинного мозга и повреждениях выше сегментов Th10. После оценки безопасности и эффективности вибростимуляции полового члена, пациенты в дальнейшем могут самостоятельно проводить эту процедуру дома. Интравагинальное введение эякулята шприцем объемом 10 мл может быть выполнено в день овуляции. Если качество эякулята низкое или эякуляция имеет ретроградный характер, пара может воспользоваться программой ЭКО.

Если вибростимуляция неэффективна, то методом выбора в лечении становится электростимуляция (20). Под электростимуляцией эякуляции подразумевается раздражение электрическим током перипростатических нервов, которые не зависят от целостности центральной рефлекторной дуги, посредством датчика-зонда, введенного через прямую кишку. За исключением случаев полного повреждения спинного мозга, пациентам для адекватной электростимуляции требуется проведение анестезии. У 90% пациентов электростимуляция приводит к эякуляции, которая в трети случаев носит ретроградный характер. Качество эякулята обычно низкое, большинство пар нуждаются в проведении программы ЭКО (21).

При неэффективности или невозможности применения трансректальной электростимуляции эякуляции сперматозоиды могут быть выделены из семявыносящего протока путем аспирации (22) (см. разд. «Обструктивная азооспермия») или из смывов просвета семявыносящего тракта (23).

Если эякулят получить не удастся, нужно думать об эпидидимальной обструкции или тестикулярной недостаточности. При получении лишь неподвижных сперматозоидов, следует подозревать повреждение ДНК, что даст плохие результаты ЭКО. Методом выбора является проведение TESE (8,24). Анэякуляция вследствие операций по поводу опухоли яичка или рака прямой кишки может быть предотвращена выполнением односторонней лимфаденэктомии или применением нервосберегающих методик, соответственно (24).

Рекомендации	СР
Этиотропную терапию эякуляторных нарушений следует проводить до сбора эякулята и применения ВРТ	В
Преждевременная эякуляция хорошо купируется использованием анестезирующих кремов или СИОЗС	А
У мужчин с повреждением спинного мозга наиболее эффективными методами эякуляции для получения спермы являются вибростимуляция полового члена и трансректальная электростимуляция.	В

### КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ЭЯКУЛЯТА

Криоконсервация — это хранение биологических материалов при

отрицательных температурах [например,  $-80$  или  $-196$  °C (температура кипения жидкого азота)], при которой биохимические процессы клеточного метаболизма замедляются или прекращаются. При температуре  $-196$  °C прерываются биохимические реакции, которые лежат в основе гибели клетки.

Криоконсервация впервые была применена ветеринарами в 1940-х гг., адаптирована для хранения человеческого эякулята (сперматозоидов) в 1950-х гг. Первая беременность, наступившая от эякулята после криоконсервации, описана в 1954 г. (1). В репродуктивной медицине клинические показания для криоконсервации включают необходимость хранения эякулята и тканей яичка.

#### **ПОКАЗАНИЯ К ХРАНЕНИЮ**

- Перед потенциально стерилизующей химиотерапией (2) или лучевой терапией по поводу злокачественных опухолей и неопухолевых заболеваний.
- Перед предстоящей операцией, после которой возможно резкое снижение фертильности мужчины (например, при операциях на шейке мочевого пузыря у молодых мужчин или удалении яичка у мужчин при опухоли, перед вазэктомией или операциями по перемене пола).
- У мужчин с прогрессирующим снижением качества эякулята в результате заболеваний, ассоциированных с риском последующей азооспермии (к примеру, гигантские аденомы гипофиза, краниофарингиомы, синдром «пустого турецкого седла», хронические нефропатии, неконтролируемый сахарный диабет, рассеянный склероз).
- У мужчин с параличом, когда эякулят получен с помощью трансректальной электростимуляции или вибрационной стимуляции.
- У мужчин с психогенной анэякуляцией, после получения сперматозоидов с помощью электростимуляции эякуляции или с использованием хирургических процедур по выделению сперматозоидов.
- После терапии гонадотропином у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом в случае успешной индукции сперматогенеза.
- У мужчин с НОА (при этом шанс выделить сперматозоиды с использованием техники микро-TESE составляет около 50%).
- Криоконсервация может быть использована для эякулята, полученного с помощью техники TESE, что позволяет избежать повторной процедуры для получения эякулята и ненужной гиперстимуляции партнерши.
- При любой ситуации, когда сперматозоиды получены с использованием хирургических процедур по их выделению (например, из-за неудач восстановительной операции после вазэктомии или в некоторых случаях эпидидимальной обструкции, не устранимой хирургическим путем).
- Для хранения донорской спермы, потому что криоконсервация снижает риск передачи инфекции от донора спермы. Согласно Европейским директивам 2004/23 ЕС и 2006/17 ЕС при донорстве запрещено использование свежей спермы, за исключением семени от близких партнеров.

#### **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ И МЕТОДИКИ**

##### **ЗАМОРАЖИВАНИЕ И РАЗМОРАЖИВАНИЕ**

Методы криоконсервации, используемые в настоящее время, не полностью оптимальны, так как и при криоконсервации, и в процессе хранения отмечается повреждение клеток. Наибольшие повреждения наблюдаются при замораживании и размораживании. Основная причина повреждения в процессе заморозки — формирующиеся кристаллы льда и клеточная дегидратация, приводящие к разрыву клеточных мембран и внутриклеточных органелл.

Морфология, подвижность и жизнеспособность сперматозоидов значительно снижаются после размораживания. Криоконсервация также повышает риск повреждения ДНК сперматозоидов (3–6). Кроме этого, повреждения могут быть вызваны контаминацией образцов микроорганизмами и высокой концентрацией свободных радикалов кислорода (7,8). С целью редуцирования процесса формирования кристаллов льда, до заморозки добавляется специальный раствор для криоконсервации. В продаже имеются различные растворы для криоконсервации, большинство из которых содержат различные пропорции глицерина и альбумина. После замораживания материал погружают в жидкий азот.

С целью снижения риска повреждения клеток при замораживании и размораживании разработан ряд методик.

- Одношаговый метод замораживания (9,10): в течение 10 мин образцы предварительно держатся в парах жидкого азота, до их непосредственного погружения в жидкий азот.
- Медленный или многостадийный способ (11): постепенное замораживание в паровой фазе жидкого азота в течение 40 мин. Программное (автоматическое, аппаратное) замораживание путем снижения температуры со скоростью 1–10 °С/мин.

Выбор методики определяется возможностями лаборатории. Независимо от методики замораживания следует проводить контрольный анализ донорского эякулята после его размораживания, регулярно применять программы по контролю за качеством.

С повторными замораживаниями и размораживаниями уменьшается вероятность жизнеспособности сперматозоидов. Максимальная длительность хранения живых сперматозоидов неизвестна. Большинство лабораторий и регулирующих органов устанавливают лимит длительности хранения не более 10 лет (12). Однако иногда требуется более длительное хранение (например, для 17-летнего мужчины, у которого перед проведением химиотерапии по поводу герминогенной опухоли был взят эякулят для хранения).

#### **КРИОКОНСЕРВАЦИЯ НЕБОЛЬШОГО КОЛИЧЕСТВА ЭЯКУЛЯТА**

Стандартная криоконсервация в соломинках – эффективный способ хранения большого объема эякулята (например, в программах донорского оплодотворения). В то же время при microTESE получают совсем небольшое количество сперматозоидов, поэтому выбор делается между замораживанием собственно ткани яичка с последующим выделением сперматозоидов после размораживания и замораживанием полученного количества сперматозоидов. Если эякулят замораживается в соломинках, то после размораживания сперматозоиды в нем обнаруживаются с трудом. Вместо этого, эякулят должен быть заморожен в гранулах (13) или в контейнерах (14).

#### **ТЕСТИРОВАНИЕ НА ИНФЕКЦИИ И ПРОФИЛАКТИКА ПЕРЕКРЕСТНОЙ КОНТАМИНАЦИИ**

Наиболее широко используется хранение эякулята в соломинке. Большое число соломинок хранятся в контейнерах и погружаются в резервуар с жидким азотом. Микробиологическая контаминация резервуара с жидким азотом приводит к контаминации всех соломинок. Наиболее широко используемой профилактикой контаминации является использование так называемых закрытых соломинок высокой безопасности. Согласно Европейским директивам 2004/23 и 2006/17 образцы должны быть проверены на вирусы гепатита В и С и иммунодефицита человека (ВИЧ). В случае непартнерского донорства образцы

также должны быть проверены на *S. trachomatis* (ген-амплификационным тестированием) и сифилис, а также необходимо провести определение кариотипа наиболее распространенных генетических заболеваний среди населения, к которому относится непартнерский донор.

До получения результатов микробиологических анализов образцы должны храниться в индивидуальных карантинных емкостях (раздельное хранение). Если используются открытые соломинки (например, в целях застекловывания), некоторые лаборатории принимают дополнительные меры предосторожности в виде двойного обертывания соломинок перед заморозкой, хотя это более дорогостоящий вариант. Некоторые центры выполняют анализ на цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВ), в результате ЦМВ-отрицательные и ЦМВ-положительные образцы хранятся раздельно.

Заслуживают внимания и этические аспекты хранения гепатит- или ВИЧ-положительных образцов мужчин, сдавших эякулят до начала химиотерапии по поводу злокачественных опухолей. Очень небольшое количество клиник имеют возможность хранить ВИЧ-положительные образцы. Тем не менее, успехи противовирусной терапии увеличивают число ВИЧ-положительных мужчин, которые хотят сохранить сперму. Нужно отметить, что передача ВИЧ детям при использовании ВИЧ-положительного эякулята снизилась до 5%, благодаря технике «отмывания» сперматозоидов.

#### **МЕРЫ БЕЗОПАСНОСТИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПОТЕРИ СОХРАНЯЕМОГО МАТЕРИАЛА**

Любая лаборатория, которая занимается длительным хранением человеческого биологического материала, должна иметь возможность проводить мероприятия, защищающие образцы от внезапной потери материала по причине повреждения емкостей для хранения. Это особенно важно для хранения эякулята пациентов, который был взят до начала стерилизующей химиотерапии, так как у таких больных в последующем невозможно будет вновь получить дополнительный эякулят.

#### **«СИРОТСКИЕ» (ОРФАННЫЕ) ОБРАЗЦЫ**

При злокачественных новообразованиях и при некоторых других заболеваниях могут пройти годы, прежде чем понадобится сохраненный материал. В течение этого времени владельцы образцов могут пропасть из поля зрения врачей или умереть. Обязанности лаборатории и необходимость выявления законных владельцев таких материалов могут создавать немалые проблемы.

#### **БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

Криоконсервация ухудшает качество эякулята. После разморозки образца подвижность (16) и морфология (17,18) ухудшаются, возникают митохондриальные акросомальные повреждения и повреждения хвоста сперматозоидов (19). После разморозки у 31% сперматозоидов снижается подвижность, у 36% — митохондриальная активность, морфологическое разрушение наступает в 37% случаев (9). Подвижность лучше всего коррелирует со способностью размороженного образца к ЭКО. Дальнейшее улучшение методики может достигаться путем селекции субпопуляции сперматозоидов с наилучшей подвижностью и целостностью ДНК, замораживанием этих сперматозоидов в составе семенной жидкости (13).

#### **КРИОКОНСЕРВАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЯИЧЕК**



Сохранение и трансплантация сперматогониальных стволовых клеток (ССК) были предложены в качестве перспективной стратегии сохранения фертильности у мальчиков с высоким риском потери данных клеток. Протоколы криоконсервации ткани яичка были разработаны на животных моделях, адаптированы к применению, и уже используется в клинике.

<b>Рекомендации</b>	<b>СР</b>
Криоконсервацию спермы следует выполнять мужчинам с запланированным проведением химиотерапии, лучевой терапии или оперативных вмешательств, которые могут влиять на сперматогенез или стать причиной нарушений эякуляции.	А
При биопсии яичек настоятельно рекомендуется криоконсервация спермы.	А
Если криоконсервация недоступна в местной клинике, пациентам следует рекомендовать обратиться или передать материал в ближайший центр криоконсервации до начала терапии.	С
При криоконсервации в договор/информированное согласие необходимо включать пожелания пациента о судьбе образца в случае, гибели мужчины или потери контакта с ним.	С
Необходимо соблюдать меры предосторожности в отношении риска передачи вирусных инфекций, заболеваний, передающихся половым путем или любых других инфекций через криоконсервированный материал от донора к реципиенту и предотвращать контаминацию хранимых образцов. Эти меры предосторожности включают проведение необходимых лабораторных исследований, экспресс-методик, а также наложение карантина на образцы до получения результатов анализов. Образцы от гепатит-, ВИЧ-положительных мужчин не следует хранить в том же контейнере, что и образцы от мужчин, у которых результаты тестов отрицательные.	С

# Глава 5

---

## Рак мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой (TaT1 и карцинома *in situ*)

В данном обзоре представлены обновленные рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) по раку мочевого пузыря (РМП) без инвазии в мышечный слой [карцинома *in situ* (CIS), Ta, T1].

Цель работы — предоставить практические рекомендации по ведению пациентов с раком мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой, учитывая клиническую картину заболевания. В состав международной рабочей группы EAU по разработке рекомендаций по раку мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой входят врачи-специалисты в различных областях, включая патоморфологию и статистику. Следует подчеркнуть, что хотя клинические рекомендации и считаются наиболее обоснованными с научной точки зрения, неукоснительное их исполнение не всегда приводит к наилучшему результату. Рекомендации никогда не смогут заменить клинические знания и опыт, если речь идет о принятии решений по лечению конкретных пациентов. В каждом отдельном случае принимаются во внимание предпочтения врача и индивидуальные особенности пациентов. Выпущены отдельные документы по лечению опухолей верхних мочевых путей (1), рака мочевого пузыря с инвазией в мышечный слой (2) и первичной уретральной карциномы (3).

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

РМП — наиболее часто встречаемая злокачественная опухоль мочевыводящих путей; по распространенности занимает 7 место в структуре онкопатологии у мужчин и 17 место у женщин. В структуре онкологической заболеваемости населения России РМП занимает 8-е место среди мужчин и 18-е среди женщин. В России на I–II стадию приходилось 57,4% пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом, 26,8% приходилось на I–II стадию, 11,4% — на IV стадию. По возрастному составу преобладают пациенты старше 60 лет, в России они составляют 78,4%. Средний возраст заболевших в России мужчин — 65,7 года, женщин — 69,2 года.

Во всем мире стандартизированная по возрасту заболеваемость составляет 9 случаев на 100 тыс. у мужчин и 2 случая на 100 тыс. — у женщин (данные за 2008 год) (1). В странах Европейского союза этот показатель составляет 27 случаев на

100 тыс. у мужчин и 6 случаев на 100 тыс. у женщин. Заболеваемость варьирует между регионами и странами. В Европе самая высокая стандартизированная по возрасту заболеваемость зарегистрирована в Испании (41,5 случая у мужчин и 4,8 случая у женщин), самый низкий — в Финляндии (18,1 случая у мужчин и 4,3 случая у женщин) (1). Различия могут быть объяснены разными методологиями и качеством сбора данных, что требует особой осторожности в интерпретации полученных результатов (2,3).

Во всем мире стандартизированная по возрасту смертность — 3 случая на 100 тыс. у мужчин и 1 случай на 100 тыс. — у женщин (1). В Евросоюзе этот показатель составляет 8 случаев на 100 тыс. у мужчин и 3 случая на 100 тыс. — у женщин. В 2008 году РМП занимал 8 место среди причин смертности от онкологических заболеваний в Европе (1). По некоторым данным заболеваемость РМП снизилась, что возможно, отражает уменьшение распространенности причинных факторов, главным образом курения и профессиональных вредностей (4). Снизилась и смертность от РМП, возможно, из-за улучшения качества оказания медицинской помощи (5). Приблизительно у 75% пациентов РМП локализован в пределах слизистой оболочки (Ta, CIS) или подслизистого слоя (стадия T1). Данные формы относятся к РМП без инвазии в мышечный слой. Они широко распространены из-за медленного прогрессирования и длительной выживаемости пациентов во многих случаях. У пациентов с инвазивными формами более высокий риск смерти от опухолевого процесса (3). Распространенность РМП одна из самых высоких среди всех урологических злокачественных новообразований (1).

### **ФАКТОРЫ РИСКА**

Появляется все больше данных о том, что генетическая предрасположенность оказывает существенное влияние на заболеваемость РМП, особенно через влияние на чувствительность к другим факторам риска (3,6). Табакокурение — наиболее значимый фактор риска развития РМП, вызывающий 50% случаев заболевания (3,7) (УД: 3). Табачный дым содержит ароматические амины и полициклические ароматические углеводороды, которые выводятся почками. Профессиональный контакт с ароматическими аминами, полициклическими ароматическими углеводородами и хлорированными углеводородами — второй наиболее важный фактор риска развития РМП, ответственный за 10% случаев заболевания. Встречается, главным образом, в отраслях перерабатывающей промышленности, при производстве красок, красителей, металлов и нефтепродуктов (3,8–10) (УД: 3). Хотя роль количества потребляемой жидкости в развитии рака не выяснена, хлорирование питьевой воды и образующиеся в результате тригалометаны потенциально обладают канцерогенными свойствами; наличие мышьяка в питьевой воде увеличивает риск развития РМП (3,11) (УД: 3). Взаимосвязь между использованием краски для волос и риском развития РМП до конца не изучена. Применение стойких красок для волос у пациентов с фенотипом NAT2 (замедленное ацетилирование), возможно, приводит к повышению риска РМП (12,13). Воздействие ионизирующего излучения связано с повышенным риском развития РМП (УД: 3). Предполагается, что циклофосамид и пиоглитазон в небольшой степени повышают риск развития РМП (3). Шистосомоз, паразитарная трематодная инфекция, одним из проявлений которой является хронический цистит, может привести к развитию РМП, особенно его плоскоклеточной формы (3) (УД: 3).

## КЛАССИФИКАЦИЯ

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ ИНВАЗИИ В МЫШЕЧНЫЙ СЛОЙ

Папиллярная опухоль, локализованная в пределах слизистой оболочки, относится к стадии T<sub>a</sub> в соответствии с классификацией по системе TNM (опухоль, лимфатические узлы, метастазы). Опухоли, прорастающие собственную пластинку слизистой оболочки, классифицируются как стадия T<sub>1</sub>. Опухоли T<sub>a</sub> и T<sub>1</sub> могут быть удалены с помощью трансуретральной резекции (ТУР), поэтому в терапевтических целях они объединены термином «РМП без инвазии в мышечный слой». Также к этому типу относят плоские высокодифференцированные опухоли, которые находятся в пределах слизистой оболочки и классифицируются как рак *in situ* (CIS). По данным молекулярно-биологических исследований и клинических наблюдений, CIS и T<sub>1</sub> обладают высокой злокачественностью. В связи с этим, термины «РМП без инвазии в мышечный слой» и «поверхностный РМП» не оптимальны. Последний термин к использованию не рекомендован. Всякий раз, когда в отдельных случаях используется термин «РМП без инвазии в мышечный слой», должны указываться стадия и степень дифференцировки рака.

### Классификация TNM

Классификация, утвержденная в 2002 г. Международным союзом по борьбе с раком, получила широкое признание. В 2009 г. вышло обновленное издание этой классификации, однако внесенные изменения не коснулись опухолей МП (14).

#### TNM классификация рака мочевого пузыря (2009)

- T – первичная опухоль.
  - ◇ TX – первичная опухоль не может быть оценена.
  - ◇ T<sub>0</sub> – нет данных о первичной опухоли.
  - ◇ T<sub>a</sub> – неинвазивная папиллярная карцинома.
  - ◇ T<sub>is</sub> – карцинома *in situ*: плоская опухоль.
  - ◇ T<sub>1</sub> – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань.
  - ◇ T<sub>2</sub> – опухолевая инвазия мышечного слоя.
    - ⊗ T<sub>2a</sub> – опухолевая инвазия поверхностного мышечного слоя (внутренняя половина).
    - ⊗ T<sub>2b</sub> – опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя (наружная половина).
  - ◇ T<sub>3</sub> – опухоль распространяется на паравезикальную клетчатку.
    - ⊗ T<sub>3a</sub> – микроскопически.
    - ⊗ T<sub>3b</sub> – макроскопически (экстравезикальные массы).
  - ◇ T<sub>4</sub> – опухолевая инвазия в любой из следующих органов: предстательную железу, матку, влагалище, стенки таза, брюшную стенку.
    - ⊗ T<sub>4a</sub> – опухоль распространяется на предстательную железу, матку или влагалище.
    - ⊗ T<sub>4b</sub> – опухоль распространяется на стенку таза или брюшную стенку.
- N – лимфатические узлы.
  - ◇ NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.
  - ◇ N<sub>0</sub> – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

- ◇ N1 — метастаз в одном л/у в малом тазу (внутренних подвздошных, запираательных, наружных подвздошных или пресакральных л/у).
- ◇ N2 — множественные метастазы в л/у в малом тазу (внутренних подвздошных, запираательных, наружных подвздошных или пресакральных л/у).
- ◇ N3 — метастазы в общем (-их) подвздошном (-ых) л/у.
- M — отдаленные метастазы.
  - ◇ MX — отдаленные метастазы не могут быть оценены.
  - ◇ M0 — нет отдаленных метастазов.
  - ◇ M1 — отдаленные метастазы.

#### **КЛАССИФИКАЦИЯ УРОТЕЛИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЫ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ ИНВАЗИИ В МЫШЕЧНЫЙ СЛОЙ ПО ГИСТОЛОГИЧЕСКОМУ ПРИЗНАКУ**

В 1998 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Международным обществом по урологической патоморфологии была предложена, а в 2004 году опубликована новая классификация неинвазивных уротелиальных опухолей (классификация WHO/ISUP 1998) (15,16). Основная ценность этой классификации заключается в детальном определении различных степеней анаплазии на основании определенных цитологических и гистологических критериев. Для более точного применения данной классификации был разработан веб-сайт ([www.pathology.jhu.edu/bladder](http://www.pathology.jhu.edu/bladder)), где приведены примеры изображений опухолей с различной степенью анаплазии.

#### **Классификация ВОЗ (1973)**

- Уротелиальная папиллома.
  - ◇ G1: высоко дифференцированная опухоль.
  - ◇ G2: умеренно дифференцированная опухоль.
  - ◇ G3: низко дифференцированная опухоль.

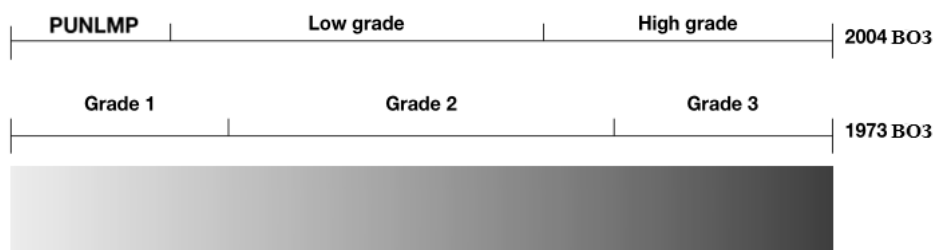
#### **Классификация ВОЗ (2004)**

- Плоские новообразования.
  - ◇ Гиперплазия (плоское новообразование без атипии или папиллярных элементов).
  - ◇ Реактивная атипия (плоское новообразование с атипией).
  - ◇ Атипия с неизвестным злокачественным потенциалом.
  - ◇ Уротелиальная дисплазия.
  - ◇ Уротелиальный рак *in situ*.
- Папиллярные новообразования.
  - ◇ Уротелиальная папиллома (доброкачественное новообразование).
  - ◇ Папиллярная опухоль уротелия с низким злокачественным потенциалом (ПОУНЗП).
  - ◇ Папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности.
  - ◇ Папиллярная уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности.

По классификации ВОЗ (2004) к плоским новообразованиям относятся уротелиальная гиперплазия, реактивная уротелиальная атипия, атипия неизвестного злокачественного потенциала, дисплазия и рак *in situ*. Среди неинвазивных папиллярных уротелиальных новообразований (по классификации 2004) различают папиллярную опухоль уротелия с низким злокачественным потенциалом, уротелиальную карциному низкой и высокой степеней

злокачественности. ПОУНЗП — образование, у которого нет цитологических признаков малигнизации, а нормальные клетки уротелия объединяются в папиллярные структуры. Хотя эти опухоли имеют незначительный риск прогрессирования, они не являются абсолютно доброкачественными и имеют тенденцию к рецидивированию.

Умеренная степень дифференцировки (G2), которая была предметом дискуссий в классификации ВОЗ (1973), была удалена (17–19) (рис. 5.1). Однако опубликованные данные сравнительных исследований достоверно не подтвердили, что классификация 2004 имеет более высокую воспроизводимость, чем 1973 (20, 21). Обе классификации подтвердили свою прогностическую ценность. Однако попытки продемонстрировать прогностическое преимущество одной из них привели к противоречивым результатам (17–20, 22–24). Большинство клинических исследований по изучению опухолей TaT1, опубликованных до настоящего времени, выполнялись с использованием классификации ВОЗ 1973 года, поэтому последующие рекомендации основываются на данной классификации. До тех пор пока прогностическая ценность классификации 2004 не будет подтверждена большим количеством проспективных исследований, следует пользоваться обеими классификациями.



Гистологический спектр переходноклеточного рака (уротелиальная карцинома и спектр).

Рис. 5.1. Стратификация опухолей в соответствии со степенью малигнизации, указанной в классификациях ВОЗ 1973 и 2004 гг. PUNLMP — папиллярная опухоль уротелия с низким злокачественным потенциалом. Low grade — опухоль с низким злокачественным потенциалом. High grade — опухоль с высоким злокачественным потенциалом. Grade 1 — высоко дифференцированная опухоль. Grade 2 — умеренно дифференцированная опухоль. Grade 3 — низко дифференцированная опухоль.

#### СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СТЕПЕНЕЙ СТАДИРОВАНИЯ

Несмотря на наличие четко определенных критериев для диагностики уротелиальной карциномы, существует значительное расхождение между патоморфологами в определении рака *in situ*, согласие достигается только в 70–78% случаев (25, 26) (УД: 2а). Между классификациями существуют расхождения в разделении опухолей между стадиями T1 и Ta. Общее совпадение в стадировании и постановке диагноза отмечается в 50–60% случаев (20, 25–29) (УД: 2а). В сложных случаях рекомендуется проводить дополнительное микроскопическое исследование препарата патоморфологом с опытом работы в области мочеполовой системы.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ, ОСНОВАННЫЕ НА МОРФОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ УДАЛЕННОЙ ТКАНИ

Для определения подклассов опухолей и прогноза заболевания были предложены новые параметры, основанные на гистологическом исследовании

резецированной ткани. У пациентов с опухолями T1 оценивается глубина и степень прорастания в собственную пластинку слизистой оболочки (T1 подстадия). Прогностическая ценность подразделения T1 была доказана несколькими ретроспективными когортными исследованиями (30–33) (УД: 3). Наличие опухолевой инвазии в лимфатические сосуды при опухолях T1 признано неблагоприятным прогностическим фактором (34) (УД: 3), который должен быть отражен в заключении патоморфолога. Наличие микропапиллярного варианта уротелиальной карциномы – крайне неблагоприятный прогностический фактор, даже если этот вариант не является инвазивной формой на момент постановки диагноза (35, 36) (УД: 3). Описаны случаи с отдаленными метастазами при наличии микропапиллярных уротелиальных опухолей T1 с прорастанием (35). Кроме того, у данного вида опухолей существует высокий риск перехода в следующую стадию (37). Описаны редкие случаи неинвазивного плоскоклеточного РМП с неблагоприятным прогнозом (38). Новые молекулярные маркеры, в частности, мутация гена FGFR3, являются перспективными показателями и требуют дальнейшего изучения (17,33,39–41).

### **СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА IN SITU**

Рак *in situ* (РНМ) – это плоский неинвазивный уротелиальный рак высокой степени малигнизации. Макроскопически может быть не замечен при проведении цистоскопии или принят за воспалительный очаг при невыполнении биопсии. Часто имеет мультифокальный рост и может встречаться не только в мочевом пузыре, но и в верхних мочевыводящих путях, протоках предстательной железы и простатической части уретры (42).

Рак *in situ* подразделяется на 4 клинических варианта (43):

- первичный: изолированный, без предшествующих или сопутствующих папиллярных опухолей и без предшествующего РНМ;
- вторичный: РНМ выявлен в течение периода наблюдения за пациентами с уже имеющейся опухолью, не относящейся к РНМ;
- сопутствующий: РНМ наряду с какими-либо другими уротелиальными опухолями МП;
- рецидивирующий: повторное возникновение изолированного РНМ после первоначального успешного ответа на внутрипузырное лечение.

## **ДИАГНОСТИКА**

### **АНАМНЕЗ**

Вся наиболее важная информация для выявления возможной связи с РМП, включая факторы риска и наличие подозрительных симптомов, должна быть собрана и отражена в истории болезни.

### **Клиническая картина**

Гематурия является наиболее частым проявлением РМП без инвазии в мышечный слой. Опухоли Ta и T1 не вызывают болевой синдром со стороны мочевого пузыря и редко сочетаются с симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей (НМП). У пациентов, предъявляющих выше перечисленные жалобы, в том числе на симптомы раздражения со стороны НМП, рефрактерные к симптоматической терапии, может быть заподозрен рак *in situ*.

### **Физикальное обследование**

РМП без инвазии в мышечный слой не выявляется при объективном осмотре.

## ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ВНУТРИВЕННАЯ УРОГРАФИЯ И КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Внутривенная урография (ВВУ) используется для определения дефектов заполнения чашечек, лоханок, мочеточников и гидронефроза, что может указывать на наличие опухоли мочеточника. Большие опухоли с экзофитным типом роста могут проявляться как дефекты заполнения МП. Необходимость выполнения рутинной ВВУ при уже выявленной опухоли МП является предметом дискуссий из-за недостаточного количества значимых находок при применении данного метода (44–46) (УД: 2а).

Частота встречаемости опухолей верхних мочевыводящих путей низкая (1,8%), но увеличивается до 7,5% при опухолях, расположенных в области треугольника МП (тригональные опухоли) (45) (УД: 2b). Риск рецидива опухоли ВМП во время наблюдения увеличивается в несколько раз при множественных опухолях и опухолях с высоким риском рецидивирования (47) (УД: 2b).

Во многих клиниках КТ-урография используется как альтернативный метод традиционной ВВУ (48). КТ-урография более информативна (позволяет оценить состояние лимфатических узлов и соседних органов), чем ВВУ, особенно при инвазивных опухолях МП и опухолях ВМП. Однако недостатком КТ-урографии является более высокая доза облучения по сравнению с ВВУ.

### УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УЗИ используется в качестве метода первоначальной оценки состояния мочевыводящих путей. Позволяет избежать использования контрастных веществ, а высокочувствительные датчики способствуют лучшей визуализации ВМП и МП. С помощью трансабдоминального УЗИ можно оценить характер опухолей почек, выявить гидронефроз и опухоли внутри просвета МП (44) (УД: 3).

При диагностике обструкции ВМП эффективность УЗИ сопоставима с ВВУ, поэтому метод является необходимым для определения обструкции у пациентов с гематурией. Однако с помощью него невозможно исключить наличие опухолей ВМП. РНМ не может быть диагностирован с помощью визуальных методов исследования (ВВУ, КТ-урография или УЗИ).

### ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ

Исследование образцов мочи или промывных вод из полости МП на предмет слущенных раковых клеток — высоко чувствительный метод для определения высоко дифференцированных опухолей, но низко чувствительный — для низко дифференцированных опухолей. В результате разрушения межклеточных связей эпителиальных клеток, выстилающих МП, при РНМ в моче присутствует большое количество плавающих (флотирующих) клеток с высокой степенью анаплазии. Чувствительность цитологического метода для определения РНМ составляет от 28 до 100% (49) (УД: 2b). Таким образом, ЦИ является наиболее достоверным методом при определении высоко дифференцированной опухоли или РНМ. Однако цитологическое исследование мочи часто дает отрицательные результаты при наличии низко дифференцированного рака. Положительные результаты ЦИ мочи из полости МП могут указывать на наличие уротелиальной опухоли в любой части МВП, от чашечек до мочеточников, МП и проксимальной части уретры. Однако отрицательные результаты ЦИ не исключают наличия опухоли в МВП.

Интерпретация данных ЦИ зависит от морфолога (50). Оценка может быть затруднена из-за незначительного количества клеточных элементов, инфекций



МВП, наличия камней или выполнения внутривезикулярных инстилляций. При проведении исследования опытным специалистом, специфичность метода превышает 90% (51) (УД: 2b). Для выполнения ЦИ необходима свежая порция мочи достаточного объема. Утренняя моча не подходит для исследования из-за часто встречающегося цитолиза.

#### Методы молекулярной диагностики мочи

Существуют определенные требования к тестам, применяемым для качественного определения молекулярных маркеров РМП (51):

- тест должен быть технически простым в исполнении (желательно, чтобы проводился в учреждении, где наблюдается пациент, с легко доступными результатами, легко выполнимый, не требующий длительного обучения);
- низкая стоимость;
- высокая надежность и воспроизводимость;
- для отдельных групп пациентов и в определенных клинических ситуациях тест должен быть высоко специфичным, чтобы избежать дополнительных обследований вследствие ложноположительных результатов, и высоко чувствительным во избежание случаев необнаружения опухоли;
- в клинической практике имеет огромное значение определение высокого риска возникновения уротелиального рака для того, чтобы избежать радикального лечения.

Учитывая низкую чувствительность ЦИ мочи, в результате обширных лабораторных исследований разработаны многочисленные тесты для исследования мочи с целью определения РМП (51–57). В последнее время появились многочисленные обзоры по определению маркеров рецидивирующего уротелиального рака в моче (51–53, 55–65). Ни один из них не был принят в стандарты диагностических или дополнительных методов исследования в традиционной урологической практике. В табл. 5.1 представлены некоторые диагностические тесты мочи, результаты которых были оценены в нескольких научных лабораториях/центрах и исследованиях с достаточным количеством пациентов.

Таблица 5.1. Краткая информация об основных маркерах, выявляемых в моче

Маркеры (спецификация тестов)	Общая чувствительность ( )	Общая специфичность ( )	Чувствительность по отношению к высоко дифференцированным опухолям ( )	Диагностика в учреждении, где наблюдается пациент	Уровень доказательности
UroVysion	30–86	63–95	66–70	Нет	3
Микросателлитный анализ	58–92	73–100	90–92	Нет	1b
Immunocyt/uCyt +	52–100	63–75	62–92	Нет	3
Определение белка ядерного матрикса 22	47–100	55–98	75–83	Да	3
BTA stat	29–83	56–86	62–75	Да	3
BTA TRAK	53–91	28–83	74–77	Нет	3
Цитокератины	12–88	73–95	33–100	Нет	3

ВТА — антиген опухоли мочевого пузыря

Чувствительность и специфичность должны быть использованы для сравнения исследований с использованием данных тестов, потому что они остаются неизменными, в то время как положительные и отрицательные прогностические значения варьируют между популяциями с разным количеством положительных и отрицательных результатов (54, 57). О представленных тестах можно сделать следующие выводы. По сравнению с ЦИ мочи чувствительность выше за счет низкой специфичности (51–65) (УД: 3). Благоприятные условия и БЦЖ влияют на многочисленные диагностические тесты по определению маркеров в моче (51–65) (УД: 3). Чувствительность и специфичность тестов зависит от конкретной клинической ситуации пациента (скрининг, первичное выявление, последующие наблюдения опухоли с высоким, низким или средним риском) (УД: 3). Например, чувствительность одного из маркеров выше при определении первичного поражения, чем рецидивирующего процесса (54) (УД: 3). Для отбора пациентов необходим широкий диапазон определяемых маркеров, представленных в табл. 5.1. В отличие от других диагностических тестов, некоторые ложноположительные результаты теста UroVysion и микросателлитного анализа могут быть расценены как наличие невыявленной болезни, следовательно, у пациентов с такими результатами чаще возникает повторный рецидив. Это может быть полезно для прогнозирования ответа на внутривезикулярную терапию (66–68) (УД: 3). Микросателлитный анализ является наиболее перспективным методом из всех представленных в табл. 5.1 (69–71).

#### **ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МОЧИ**

- Скрининговое исследование с целью обнаружения факторов риска развития РМП.
  - ◇ В качестве скрининговых методов исследования на предмет РМП проводились исследования с оценкой уровня гематурии, определения белка ядерного матрикса 22 или системы UroVysion в популяции людей с высоким риском развития РМП (72, 73).
  - ◇ Низкая встречаемость РМП в общей популяции снижает эффективность выполнения и экономическую эффективность метода (57, 72–74). Регулярное осуществление скрининга не рекомендуется.
- Осмотр пациентов после эпизода гематурии или при наличии других симптомов, указывающих на РМП (первичное выявление). Принято считать, что ни один из тестов не может заменить цистоскопию. Тем не менее, цитологическое исследование мочи, и определение маркеров может быть использовано в качестве дополнительного метода для обнаружения скрытых (невыявленных) опухолей, особенно РНМ. Учитывая этот факт, чувствительность и специфичность при определении высокодифференцированных опухолей особенно важны. ЦИ мочи высоко специфично, но у маркеров, находящихся в моче, отсутствует высокая специфичность, поэтому для первичного выявления опухолей не рекомендуется их определение. Последующие исследования должны изучить возможность проведения молекулярной диагностики мочи вместо цистоскопии у пациентов с микрогематурией.
- Оптимизация наблюдения за пациентами с РМП без инвазии в мышечный слой (54, 59, 75, 76).

**Порядок действий при высоком риске развития РМП без инвазии в мышечный слой**

Опухоли с высоким риском развития рецидивов должны быть обнаружены как можно раньше (на ранней стадии заболевания), процент недиагностированных опухолей должен быть как можно ниже. Оптимальная стратегия наблюдения за этой группой пациентов будет и в дальнейшем заключаться в частом проведении цистоскопий и ЦИ. Для данной подгруппы пациентов специфичность важнее, чем чувствительность, поэтому молекулярное исследование мочи используется как дополнение к цистоскопии. При наблюдении за РМП без инвазии в мышечный слой с высоким риском развития рецидивов определение других маркеров в моче не рекомендуется.

#### **Порядок действий при низком/среднем риске развития РМП без инвазии в мышечный слой**

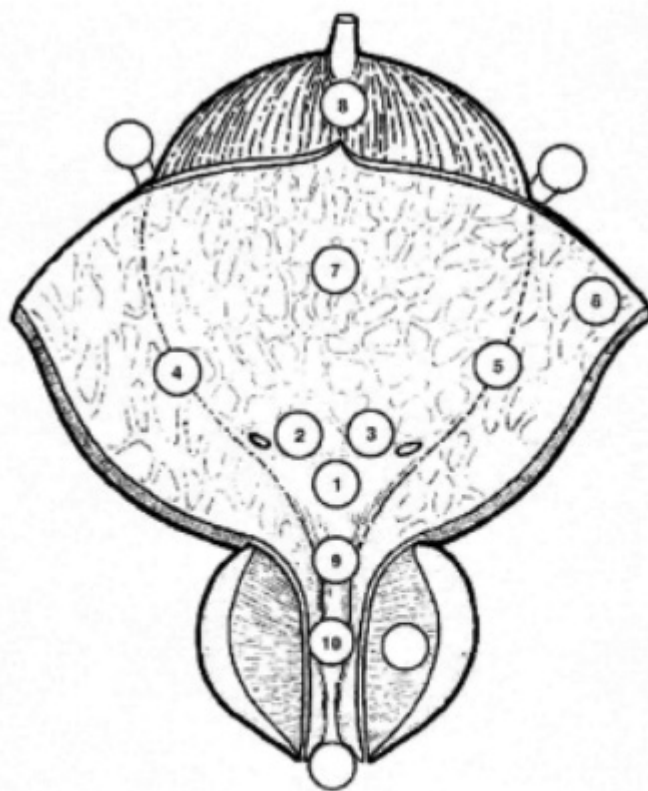
Чтобы снизить количество цистоскопий, необходимо определить возможность рецидива с помощью маркеров мочи, прежде чем опухолевый процесс станет обширным и распространится на большую площадь. Недостатком ЦИ мочи является низкая чувствительность по отношению к низко дифференцированным опухолям и возможности возникновения рецидива. Некоторые маркеры мочи показывают лучшие результаты, но до сих пор не позволяют обнаружить половины низко дифференцированных опухолей, которые обнаруживаются с помощью цистоскопии (54,57) (УД: 3).

Согласно современным представлениям, не все маркеры мочи могут заменить цистоскопию в течение периода наблюдения или помочь снизить частоту цистоскопий в традиционной урологической практике. Одно проспективное рандомизированное исследование подтверждает, что знание положительных результатов микросателлитного анализа может улучшить качество последующей цистоскопии (77) (УД: 1b). Это подтверждает положительный эффект выполнения неинвазивных тестов мочи перед последующей цистоскопией (77).

#### **Цистоскопия**

Диагностика папиллярного РМП зависит от цистоскопического исследования МП и гистологической оценки удаленной ткани. РНМ диагностируется посредством комплексного обследования: цистоскопии, цитологического исследования мочи и гистологической оценки биоптатов, взятых с разных участков МП (78).

Первоначально цистоскопия проводится в стационаре. С помощью гибкого цистоскопа с трансуретральным введением местного анестетика достигается лучшая переносимость, особенно у мужчин (79). Для предупреждения пропуска опухоли должен быть выполнен тщательный осмотр всего эпителия, выстилающего полость МП. Если опухоль МП обнаружена при ранее выполненных визуальных методах исследования, диагностическую цистоскопию можно не выполнять, так как этим пациентам будет выполнена ТУР (80). Необходимо тщательное описание полученных данных, описание локализации, размеров, количества, внешнего вида (папиллярная или солидная) опухолей, состояния слизистой оболочки. Рекомендуется использовать схему строения МП (рис. 5.2).



- |                            |                        |
|----------------------------|------------------------|
| 1 = Trigone                | 6 = Anterior wall      |
| 2 = Right ureteral orifice | 7 = Posterior wall     |
| 3 = Left ureteral orifice  | 8 = Dome               |
| 4 = Right wall             | 9 = Neck               |
| 5 = Left wall              | 10 = Posterior urethra |

Рис. 5.2. Схема мочевого пузыря

### ТРАНСУРЕТРАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ T<sub>a</sub>, T<sub>1</sub> ОПУХОЛЕЙ МП

Цель ТУР при опухолях T<sub>a</sub>, T<sub>1</sub> МП — поставить правильный диагноз и удалить все видимые участки поражения. Является одной из самых важных процедур в диагностике и лечении РМП. ТУР должна быть выполнена следующим образом:

- процедура начинается с тщательной (осторожной) бимануальной пальпации под общей или спинномозговой анестезией;

- введение резектоскопа, у мужчин под визуальным контролем с осмотром всей уретры;
- осмотр всего эпителия, выстилающего полость МП;
- биопсия из простатической части уретры (при необходимости осмотр нижележащих отделов);
- «холодная» биопсия МП (при необходимости осмотр нижележащих отделов);
- удаление опухоли.

Объем резекции зависит от размера поражения. Малые опухоли (<1 см) могут быть резецированы единым блоком, который включает всю опухоль и часть подлежащей стенки МП. Большие опухоли должны быть резецированы отдельными фракциями, включающими экзофитную часть опухоли, часть подлежащей стенки МП с детрузором и края резецируемой области. Такой подход обеспечивает определение вертикальных и горизонтальных размеров опухоли и помогает повысить эффективность резекции (81) (УД: 3). Нет необходимости в глубокой резекции небольших низко дифференцированных поражений с наличием в анамнезе предшествующей низко дифференцируемой опухоли.

- У пациентов с пальпируемыми поражениями перед ТУР необходимо повторить бимануальную пальпацию после резекции.
- Составляется протокол, в котором необходимо описать все предыдущие этапы операции, размер и объем резекции.
- Оформляется специальный бланк для проведения патоморфологической оценки.

Образцы различных биоптатов и удаленных фракций должны быть направлены на исследование патоморфологу в отдельных контейнерах и отдельно промаркированными. Для предотвращения деструкции ткани следует избегать прижигания при проведении ТУР. Полная и правильно проведенная ТУР необходима для достижения благоприятного прогноза у пациента (82). Доказано, что отсутствие детрузора в препарате связано с достоверно высоким риском развития остаточной опухоли или раннего рецидива (83) (УД: 2b). Обучение методам ТУР должно быть включено в образовательные программы. Доказано, что наличие хирургического опыта улучшает результаты ТУР (84).

### **Фульгурация**

Фульгурация небольших рецидивирующих папиллом в амбулаторных условиях может снизить терапевтическую нагрузку и рассматриваться как один из вариантов лечения пациентов с небольшими низко дифференцированными опухолями Та в анамнезе (G1 по классификации ВОЗ 1973) (85) (УД: 3).

### **Биопсия мочевого пузыря и простатической части уретры**

---

<sup>1</sup> Один из методов эндovesикального лечения опухолей мочевого пузыря током высокой частоты через цистоскоп. От электрокоагуляции фульгурация отличается тем, что при первом методе активный электрод подводится непосредственно к опухоли, а при фульгурации электрод остается на некотором расстоянии от опухоли. При включении диатермического аппарата при фульгурации образуются небольшие искры, направляющиеся от конца электрода к опухоли. Эффект действия фульгурации состоит в постепенном разрушении ткани опухоли. Сеансы фульгурации повторяются через 5–7 дней до полного разрушения всей опухоли.

РНМ представляет собой красноватые, бархатистые образования, которые ничем не отличаются от участков воспаления или могут быть и вовсе не видны. Когда видны аномальные участки уретелия, рекомендуется применять «холодную» биопсию или биопсию резекционной петлей.

Биопсия внешне нормальных участков слизистой оболочки называется случайной (произвольной) биопсией. Ее следует выполнять в качестве дополнения к диагностическому исследованию ВМП у пациентов с положительными результатами ЦИ мочи и отсутствием видимой опухоли МП. Рекомендуется брать биоптаты из области треугольника, дна МП, из правой, левой, передней, задней стенок МП. У пациентов с опухолями Та, Т1 обычно не рекомендуется выполнение случайной биопсии. Вероятность выявления РНМ, особенно при низко дифференцируемых опухолях, чрезвычайно мала (2%) (86) (УД: 2а). Материал, полученный с помощью произвольной или целенаправленной биопсии, должен быть отправлен на морфологическое исследование в отдельных контейнерах, как описывалось ранее.

Сообщалось о вовлечении в процесс простатической части уретры и протоков предстательной железы у мужчин с РМП без инвазии в мышечный слой. Пэлоу и соавторы (87) показали, что у 128 мужчин с T1G3 РМП заболеваемость РНМ простатической части уретры составила 11,7% (УД:2b). Показано, что риск вовлечения в процесс простатической части уретры и протоков предстательной железы увеличивается, если опухоль локализуется в области треугольника/шейки МП в присутствии РНМ МП или нескольких опухолей (88,89) (УД: 3). Когда есть подозрение на РНМ МП или положительные результаты ЦИ без признаков опухоли МП, или видны патологические участки простатической части уретры, рекомендована биопсия простатической части уретры (87). Биопсия берется из патологических участков и преколликулярной области (в положении между 5 и 7 часами) с использованием резекционной петли. При первичном РМП без инвазии в мышечный слой, когда не подозревается стромальная инвазия, может быть выполнена «холодная» биопсия с использованием щипцов (90).

#### **НОВЫЕ МЕТОДЫ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ**

По сравнению с монополярной резекцией система биполярной электрорезекции может снизить риск развития осложнений (перфорация МП, обусловленная раздражением запирательного нерва) (91) (УД: 3). Однако это преимущество должно быть подтверждено проспективным исследованием.

#### **Новые методы визуализации опухоли**

При проведении стандартной процедуры цистоскопии и ТУР используется белый свет. Однако использование белого света может привести к пропуску поражения, которое имеется, но не визуализируется, поэтому в настоящее время разрабатываются новые технологии.

#### *Фотодинамическое исследование (флюоресцентная цистоскопия)*

Фотодинамическое исследование (ФДИ) выполняется с использованием фиолетового света после внутрипузырного введения 5-аминолевуленовой (АЛК) и гексаминолевуленовой кислот (ГАЛК). Доказано, что флюоресцент-опосредованная биопсия и резекция более чувствительны к выявлению злокачественных опухолей, особенно РНМ, чем стандартные манипуляции (92, 93) (УД: 2а).

При проведении систематического обзора и метаанализа выявлено, что у ФДИ выше чувствительность, чем у эндоскопии с использованием белого света, в обеих группах пациентов (92% против 71%) и при оценке данных биопсии (93% против 65%) (93). У ФДИ более низкая специфичность, чем у эндоскопии с

использованием белого света (63% против 81%) (93). Ложноположительные результаты могут быть обусловлены воспалением, недавно проведенной ТУР и наблюдаются в течение первых 3 мес после инстилляций БЦЖ (94, 95) (УД: 3).

Проспективные рандомизированные исследования, оценивающие влияние АЛК на частоту рецидивов заболевания при проведении флуоресцент-опосредованной ТУР, показали противоречивые результаты (93, 96, 97). Большое многоцентровое проспективное рандомизированное исследование, в котором сравнивались флуоресцент-опосредованная ТУР с использованием ГАЛК и стандартная ТУР, показало, что абсолютное снижение частоты рецидивов через 9 мес в группе применения ГАЛК составило всего 9%. Время возникновения рецидива увеличилось с 9,4 мес при использовании белого света до 16,4 месяцев при использовании ГАЛК, период наблюдения составил 53 и 55 месяцев соответственно (98,99) (УД: 1b). Еще предстоит изучить влияние флуоресцентной цистоскопии на улучшение показателей скорости прогрессирования и выживаемости.

Таким образом, флуоресцентная цистоскопия повышает вероятность определения опухоли, особенно РНМ. Флуоресцент-опосредованная ТУР с использованием ГАЛК, но не АЛК, оказывает положительный эффект на частоту рецидивов заболевания. ФДИ рекомендовано пациентам с подозрением на скрытую высоко дифференцированную опухоль, например для контроля биопсии у пациентов с положительными результатами ЦИ или наличием опухоли с высокой степенью малигнизации в анамнезе. Необходимо учитывать дополнительные затраты на оборудование и инстилляцию для проведения ФДИ.

#### *Узкоспектральная цистоскопия*

В узком диапазоне наблюдения контраст между нормальным уротелием и гиперваскуляризированной опухолевой тканью усиливается путем фильтрации белого света на две широких полосы 415 и 540 нм, которые поглощаются гемоглобином. Пилотные исследования показали, что биопсия и резекция при узкоспектральной цистоскопии увеличивают шансы обнаружения рака (УД: 3). Эти данные должны быть подтверждены большими многоцентровыми исследованиями.

### **ПОВТОРНАЯ РЕЗЕКЦИЯ**

После ТУР очагов Ta и T1 отмечается достоверный риск развития резидуальной (остаточной) опухоли. После резекции опухолей T1 остаточная опухоль определяется у 33–53% пациентов (82, 101) (УД: 2a). Более того, стадия опухоли часто недооценивается при первоначальной резекции (101–106). Вероятность того, что T1 опухоль была недооценена и при повторной резекции будет обнаружен рак с инвазией в мышечный слой, находится в диапазоне от 4 до 25%. В некоторых исследованиях, изучавших эффективность цистэктомии, риск увеличивался до 50% при проведении серии радикальных цистэктомий, хотя они были выполнены только отобранным пациентам (102, 107–109) (УД: 2a). Лечение высоко дифференцированных опухолей TaT1 и опухолей T2 полностью отличается, поэтому важно правильное определение стадии опухоли. Показано, что повторная ТУР может увеличить показатели безрецидивной выживаемости (УД: 2a).

Повторная ТУР рекомендована в следующих ситуациях:

- после неполной первоначальной ТУР;
- для исключения опухолей Ta G1 и первичного РНМ, если в образце не было мышечной ткани после первоначальной резекции;
- во всех случаях опухолей T1;

- при всех опухолях G3 за исключением первичного РНМ.

Нет единого мнения по стратегии и времени выполнения повторной ТУР. Большинство авторов рекомендуют резекцию через 2–6 нед после первоначальной резекции. Процедура должна включать резекцию первичной локализации опухоли.

### МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологическое исследование образцов, полученных при проведении ТУР и биопсии — этап в диагностике и принятии решений по лечению РМП. Для правильной морфологической оценки обязательным условием является высокое качество резецированной ткани. Присутствие достаточного количества мышечной ткани необходимо для правильного определения категории Т.

В гистологическом заключении следует указать (110):

- локализацию образца (информация, полученная от уролога при заполнении им заявки);
- дифференцировку опухоли;
- глубину опухолевой инвазии (стадия);
- наличие РНМ;
- наличие части детрузора в образце;
- наличие прорастания в лимфатические сосуды;
- наличие патологической (абберантной) гистологии.

Уролог и патоморфолог должны работать вместе.

Рекомендации	УРР
<b>Первичная оценка</b>	
В истории болезни должна быть отражена вся важная информация, включая факторы риска и описание подозрительных симптомов, с целью выявления связи с РМП	A
УЗИ почек и МП необходимо назначать при первичном обследовании пациентов с гематурией	C
При первичной диагностике РМП КТ-урография или ВВУ должны быть выполнены только в определенных случаях (опухоль локализуется в области треугольника МП)	B
Цистоскопия рекомендована всем пациентам с симптомами, подтверждающими РМП. Она не должна заменять ЦИ или какие-либо другие неинвазивные тесты	A
При проведении цистоскопии следует описать все макроскопические характеристики опухоли (локализация, размер, количество и внешний вид) и патологические участки слизистой оболочки. Рекомендуются использовать схему строения МП	C
Перед выполнением ТУР ЦИ мочи из полости МП позволяет заподозрить наличие опухоли высокой степени малигнизации	C
Для проведения ЦИ необходима свежая порция мочи в достаточном количестве. Утренняя моча не подходит из-за часто встречающегося цитолиза	C
<b>ТУР</b>	
ТУР следует выполнять в определенном порядке: бимануальная пальпация под анестезией; затем под визуальным контролем вводят резектоскоп, осматривая всю уретру; осматривают весь эпителий, выступающий МП; выполняют биопсию простатической части уретры (если необходимо); «холодную» биопсию (если необходимо); удаление опухоли; бимануальную пальпацию после резекции; оформление протокола; оформление бланка-заявки для проведения гистологического исследования	C
Выполнение резекции единым блоком при наличии небольших папиллярных опухолей (<1 см), включая часть подлежащей стенки МП	B
Выполнение резекции по частям (включая мышечную ткань) для опухолей >1 см в диаметре	B
Биопсию следует брать из патологического участка уротелия. Биопсия неизмененного участка слизистой (треугольник, дно МП, правая, левая, передняя, задняя стенки МП) рекомендована в случаях, когда есть положительные результаты ЦИ или у опухоли с экзофитным типом роста отсутствует папиллярный компонент	C
Биопсия простатической части уретры рекомендована в случаях опухоли шейки МП; когда присутствует или подозревается РНМ; когда существуют положительные результаты ЦИ без доказательства наличия опухоли в МП или когда визуализируются	C



Рекомендации	УРР
патологические участки простатической части уретры. Если при проведении первичной диагностики биопсия не выполнена, она должна быть сделана во время повторной резекции	
Биопсию простатической части уретры следует брать из патологических участков или из преколликкулярной области (в проекции между 5 и 7 часами) с использованием резекционной петли. При первичных неинвазивных опухолях, когда не подозревается стромальная инвазия, может быть использована «холодная» биопсия щипцами	C
При подозрении на РНМ или наличие опухоли с высоким малигнизирующим потенциалом (положительные результаты ЦИ, рецидивирующая опухоль с высоким малигнизирующим потенциалом в анамнезе) следует выполнить ФБ вместо случайных биопсий, если позволяют технические возможности	B
Биоптаты из различных участков и резецированные участки тканей следует отправить на гистологическое исследование в отдельных контейнерах, промаркированными по отдельности	C
В протоколе ТУР должны быть описаны все этапы процедуры, степень и полнота резекции	C
Повторная ТУР рекомендована в следующих случаях:	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ после неполной первоначальной ТУР</li> <li>▪ для исключения опухолей Та G1 и первичного РНМ, если после первоначальной резекции в образце не было мышечной ткани</li> <li>▪ во всех случаях опухолей T1</li> <li>▪ при всех опухолях G3 за исключением первичного РНМ</li> </ul>	
Повторную ТУР следует проводить через 2–6 недель после первичной ТУР	C
<b>Классификация и морфологическое исследование</b>	
Глубина опухолевой инвазии классифицируется в соответствии с системой TNM	A
Для гистологической классификации используются классификации ВОЗ 1973 и 2004 гг. Следует использовать обе классификации до тех пор, пока прогностическая роль классификации ВОЗ 2004 не будет подтверждена большинством проспективных исследований	A
Всякий раз, когда в отдельных случаях используется терминология «РМП без инвазии в мышечный слой», следует указывать стадию и степень опухолевого процесса	1A
В гистологическом заключении следует указать локализацию опухоли, степень, глубину инвазии, наличие РНМ, присутствие детрузора в образце	1A
В гистологическом заключении следует указать наличие аберрантной гистологии	1C

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВОВ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ

### Опухоли Та, T1

Классический способ определения пациентов по группам с опухолями Та, T1, с или без сопутствующего РНМ — это разделение их на группы риска на основании прогностических факторов, полученных путем проведения многомерных анализов. Предложено разделять пациентов на группы с низким, средним и высоким риском развития опухолей, используя данную технологию (111). Однако при рассмотрении этих групп риска не делается никаких различий между риском развития рецидива и прогрессирования процесса. Хотя прогностические факторы могут указывать на высокий риск развития рецидива, риск прогрессирования может быть низким, в то время как у других опухолей может быть одновременно высокий риск рецидивирования и прогрессирования процесса. Для того, чтобы предсказать краткосрочный или долгосрочный риск развития рецидивов и прогрессирования у отдельных пациентов, Европейская организация по изучению и лечению рака (ЕОИЛР), группа по вопросам рака мочеполювой системы разработала бальную систему оценки и таблицы факторов риска (112). В основе этих таблиц лежат данные базы данных ЕОИЛР, в которой представлены индивидуальные данные 2596 пациентов, у которых диагностированы опухоли Та, T1. Пациенты были случайным образом распределены по семи исследованиям. Пациенты, у которых выявлен только РНМ, не были включены в исследование. 78% пациентов получали интравезикальную (внутрипузырную) терапию, в основном химиотерапию.

Однако они не подвергались повторной ТУР или продолжительной БЦЖ-терапии. Бальная система оценки основана на 6 наиболее значимых клинических и морфологических признаках:

- количество опухолей;
- размер опухоли;
- частота (процент) предшествующих рецидивов;
- Т-критерий;
- наличие сопутствующего РНМ;
- дифференцировка опухоли.

В табл. 5.2 представлена бальная оценка различных факторов риска для расчета общего балла, соответствующего риску возникновения рецидивов и прогрессирования. В табл. 5.3 показано общее количество стратифицированных баллов, как и в оригинальной статье, по 4 категориям, которые отражают различную вероятность возникновения рецидивов и прогрессирования через 1 год и 5 лет (112).

Таблица 5.2. Оценка факторов риска в баллах, используемая для подсчета риска развития рецидивов и прогрессирования

Фактор	Рецидив	Прогрессирование
<b>Количество опухолей</b>		
Единичная	0	0
2–7	3	3
≥8	6	3
<b>Диаметр опухоли</b>		
<3 см	0	0
≥3 см	3	3
<b>Частота возникновения рецидива</b>		
Первичный	0	0
≤1 рецидива/год	2	2
>1 рецидива/год	4	2
<b>Стадия</b>		
Ta	0	0
T1	1	4
<b>Сопутствующий РНМ</b>		
Нет	0	0
Есть	1	6
<b>Степень дифференцировки (ВОЗ, 1973)</b>		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
<b>Общий балл</b>	0–17	0–23

Таблица 5.3. Вероятность развития рецидивов и прогрессирования опухолевого процесса в соответствии с общим числом баллов

Балл для риска развития рецидива 1)	Вероятность возникновения рецидива на первом году		Вероятность возникновения рецидива в течение 5 лет	
		95 ДИ		95 ДИ
0	15	10–19	31	24–37
1–4	24	21–26	46	42–49
5–9	38	35–41	62	58–65
10–17	61	55–67	78	73–84
<b>Балл для риска прогрессирования</b>				
0	0,2	0–0,7	0,8	0–1,7
2–6	1	0,4–1,6	6	5–8

7–13	5	4–7	17	14–20
14–23	17	10–24	45	35–55

Примечание: с электронными калькуляторами для табл. 5.2 и 5.3, адаптированными для iPhone, iPad и Android, планшетов можно ознакомиться на сайте: <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>.

Данная модель, ориентированная на пациентов, получавших БЦЖ-терапию, позволяющая оценить краткосрочный и долгосрочный прогноз возникновения рецидивов и прогрессирования, была опубликована испанской группой по изучению рака мочевыводящей системы. Она разработана на основе анализа данных 1062 пациентов, вошедших в 4 исследования, проведенных ИГИРМС, в которых сравнивались различные схемы внутривезикулярной БЦЖ-терапии. Пациенты получали 12 инстилляций в течение 5–6 месяцев. У этих пациентов не проводилась немедленная послеоперационная инстиляция или повторная ТУР. Бальная шкала основана на оценке 7 прогностических факторов:

- пол;
- возраст;
- наличие рецидива;
- количество опухолей;
- категория T;
- сопутствующий РНМ;
- степень малигнизации опухоли.

Риск рецидивирования, рассчитанный по таблицам, ниже, чем полученный при использовании таблиц, предложенных CUETO. Вероятность прогрессирования ниже у пациентов группы высокого риска (113). Более низкие показатели, полученные с помощью таблиц CUETO, можно объяснить применением более эффективных внутривезикулярных инстилляций БЦЖ. Прогностическая ценность бальной системы ЕОИЛР была подтверждена при изучении независимой группы пациентов с длительным периодом наблюдения (114,115) (УД: 2а). Дополнительные прогностические факторы описаны в популяциях отобранных пациентов. Женский пол и РНМ в простатической части уретры – важные прогностические факторы для T1G3 пациентов, пролеченных индуцированным курсом БЦЖ (87) (УД: 2b). Рецидивирование через 3 месяца – наиболее важный показатель прогрессии опухолей T1G2 у пациентов, пролеченных с помощью ТУР (116) (УД: 2b). Прогностическая ценность морфологических факторов, особенно T1 подкласса, обсуждается в другом разделе (см. «Сравнение различных степеней стадирования»). Необходимо определить роль молекулярных маркеров в повышении прогностической ценности существующих на данный момент таблиц риска (114,117).

#### **РАК IN SITU**

Среди пациентов, не получавших должного лечения, примерно у 54% РНМ переходит в инвазивную форму (118) (УД: 3). К сожалению, нет ни одного достоверного прогностического фактора, который мог бы использоваться для прогнозирования течения заболевания и определения наиболее опасных случаев. Публикации, основанные на ретроспективных анализах небольших выборок пациентов, содержат неоднородные выводы. В некоторых исследованиях наблюдался худший прогноз при сочетании РНМ и T1 опухолей по сравнению с первичным РНМ (119, 120), распространенным РНМ (121) и РНМ простатической части уретры (87) (УД: 3). В различных публикациях показано, что ответ на интравезикулярную БЦЖ-терапию или химиотерапию является важным прогностическим фактором последующего развития прогрессии и смерти от РМП (113–116). У пациентов с полным ответом на терапию инвазивный рак

развивался примерно в 10–20% случаев, тогда как у пациентов, не ответивших на лечение — в 66% (122–124) (УД: 2а).

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СТРАТИФИКАЦИИ ПАЦИЕНТОВ НА ГРУППЫ РИСКА

На основании имеющихся прогностических факторов и данных, приведенных в таблицах риска ЕОИЛР, комиссия по разработке руководящих принципов рекомендует стратификацию пациентов по 3 группам риска, для каждой из которых даются рекомендации по лечению. Определение вероятности возникновения рецидива и прогрессирования по таблицам риска ЕОИЛР, показано в табл. 5.4. Рекомендации сходны, но не идентичны тем, которые предусмотрены международной группой по проблеме РМП (125). Применение таблиц риска ЕОИЛР настоятельно рекомендуется для прогнозирования риска возникновения рецидива опухоли и прогрессирования через различные промежутки времени после ТУР в конкретной ситуации.

Таблица 5.4. Стратификация групп риска

Опухоли с низким риском рецидивирования и прогрессирования	Первичная, солитарная, Ta, G1 (с низким малигнизующим потенциалом), <3 см, не PNM
Опухоли со средним риском рецидивирования и прогрессирования	Все опухоли, не относящиеся к 2 соседним категориям (между категорией низкого и высокого риска)
Опухоли с высоким риском рецидивирования и прогрессирования	Какие-либо из следующих: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ опухоль T1</li> <li>▪ опухоль G3 (с высоким малигнизующим потенциалом)</li> <li>▪ PNM</li> <li>▪ Многочисленные, рецидивирующие и большие (&gt;3 см) опухоли Ta G1G2 (должны быть представлены все условия)</li> </ul>

Рекомендации	УРР
Стратификация пациентов по 3 группам риска в соответствии с табл. 5.4	В
Применение таблиц риска ЕОИЛР и подсчет индивидуального риска рецидивирования и прогрессирования опухоли в различные промежутки времени после ТУР.	В

### АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

#### ИНТРАВЕЗИКАЛЬНАЯ (ВНУТРИПУЗЫРНАЯ) ХИМИОТЕРАПИЯ

Хотя внедренная в практику ТУР сама по себе может привести к полному удалению опухолей Ta, T1, они часто рецидивируют и могут прогрессировать в инвазивные формы. Высокая вероятность развития рецидива в первые 3 месяца показывает, что ТУР является недостаточной или провоцирует рецидивы в большом проценте случаев среди пациентов (82). Поэтому необходимо рассмотреть назначение адьювантной терапии всем пациентам.

#### ОДНОКРАТНАЯ НЕМЕДЛЕННАЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ВНУТРИПУЗЫРНАЯ ИНСТИЛЛЯЦИЯ ХИМИОПРЕПАРАТОВ

Показано, что ранняя послеоперационная однократная инстилляционная химиотерапия способствует разрушению циркулирующих опухолевых клеток, образовавшихся в результате ТУР, оказывает аблационный эффект (химиорезекция) на остаточные опухолевые клетки в области резекции и на небольшие, упущенные из виду опухоли (126–129) (УД: 3).

Метаанализ данных 1476 пациентов показал, что одна немедленная

послеоперационная инстилляционная химиопрепаратов после ТУР достоверно снижает развитие рецидивов на 11,7% по сравнению с проведением только ТУР (130) (УД: 1a). У большинства пациентов (>80%), вошедших в метаанализ, была единичная опухоль. Аналогичные данные представлены в двух более поздних исследованиях с подгрупповым анализом, согласно которому ранняя послеоперационная инстилляционная является наиболее эффективной при опухолях с наиболее низкой тенденцией к рецидивированию, т.е. при единичной первичной или небольших опухолях (131,132). Митомидин С, эпирубицин, доксорубицин оказывают положительный эффект при отсутствии сравнений эффективности между препаратами (130) (УД: 1a).

Данные одного подгруппового анализа и одного комбинированного анализа свидетельствуют о том, что ранняя инстилляционная может оказать влияние на возникновение рецидивов даже при дальнейшем выполнении адъювантных инстилляций (133, 134) (УД: 2a). Процедуры по предотвращению имплантации опухолевых клеток следует начинать в течение первых часов после их диссеминации (128, 133, 134). Тем не менее, вполне вероятно, что непосредственные послеоперационные инстилляционные более эффективны в предупреждении рецидивов, чем какие-либо другие инстилляционные, следующие за непосредственной послеоперационной инстилляционной (128,135) (УД: 3). Очевидно необходимо больше исследований, сравнивающих непосредственно послеоперационные и отсроченные схемы проведения инстилляций.

Предупреждение имплантации опухолевых клеток следует начинать в течение первых часов после отсева клеток. Уже через несколько часов клетки будут крепко прикреплены и покрыты экстрацеллюлярным (внеклеточным) матриксом (127, 136–138) (LE: 3).

Во всех исследованиях, изучавших эффективность однократной инстилляционной, введения проводили в течение 24 ч. С целью максимального повышения эффективности ранней послеоперационной инстилляционной, следует разработать гибкие условия, позволяющие осуществить инстилляционную как можно раньше, в послеоперационной палате или даже в операционной. Раннюю послеоперационную инстилляционную химиопрепаратов следует отменить в случаях явной или предполагаемой интра- или экстраперитонеальной перфорации, которая появляется в большинстве случаев после обширной ТУР; в ситуациях, сопровождающихся кровотечением, когда требуется орошение МП. Среднему медицинскому персоналу необходимо давать четкие инструкции по контролю над свободным оттоком жидкости по мочевому катетеру после окончания инстилляционной. Зарегистрированы тяжелые осложнения у пациентов при экстравазации лекарственного препарата (139).

### **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ АДЪЮВАНТНЫЕ ВНУТРИПУЗЫРНЫЕ ИНСТИЛЛЯЦИИ ХИМИОПРЕПАРАТОВ**

Необходимость в проведении дальнейшей адъювантной интравезикальной терапии зависит от прогноза рецидива заболевания. У пациентов с низким риском (см. табл. 5.3 и 5.4), однократные ранние инстилляционные снижают риск развития рецидивов и рассматриваются в качестве стандартного лечения (130) (УД: 1a). Им не требуется лечения до последующего рецидива. Однако для других пациентов однократная немедленная инстилляционная является недостаточной из-за высокой вероятности развития рецидива и/или прогрессирования.

Мета-анализ данных 3703 пациентов, включенных в 11 рандомизированных исследований, показал значительное снижение (на 44%) вероятности развития рецидивов в течение 1 года при использовании химиотерапии по сравнению с

ТУР (140). Это соответствует абсолютной разнице (на 13–14%) в количестве пациентов с рецидивами. Два мета-анализа показали, что БЦЖ-терапия в противоположность химиотерапии может снизить риск прогрессирования опухоли (см. «Эффективность БЦЖ») (141, 142) (УД: 1a). Более того, поддерживающая терапия БЦЖ достоверно эффективнее в предупреждении рецидивов, чем схемы с митомицином С или эпирубицином (см. «Эффективность БЦЖ») (143–145) (УД: 1a). Кроме того, БЦЖ-терапия оказывает достоверно больше побочных эффектов, чем химиотерапия (145) (УД: 1a).

До сих пор остается спорным вопрос о продолжительности и частоте инстилляций химиопрепаратов. Из систематического обзора литературных данных по изучению РМП, где сравнивались различные режимы внутрипузырных инстилляций химиопрепаратов, можно сделать вывод, что идеальная продолжительность и интенсивность режимов остается неопределенной из-за противоречивых данных (146). Имеющиеся данные не подтверждают проведение лечения продолжительностью более 1 года (УД: 3).

### **ОПТИМИЗАЦИЯ ВНУТРИПУЗЫРНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**

Были представлены некоторые перспективные данные по повышению эффективности терапии митомицином С при помощи микроволновой гипертермии или электрофореза лекарственных веществ у пациентов с высоким риском развития опухолей. Однако количество современных данных ограничено. В проспективных исследованиях, изучающих применение микроволновой гипертермии, количество пациентов было небольшим и данные по прогрессированию опухолей были неубедительными. В исследовании с участием 212 пациентов сравнивалась эффективность БЦЖ с продолжительной схемой введения БЦЖ и электрофорезом митомицина С; достоверный положительный эффект на показатели рецидивирования и прогрессирования оказывает электрофорез митомицина С (147,148) (УД: 2b). Тем не менее, оба метода лечения считаются экспериментальными.

Одно РКИ с использованием митомицина С показало, что адаптивное рН мочи, снижение экскреции мочи, буферизация внутрипузырного раствора для инстилляций снижает частоту рецидивов (149) (УД: 1b). В другом исследовании показано, что 1-часовая инстиляция митомицина С предпочтительнее, чем 30-минутная, но менее эффективна по сравнению с 1- и 2-часовыми инстилляциями (150) (УД: 3).

Лечение РМП с использованием эпирубицина показало, что концентрация — наиболее важный показатель, чем продолжительность лечения (151) (УД: 1b). С учетом этих данных, которые нуждаются в подтверждении, целесообразно попросить пациента не принимать жидкость утром до инстиляции и растворять препарат в буферном растворе до оптимального уровня рН.

### **ВНУТРИПУЗЫРНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ БЦЖ**

#### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЦЖ**

Данные 5 мета-анализов подтвердили, что введение БЦЖ после ТУР превосходит по эффективности ТУР без БЦЖ или ТУР и химиотерапию с целью предотвращения рецидивов опухолей без инвазии в мышечный слой (143, 152–155) (УД: 1a). В последнее время были проведены 3 исследования по изучению опухолей со средним и высоким риском рецидивирования. БЦЖ иммунотерапия сравнивалась с комбинацией эпирубицина и интерферона (156), митомицина С (157) или одного эпирубицина (144). Все эти исследования подтвердили превосходство БЦЖ для предотвращения рецидивирования опухоли (УД: 1a).

Показано, что эффект был длительным (144, 157) и наблюдался у пациентов со средним риском развития опухолей (144).

### **ОПТИМАЛЬНАЯ СХЕМА БЦЖ-ТЕРАПИИ**

Индукционные инстилляции вакцины БЦЖ классически выполняются в соответствии с эмпирической 6-недельной схемой, которая была предложена Моралесом в 1976 году (160). Для достижения оптимальной эффективности БЦЖ-терапия должна быть выполнена по регламентированной (поддерживающей) схеме (141–143, 155) (УД: 1a). В мета-анализе, проведенном группой ЕОИЛР, положительный эффект наблюдался только у пациентов, получавших БЦЖ-терапию по поддерживающей схеме. Используется много различных поддерживающих режимов, от 10 инстилляций, проведенных в течение 18 недель до 27 более чем за 3 года (161). С помощью мета-анализа невозможно было определить, какая поддерживающая схема БЦЖ была наиболее эффективной (142). Основываясь на данных мета-анализа Боуль и соавторы пришли к выводу, что преимущество БЦЖ перед митомицином С в предупреждении развития рецидива и прогрессирования является только при применении БЦЖ-терапии продолжительностью не менее 1 года (141, 155) (УД: 1a).

Оптимальное количество, частота и длительность поддерживающих индукционных инстилляций остается неизвестной (162). Однако результаты РКИ, куда вошли 1355 пациентов, показали, что проведение поддерживающей БЦЖ-терапии в течение 3 лет с использованием полной дозы вакцины снижает частоту рецидивирования по сравнению с 1 годом лечения пациентов из группы высокого риска, но это не относится к пациентам со средним риском. Не наблюдалось различий при сравнении показателей прогрессирования или общей выживаемости (159) (УД: 1b). Положительный эффект от 2 дополнительных лет поддерживающей терапии у пациентов с высоким риском должен быть соизмерим с дополнительными расходами и неудобствами.

### **Токсичность БЦЖ**

Внутрипузырная БЦЖ-терапия оказывает большее количество побочных эффектов по сравнению с внутрипузырной химиотерапией (145) (УД: 1a). Однако опасные побочные эффекты встречаются менее чем у 5% пациентов и в большинстве случаев могут быть эффективно пролечены (163) (УД: 1b). Показано, что поддерживающая схема лечения не ассоциирована с повышенным риском побочных эффектов в сравнении с индукционным курсом терапии (163). Системные осложнения могут развиваться после системной абсорбции лекарственного препарата. Таким образом, следует учитывать противопоказания к внутрипузырной инстилляции.

БЦЖ не назначается (абсолютные противопоказания):

- в течение первых 2 недель после ТУР;
- у пациентов с макроскопической гематурией;
- после травматичной катетеризации;
- у пациентов с симптомами ИМП.

Наличие лейкоцитурии или асимптоматической бактериурии не является противопоказанием для проведения БЦЖ, в этих случаях нет необходимости в проведении антибиотикопрофилактики (164, 165) (УД: 3). БЦЖ следует использовать с осторожностью (относительные противопоказания) у иммунокомпromетированных пациентов (иммуносупрессия, ВИЧ) (166), хотя некоторые небольшие исследования показали аналогичную эффективность и

отсутствие увеличения количества осложнений по сравнению с неиммунокомпрометированными пациентами (167, 168) (УД: 3). При описании побочных эффектов после БЦЖ следует указывать их тип и степень. Рекомендации для конкретных ситуаций представлены международной группой по изучению РМП (IVCG) и испанской группой ученых (169,170) (табл. 5.5).

Таблица 5.5. Порядок действий при возникновении побочных эффектов, связанных с внутрипузырной БЦЖ-терапией

<b>Порядок действий при возникновении местных побочных эффектов (модифицированные IVCG)</b>	
Симптомы цистита	Ненаркотические анальгетики, или НПВС
	Если симптомы улучшаются в течение нескольких дней: продолжать инстилляцию
	Если симптомы сохраняются или ухудшаются: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ отложить инстилляцию</li> <li>▪ сделать посев мочи</li> <li>▪ начать эмпирическую антибиотикотерапию</li> </ul>
	Если симптомы сохраняются даже при лечении антибиотиками: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ положительный посев мочи: лечение антибиотиками в соответствии с чувствительностью</li> <li>▪ отрицательный посев мочи: фторхинолоны и инстилляцией с противовоспалительной и обезболивающей целью 1 р/сут ежедневно в течение 5 дней (при необходимости повторить курс лечения)</li> </ul>
	Если симптомы сохраняются: противотуберкулезные препараты и кортикостероиды
	Если нет ответа на лечение и/или сморщенный МП: радикальная цистэктомия
Гематурия	Сделать посев мочи для исключения геморрагического цистита, если присутствуют другие симптомы
	Если гематурия сохраняется, выполнить цистоскопию для определения наличия опухоли МП
Симптоматический грануломатозный простатит	Редко присутствуют симптомы: сделать посев мочи
	Фторхинолоны
	Если хинолоны неэффективны: изониазид (300 мг/день) и рифампицин (600 мг/день) в течение 3 месяцев
	Прекращение внутрипузырной терапии
Эпидидимоорхит	Сделать посев мочи и назначить хинолоны
	Прекращение внутрипузырной терапии
	Орхизектомия, если сформировался абсцесс или нет ответа на проводимую терапию
<b>Действия при возникновении системных побочных эффектов</b>	
Общее недомогание, лихорадка	Обычно проходит в течение 48 часов с приемом или без жаропонижающих препаратов
Артралгии и/или артрит	Редкое осложнение и обусловлено аутоиммунной реакцией
	Артралгия: лечение с применением НПВС
	Артрит: НПВС и если нет/частичный ответ перейти на кортикостероиды, высокие дозы хинолонов или противотуберкулезные препараты
Сохраняется лихорадка на высоких цифрах (>38,5 °С, продолжительностью >48 часов)	Прекращение БЦЖ инстилляций на длительное время
	Немедленная оценка: посев мочи, анализы крови, Р-логическое исследование органов грудной клетки
	Немедленное лечение 2 и более противомикробными препаратами, в то время как проводится диагностика
	Консультация с инфекционистом



<b>Порядок действий при возникновении местных побочных эффектов (модифицированные ИСГ)</b>	
БЦЖ-сепсис	Профилактика: выполнение первоначальной БЦЖ по меньшей мере через 2 недели после ТУР (если нет проявлений и симптомов гематурии)
	Прекращение БЦЖ-терапии
	При тяжелой инфекции: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ высокие дозы хинолонов или изониазида, рифампицина и этамбутола 1,2 г/сут ежедневно в течение 6 месяцев</li> <li>▪ раннее применение высоких доз кортикостероидов при сохранении симптомов</li> </ul> Рассмотреть эмпирические неспецифические антибиотики с учетом того, чтобы в спектр действия входили грам-отрицательные бактерии и/или энтерококки
Аллергические реакции	Антигистаминные и противовоспалительные препараты
	Применять высокие дозы хинолонов или изониазида и рифампицина для купирования присутствующих симптомов
	Приостановить терапию до исчезновения реакции

### **Оптимальная доза БЦЖ**

С целью снижения токсичности БЦЖ-терапии было предложено осуществлять инстилляции сниженными дозами.

При сравнении введения 1/3 дозы вакцины БЦЖ и полной дозы у 500 пациентов, испанская группа ученых, занимающаяся проблемами онкологической урологии, не обнаружила различий в эффективности. Кроме того, было сделано предположение, что полная доза БЦЖ более эффективна при мультифокальных опухолях (174, 175) (УД: 1b). Хотя токсический эффект в ответ на сниженную дозу зарегистрирован у меньшего количества пациентов, частота тяжелых системных токсических эффектов была одинакова в группах со стандартной и сниженной дозой препарата. В проспективном РКИ испанские ученые показали, что 1/3 стандартной дозы БЦЖ может быть минимально эффективной дозой для пациентов с опухолями со средним риском. Дальнейшее снижение до 1/6 дозы приводило к снижению эффективности по предупреждению развития рецидивов без снижения токсичности (176) (УД: 1b).

Ученые из ЕОИЛР не нашли какой-либо разницы в токсичности между 1/3 и полной дозой БЦЖ, однако предшествующая схема связана с более высокой частотой рецидивов, особенно если лечение проводилось только в течение 1 года (159) (УД: 1b).

### **Штаммы БЦЖ**

Нет никаких убедительных данных о различии в клинической эффективности между разными штаммами БЦЖ.

### **Показания к БЦЖ-терапии**

Хотя БЦЖ-терапия является очень эффективным методом лечения, есть мнение, что в связи с риском развития токсического эффекта не всем пациентам с РМП без инвазии в мышечный слой следует проводить лечение с использованием БЦЖ. В конечном счете, выбор метода лечения зависит от риска развития рецидива и прогрессирования у каждого конкретного больного (см. табл. 5.4).

- БЦЖ не меняет естественного течения опухолей с низким риском развития рецидива (см. табл. 5.4) и может рассматриваться как излишнее лечение для этой категории пациентов.
- Пациентам с наличием опухолей с высоким риском развития рецидива, которым не выполняется радикальная цистэктомия, показана

продолжительная БЦЖ-терапия в течение 1–3 лет с использованием полной дозы. У пациентов с высоким риском развития рецидивов дополнительный положительный эффект от второго и третьего годов терапии должен быть соизмерим с дополнительными расходами и неудобствами.

- У пациентов со средним риском БЦЖ-терапия в течение 1 года с использованием полной дозы более эффективна для предупреждения рецидивирования, чем химиотерапия; однако у нее больше побочных эффектов, чем у химиотерапии. По этой причине оба вида лечения (БЦЖ-терапия и внутривезикулярная химиотерапия) остаются возможными методами терапии. При окончательном выборе следует учитывать риск рецидивирования и прогрессирования для каждого пациента в отдельности так же, как и эффективность, и побочные эффекты каждого метода лечения.

### **ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАК IN SITU**

#### **ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ**

Если РНМ сопутствует РМП с инвазией в мышечный слой, терапия определяется в соответствии с показаниями для лечения инвазивной опухоли. Обнаружение РНМ с опухолями TaT1 (112, 113) увеличивает риск рецидивирования и прогрессирования опухолей TaT1 и дальнейшее лечение является обязательным. Стратегия лечения основывается на критериях, которые приведены в разд. «Интравезикулярная (внутрипузырная) химиотерапия», «Внутрипузырная иммунотерапия БЦЖ», «Лечение после неэффективной внутривезикулярной терапии» и «Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой».

Для лечения РНМ не достаточно одной только эндоскопической процедуры. Если диагноз РНМ подтвержден гистологически, необходимо назначить дальнейшее лечение: внутривезикулярные инстилляции БЦЖ или радикальная цистэктомия (УД: 4). Не существует единого мнения о том, какая терапия должна проводиться: консервативная (внутрипузырные БЦЖ инстилляции) или агрессивная (радикальная цистэктомия). Отсутствуют рандомизированные исследования, изучающие инстилляционную терапию и раннюю радикальную цистэктомию в качестве непосредственно первичного метода лечения. Лечение с помощью проведения ранней радикальной цистэктомии дает высокие показатели выживаемости среди пациентов с РНМ, но при этом частота избыточного лечения достигает 40–50% случаев (177) (УД: 3).

#### **КОГОРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

При ретроспективной оценке пациентов с РНМ полный ответ на внутривезикулярную химиотерапию был достигнут у 48% пациентов, а в группе БЦЖ-терапии – у 72–93% (118–121, 178) (УД: 2а). Почти у 50% пациентов с полным ответом в дальнейшем может развиваться рецидив с риском инвазии и/или экстравезикулярный рецидив (121,161,178,179) (УД: 3).

#### **ПРОСПЕКТИВНЫЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

К сожалению, существует немного рандомизированных исследований, включающих пациентов только с РНМ. Таким образом, возможность выявления различий по результатам исследований была низкой, а достоверность выводов ограниченной (177).

#### **ЛЕЧЕНИЕ ЭКСТРАВЕЗИКУЛЯРНОГО РНМ**

У пациентов с РНМ существует высокий риск экстравезикулярного прорастания

опухоли: в верхние отделы МВП и простатическую часть уретры. Солсон и соавторы обнаружили, что у 87 из 138 пациентов (63%) с РНМ экстравезикальное поражение развивалось при первичной постановке диагноза или в течение периода наблюдения. У пациентов с экстравезикальными поражениями показатели выживаемости хуже, чем у тех, у кого наблюдается РНМ МП (182) (УД: 3).

В предстательной железе РНМ может наблюдаться только в эпителии простатической части уретры или в протоках простаты (177). Такие случаи следует отличать от прорастания опухоли в строму предстательной железы, которая стадируется как Т4а и для которой обязательно выполнение срочной радикальной цистопростатэктомии.

Пациенты с РНМ простатической части уретры могут быть пролечены посредством внутрипузырных инстилляций БЦЖ. ТУР простаты может улучшить контакт БЦЖ с простатической частью уретры (78,177,183) (УД: 3). У пациентов с вовлечением в процесс протока предстательной железы получены обнадеживающие результаты, но только по результатам небольших выборок, так что данных недостаточно, чтобы дать четкие рекомендации по лечению (184). Не было получено убедительных данных при проведении консервативной терапии, поэтому необходимо рассмотреть возможность радикального хирургического метода лечения (183) (УД: 3).

Лечение РНМ, при котором в процесс вовлечены МВП, рассматривается в рекомендациях по уротелиальной карциноме МВП.

#### **ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕ НЕЭФФЕКТИВНОЙ ВНУТРИПУЗЫРНОЙ ТЕРАПИИ**

##### **НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИПУЗЫРНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**

Пациенты с рецидивирующим РМП без инвазии в мышечный слой после внутрипузырной химиотерапии могут получить пользу от инстилляций вакцины БЦЖ. Первоначально проведенная внутрипузырная химиотерапия не оказывает влияния на эффективность БЦЖ инстилляций (143) (УД: 1а).

##### **РЕЦИДИВИРОВАНИЕ И ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ВНУТРИПУЗЫРНОЙ БЦЖ ИММУНОТЕРАПИИ**

Категории, при которых лечение с использованием внутрипузырной БЦЖ-терапии неэффективно.

- Неэффективность БЦЖ.
  - ◇ Всякий раз, когда инвазивная опухоль обнаруживается в ходе наблюдения.
  - ◇ БЦЖ-рефрактерная опухоль:
    - если неинвазивная папиллярная опухоль с высокой степенью малигнизации определяется в течение 3 месяцев после лечения (185). Дальнейшее консервативное лечение с применением БЦЖ связано с повышенным риском прогрессирования (122, 186) (УД: 3);
    - если РНМ (без сопутствующей папиллярной опухоли) определяется в течение 3 или 6 мес после лечения. У пациентов с наличием РНМ в течение 3 мес с помощью дополнительного курса можно добиться полного ответа более чем в 50% случаев (42) (УД: 3);

**172** РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ ИНВАЗИИ В МЫШЕЧНЫЙ СЛОЙ (TAT1 И КАРЦИНОМА IN SITU)

- если опухоль с высокой степенью малигнизации появляется во время БЦЖ-терапии (187) (УД: 3).
- ◇ Высокая степень рецидивирования после БЦЖ. Рецидив опухоли с высокой степенью озлокачествления/G3 после завершения поддерживающего курса БЦЖ, несмотря на первоначальный ответ.
- Непереносимость БЦЖ.
  - ◇ Тяжелые побочные эффекты, которые препятствуют проведению дальнейших инстилляций БЦЖ до завершения индукции (170).

**ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕ НЕЭФФЕКТИВНОЙ БЦЖ-ТЕРАПИИ И РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ БЦЖ**

Рекомендации по лечению представлены в табл. 5.6. Они отражают категории, упомянутые в предыдущем параграфе, и характеристики опухоли во время рецидивирования. Пациенты с неэффективной БЦЖ-терапией вряд ли отвечают на дальнейшую БЦЖ-терапию, поэтому радикальная цистэктомия остается предпочтительным вариантом. Результаты различных исследований говорят о том, что повторная БЦЖ-терапия является подходящей для опухолей с невысокой степенью и даже для некоторых опухолей с высокой степенью рецидивирования (188, 189) (УД: 3). Кроме того, в настоящее время при тяжелых поражениях МП возможно выполнение органосохраняющих технологий, которые могут быть подразделены на иммунотерапию, химиотерапию, аппаратную терапию и комбинированную терапию (190). Переход от БЦЖ-терапии к этим методам лечения может дать положительные результаты в отдельных случаях неэффективного лечения РМП без инвазии в мышечный слой с использованием БЦЖ (188, 191–199) (УД: 3). Однако опыт их применения ограничен, а другие методы лечения, кроме радикальной цистэктомии, уступают тем, которые применяются в онкологической практике в настоящее время. (122, 185, 186) (УД: 3).

Таблица 5.6. Рекомендации по лечению опухолей TaT1 в соответствии со стратификацией риска

Категория риска	Определение	Рекомендации по лечению
Опухоли с низким риском развития рецидива и прогрессирования	Первичные, солитарные, Ta, G1, <3 см, отсутствие РНМ	Немедленная однократная химиотерапии
Опухоли со средним риском развития рецидива и прогрессирования	Все случаи между категориями низкого и высокого риска	Немедленная однократная химиотерапии с последующими инстилляциями или химиотерапия с максимальной продолжительностью 1 год, или 1 год БЦЖ-терапии с использованием полной дозы
Опухоли с высоким риском развития рецидива и прогрессирования	Какие-либо из следующих: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ опухоли T1</li> <li>▪ опухоли G3</li> <li>▪ РНМ</li> <li>▪ Многочисленные, рецидивизирующие, большие (&gt;3 см) опухоли Ta G1G2 (должны присутствовать все эти условия)</li> </ul>	Внутрипузырные инстилляци БЦЖ с использованием полной дозы в течение 1–3 лет или цистэктомия (опухоли с самым высоким риском).
Подгруппа опухолей с са-	T1G3, ассоциированные с	Следует рассмотреть цистэк-

<sup>2</sup> Пациенты с низкой вероятностью рецидивирования в течение или после БЦЖ-терапии не рассматриваются в качестве лиц с неэффективной БЦЖ-терапией.

Категория риска	Определение	Рекомендации по лечению
МЫС ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ	сопутствующим РНМ МП, многочисленные и/или большие T1G3 и/или рецидивизирующие T1G3, T1G3 с РНМ простатической части уретры, микропапиллярный вариант уротелиальной карциномы	томию как вариант лечения
1)	БЦЖ рефрактерные опухоли	Рекомендована цистэктомия

Рекомендации	УРР
Выбор внутривезикулярной терапии должен быть основан на группах риска, показанных в табл. 5.4 и 5.6	A
Немедленная однократная химиотерапия рекомендована при опухолях, у которых предполагается низкий или средний риск развития рецидива и прогрессирования	
У пациентов с опухолями Ta с низким риском развития рецидива немедленная однократная химиотерапия рекомендована в качестве полной (завершенной) адьювантной терапии	A
У пациентов с опухолями TaT1 со средним риском развития рецидивов немедленная однократная химиотерапия должна быть продолжена введением вакцины БЦЖ в течение 1 года с использованием полной дозы БЦЖ или дальнейшими инстилляциями химиопрепаратов в течение 1 года (максимальная продолжительность)	A
Пациентам с опухолями с высоким риском развития рецидива и прогрессирования показана внутривезикулярная БЦЖ-терапия с использованием полной дозы в течение 1–3 лет	A
Пациентам с РНМ эпителия простатической части уретры, методом выбора являются ТУР простаты с последующими внутривезикулярными инстилляциями БЦЖ	C
У пациентов с самым высоким риском прогрессирования опухоли (см. табл. 5.6) в качестве варианта лечения следует рассмотреть выполнение срочной радикальной цистэктомии	C
При БЦЖ рефрактерных опухолях показана радикальная цистэктомия	B
Внутривезикулярная химиотерапия	
Выполнение однократной немедленной химиотерапии должно быть запрещено в случаях явной или подозреваемой интра- или экстраперитонеальной перфорации (после обширной ТУР или кровотечения, требующего орошения МП)	C
Оптимальная схема дальнейшей внутривезикулярной химиотерапии и ее продолжительность не определены и не должны превышать 1 года.	C
При проведении внутривезикулярной химиотерапии рекомендуется использовать лекарственные препараты при оптимальной pH и поддерживать концентрацию ЛП в течение инстилляции при снижении потребления жидкости	B
Продолжительность индивидуальной инстилляции должна быть 1–2 часа.	C
БЦЖ внутривезикулярная иммунотерапия	
Абсолютные противопоказания для проведения внутривезикулярной инстилляции БЦЖ: в течение первых двух недель после ТУР; пациентам с макроскопической гематурией; после травматичной катетеризации; пациентам с наличием симптомов ИМП	C
При описании побочных эффектов после внутривезикулярной инстилляции БЦЖ необходимо отражать их тип и степень (см. табл. 5.5).	C

### РАДИКАЛЬНАЯ ЦИСТЭКТОМИЯ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ ИНВАЗИИ В МЫШЕЧНЫЙ СЛОЙ

Если цистэктомия показана до гистологического подтверждения перехода в инвазивную опухоль, радикальная цистэктомия может быть разделена на срочную (незамедлительную — сразу после установления диагноза РМП без инвазии в мышечный слой) и раннюю (после неэффективной БЦЖ-терапии). Есть несколько причин для рассмотрения радикальной цистэктомии в качестве метода лечения отобранных пациентов с РМП без инвазии в мышечный слой:

- точное стадирование опухолей Т1 посредством ТУР низкое, несмотря на то, что у 27–51% пациентов инвазивная опухоль исчезает при радикальной цистэктомии. (90, 108, 200–211) (УД: 3);
- как показывает опыт у некоторых пациентов с неинвазивными опухолями наблюдается прогрессирование в инвазивные формы (см. табл. 5.3);
- ретроспективно показано, что пациентам с РМП с высоким риском развития рецидива лучше провести раннюю, чем отсроченную цистэктомию рецидива опухоли, после первоначального лечения с использованием ТУР и БЦЖ, так как при этом становятся лучше показатели выживаемости (212) (УД: 3).

Потенциальный положительный эффект от радикальной цистэктомии должен быть соразмеримым с возможными рисками, показателями заболеваемости. Необходимо учитывать влияние радикальной цистэктомии на качество жизни пациентов. Целесообразно предлагать немедленную радикальную цистэктомию тем пациентам с неинвазивным раком, у которых есть самый высокий риск прогрессирования опухоли. К ним относятся (35, 87, 112, 113) (УД: 3):

- многочисленные и/или большие (>3 см) опухоли Т1, опухоли с высокой степенью рецидивирования (G3);
- опухоли Т1, опухоли с высокой степенью рецидивирования (G3) и сопутствующим РНМ;
- рецидивирующие опухоли Т1, опухоли с высокой степенью рецидивирования (G3);
- микропапиллярный вариант уротелиальной карциномы.

Радикальная цистэктомия настоятельно рекомендуется пациентам с БЦЖ рефрактерными опухолями, как было сказано выше (табл. 5.7). Отсрочка в выполнении радикальной цистэктомии может привести к снижению показателей выживаемости (213) (УД: 3). У пациентов, которым радикальная цистэктомия проводится при морфологическом подтверждении наличия опухоли без инвазии в мышечный слой, показатель 5-летней безрецидивной выживаемости превышает 80%. (214–219) (УД: 3).

Таблица 5.7. Рекомендации по лечению при неэффективной БЦЖ-терапии и рецидивов после БЦЖ

Категория	Рекомендации по лечению	УРР
БЦЖ рефрактерная опухоль	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Радикальная цистэктомия</li> <li>● Применение органосохраняющих технологий МП у пациентов, не подходящих для цистэктомии</li> </ul>	В
Высокая степень рецидивирования после БЦЖ-терапии	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Радикальная цистэктомия</li> <li>● Повторение курса БЦЖ</li> <li>● Органосохраняющие технологии МП</li> </ul>	С
Невысокая степень рецидивирования после БЦЖ-терапии вследствие наличия первичных опухолей со средним риском рецидивирования	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Повторение БЦЖ-терапии или внутривезикулярной химиотерапии</li> <li>● Радикальная цистэктомия</li> </ul>	С

## НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ОПУХОЛЯМИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ ИНВАЗИИ В МЫШЕЧНЫЙ СЛОЙ

Учитывая риск рецидивирования и прогрессирования, пациенты с опухолями TaT1 МП и с РНМ нуждаются в дальнейшем наблюдении; частота и продолжительность цистоскопии и других методов визуализации зависят от индивидуальной степени риска для пациента. Используя таблицу рисков (см. табл. 5.2 и 5.3), мы можем предугадать краткосрочные и долгосрочные риски рецидивирования и прогрессирования у конкретных пациентов и адаптировать схему наблюдения. (112) При планировании схемы и методов наблюдения необходимо учитывать следующие аспекты:

- быстрое обнаружение рецидива инвазивной и неинвазивной опухоли с высокой степенью рецидивирования имеет решающее значение, потому что промедление в диагностике и терапии может быть опасно для жизни;
- рецидив опухоли в группе низкого риска почти всегда низкой стадии и низкой степени. Небольшие, неинвазивные (Ta), низкой степени папиллярные рецидивы не представляют непосредственной опасности для пациентов, и раннее выявление не является обязательным для успешной терапии. (220–227) (УД: 2b) Фульгурация небольших папиллярных рецидивов в амбулаторных условиях может быть безопасным вариантом лечения, который снижает терапевтическую нагрузку. (85) (УД: 3) Некоторые авторы настаивают на временном наблюдении в отдельных случаях (226–228) (УД: 3);
- результаты первой цистоскопии через 3 мес после ТУР являются очень важными прогностическими показателями рецидивирования и прогрессирования опухоли (112, 116, 122, 229–231) (УД: 1a). У всех пациентов с РМП TaT1 первая цистоскопия всегда должна выполняться через 3 месяца после ТУР;
- у опухолей с низким риском наблюдается низкий риск развития рецидива после 5 безрецидивных лет. (230) (УД: 3). Может быть рассмотрено прекращение цистоскопии или замены ее на менее инвазивные методы (231);
- среди опухолей изначально со средним или высоким риском возникновение рецидивов после 10-летнего безрецидивного периода является обычной ситуацией, поэтому рекомендовано пожизненное наблюдение (232) (УД: 3);
- риск возникновения рецидива в ВМП увеличивается у пациентов с многочисленными опухолями и с опухолями с высоким риском рецидивирования (47) (УД: 3);
- положительные результаты анализа мочи оказывают положительное влияние на качество выполнения последующих цистоскопий (77). Это подтверждает дополнительную роль анализов мочи в течение периода наблюдения (УД: 1b).

Из-за отсутствия неинвазивного метода, который смог бы заменить цистоскопию, для последующего наблюдения используют регулярные цистоскопии. Проведено недостаточно рандомизированных исследований, которые изучали бы возможность безопасного снижения частоты последующих цистоскопий. Таким образом, следующие рекомендации в основном основаны на ретроспективном опыте.

Рекомендации	СР
Наблюдение за опухолями TaT1 основано на регулярном проведении цистоскопий	A

**176** РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ ИНВАЗИИ В МЫШЕЧНЫЙ СЛОЙ (TAT1 И КАРЦИНОМА IN SITU)

Пациентам с опухолями Та с низким риском развития рецидива должна быть проведена цистоскопия через 3 мес. Если результат отрицательный, последующую цистоскопию рекомендуется проводить через 9 мес, а затем ежегодно в течение 5 лет	C
Пациентам с опухолями высокого риска рецидивирования должны быть проведены цистоскопия и ЦИ мочи через 3 мес. Если результат отрицательный, последующую цистоскопию и ЦИ необходимо повторять каждые 3 мес в течение 2 лет и затем каждые 6 мес до 5 лет, а затем — 1 раз в год	C
У пациентов с опухолями TAT1 со средним риском развития рецидива должны быть промежутки между последующими наблюдениями с использованием цистоскопии и ЦИ, которые адаптированы в соответствии с персональными и субъективными факторами	C
При опухолях с высоким риском развития рецидива рекомендовано ежегодное (регулярное) обследование ВМП (КТ-ВВУ или ВВУ)	C
Следует выполнять эндоскопию и биопсию МП под анестезией, если при проведении цистоскопии врачом получены подозрительные результаты или если есть положительные результаты ЦИ мочи	B
В процессе наблюдения за пациентами с положительными результатами ЦИ и без видимой опухоли МП рекомендуется проведение мультифокальной биопсии или биопсии с использованием ФДИ (если оборудование позволяет) и исследование экстравезикальных локализаций (КТ урография, биопсия простатической части уретры)	B



# Глава 6

## Рак предстательной железы

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) признан одной из самых важных медицинских проблем, стоящих перед мужским населением. В Европе РПЖ является наиболее распространённой солидной опухолью, превосходящей по численности рак лёгких и толстого кишечника. Более того, РПЖ стоит на втором месте среди наиболее частых причин смерти от рака у мужчин. С 1985 года в большинстве стран наблюдается незначительное увеличение числа случаев смерти от РПЖ, даже в странах или регионах, где РПЖ не распространён. РПЖ встречается у пожилых мужчин чаще, чем у молодых, поэтому вызывает большую обеспокоенность здоровьем в развитых странах с большим количеством пожилых мужчин. В развитых странах РПЖ составляет около 15% злокачественных образований у мужчин по сравнению с 4% в развивающихся странах. Стоит отметить, что существуют большие региональные различия в показателях заболеваемости РПЖ. Например, в Швеции, где показатель продолжительности жизни более высокий, а показатель смертности от заболеваний, обусловленных курением относительно низкий, РПЖ является наиболее распространённой злокачественной опухолью у мужчин (составив, например, 37% всех новых случаев рака в 2004 г.).

### КЛАССИФИКАЦИЯ

#### **TNM-классификация рака предстательной железы (2009)**

- Т-первичная опухоль.
  - ◇ ТХ — первичная опухоль не может быть оценена.
  - ◇ Т0 — нет данных о первичной опухоли.
  - ◇ Т1 — клинически неопределяемая опухоль, непальпируемая и не визуализируемая инструментальными методами.
    - ⑦ Т1а — опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании ткани, удалённой при операции по поводу ДГПЖ (не более, чем в 5% удаленной ткани).
    - ⑦ Т1б — опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании ткани, удалённой при операции по поводу ДГПЖ (более, чем в 5% удаленной ткани).
    - ⑦ Т1с — опухоль выявлена при пункционной биопсии (выполненной в связи с повышением уровня простат-специфического антигена — ПСА).

## 178 РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- ◇ T2 — опухоль локализована в предстательной железе.
  - ⊗ T2a — опухоль занимает не более половины одной доли ПЖ.
  - ⊗ T2b — опухоль занимает более половины одной доли ПЖ, но не распространяется на вторую долю.
  - ⊗ T2c — опухоль занимает обе доли предстательной железы.
- ◇ T3 — опухоль прорастает за пределы капсулы ПЖ.
  - ⊗ T3a — экстракапсулярное прорастание (одностороннее или двустороннее), включая микроскопическое прорастание в шейку мочевого пузыря.
  - ⊗ T3b — опухоль прорастает в один или оба семенных пузырька.
- ◇ T4 — опухоль распространяется на окружающие ткани, помимо семенных пузырьков (наружный сфинктер, прямую кишку, мышцы, поднимающие задний проход и/или стенки таза).
- N — регионарные лимфатические узлы.
  - ◇ NX — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.
  - ◇ N0 — метастазы в регионарные ЛУ отсутствуют.
  - ◇ N1 — метастазы в регионарные ЛУ.
- M — отдаленные метастазы.
  - ◇ MX — отдаленные метастазы не могут быть оценены.
  - ◇ M0 — отдаленные метастазы отсутствуют.
  - ◇ M1 — отдаленные метастазы.
    - ⊗ M1a — метастазы в 1 или более нерегинарных ЛУ.
    - ⊗ M1b — метастазы в кости (-ях).
    - ⊗ M1c — метастазы в других тканях и органах.

Прогностическая классификация представлена в табл. 6.1.

Таблица 6.1. Прогностическая классификация (по группам)

Группа I	T1a-c	N0	M0 ПСА < 10	Сумма Глисона < 6
	T2a	N0	M0 ПСА < 10	Сумма Глисона < 6
Группа IIA	T1a-c	N0	M0 ПСА < 20	Сумма Глисона 7
	T1a-c	N0	M0 ПСА > 10 < 20	Сумма Глисона < 6
Группа IIb	T2a, b	N0	M0 ПСА < 20	Сумма Глисона < 7
	T2c	N0	M0 любой уровень ПСА	Любая сумма Глисона
Группа III	T1-2	N0	M0 ПСА > 20	Любая сумма Глисона
	T1-2	N0	M0 любой уровень ПСА	Сумма Глисона > 8
Группа IV	T3a, b	N0	M0 любой уровень ПСА	Любая сумма Глисона
	T4	N0	M0 любой уровень ПСА	Любая сумма Глисона
	Любая стадия T	N1	M0 любой уровень ПСА	Любая сумма Глисона
	Любая стадия T	Любая стадия N	M1 любой уровень ПСА	Любая сумма Глисона

Примечание: если нет данных об уровне ПСА или о сумме Глисона, прогностическая группа может быть

<sup>3</sup> Опухоль, выявленная в одной или обеих долях ПЖ при проведении пункционной биопсии, но непальпируемая или невизуализируемая, классифицируется как T1c.

<sup>4</sup> Инвазия опухоли в верхушку или капсулу (но не за ее пределы) ПЖ классифицируется как pT2, а не pT3.

<sup>5</sup> Метастазы до 0,2 см могут быть обозначены как pN1 mi.

<sup>6</sup> При наличии более 1 локализации метастазов необходимо использовать более высокую стадию.

определена на основании стадии cT и имеющихся данных. Если отсутствуют оба показателя, прогностическую группу определить невозможно; необходимо использовать классификацию по стадиям.

### **Сумма баллов по шкале Глисона (сумма Глисона)**

В настоящее время расчёт суммы Глисона является стандартом для стадирования аденокарциномы ПЖ при биопсии простаты и гистологической оценке операционного материала. Сумма Глисона определяется путём сложения баллов (от 1 до 5), соответствующих двум наиболее распространённым типам опухоли, видимым морфологом при микроскопическом исследовании. Сумма Глисона может варьировать от 2 до 10, где 2 балла характеризуют наименее агрессивную опухоль, а 10 – наиболее агрессивную. При пункционной биопсии для подсчёта суммы Глисона необходимо всегда принимать во внимание наибольший показатель Глисона, даже если он содержит <5% опухолевых клеток.

### **ФАКТОРЫ РИСКА**

Факторы, определяющие риск развития РПЖ, недостаточно изучены, однако некоторые из них в настоящее время установлены. Точно установленные факторы риска РПЖ:

- пожилой возраст;
- расовая принадлежность;
- наследственность.

Если у родственника первой линии есть РПЖ, риск у мужчины возрастает как минимум в 2 раза. Если заболевание диагностировано у 2-х и более родственников 1 линии родства, риск увеличивается в 5–11 раз. У небольшого числа пациентов с РПЖ (9%) наблюдается наследственно обусловленный рак. Это подразумевает наличие 3-х или более родственников с данным заболеванием или не менее 2-х родственников с ранним (до 55 лет) началом заболевания. Отличие наследственно обусловленного РПЖ заключается в том, что у таких пациентов заболевание развивается на 6–7 лет раньше, чем в спорадических случаях.

Частота выявления рака при аутопсии в различных странах примерно одинакова. Эти данные противоречат показателям заболеваемости РПЖ, которые существенно различаются в зависимости от географического региона: высокие значения в США и Северной Европе и низкие в Юго-Восточной Азии. У японцев, переехавших из Японии на Гавайские острова, риск развития РПЖ возрастает; у японцев, переехавших в Калифорнию, риск возрастает ещё больше и приближается к таковому у американцев (УД: 2).

Исследования показывают, что внешние факторы увеличивают риск перехода латентной формы РПЖ в клинически выраженную. Среди наиболее значимых этиологических факторов рассматривались такие, как особенности питания, характер половой жизни, употребление алкоголя, воздействие ультрафиолетового излучения, хроническое воспаление простаты, профессиональные вредности. При РПЖ чрезвычайно эффективна экзогенная профилактика, например диетическая: благодаря таким особенностям заболевания, как высокая распространённость, длительный латентный период, связь с эндокринной системой, наличие серологических маркеров (ПСА), предшествующего заболевания (атипическая мелкоацинарная пролиферация небольших размеров или простатическая интраэпителиальная неоплазия). К диетическим/пищевым факторам, которые могут влиять на развитие заболевания, относятся общая калорийность пищи (о чем свидетельствует индекс массы тела), потребление жиров, термически обработанного мяса, микроэлементов и витаминов (каротиноидов, ретиноидов и

витаминов С, D и E), фруктов и овощей, минералов (кальция, селена) и фитоэстрогенов (изофлавоноидов, флавоноидов, лигнанов) или статинов и/или холестерина. Поскольку большинство исследований, проведенных до настоящего времени, представляют собой исследования «случай-контроль», остаётся больше вопросов, чем научно-обоснованных данных, позволяющих дать ответы на существующие вопросы. В настоящее время проводятся несколько рандомизированных исследований, определяющих роль факторов риска и перспектив успешной профилактики РПЖ. В некоторых исследованиях отмечается, что метаболический синдром может принимать участие в патогенезе и прогрессировании заболеваний предстательной железы, таких как доброкачественная гиперплазия предстательной железы и РПЖ. Несмотря на то, что основные причины пока не ясны, ученые установили связь между увеличением инсулинорезистентности и гиперинсулинемией, ответственной за выработку в печени инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). ИФР-1 является мощным митогенным фактором и ингибитором апоптоза, что связано с риском развития РПЖ.

Таким образом, наследственные факторы играют важную роль в определении риска развития РПЖ, в то время как экзогенные факторы могут оказывать существенное влияние на этот риск. Основной вопрос состоит в том, достаточно ли научных доказательств для того, чтобы рекомендовать изменение образа жизни (пониженное потребление жиров животного происхождения и повышенное потребление фруктов, овощей и круп) для уменьшения риска. Результаты некоторых исследований доказывают правильность таких рекомендаций, эти данные можно предоставлять родственникам больных РПЖ по мужской линии, которые задают вопрос о влиянии диеты (УД: 2–3).

### СКРИНИНГ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА

Под популяционным или массовым скринингом понимается обследование мужчин (входящих в группу риска) без симптомов заболевания. Обычно оно проводится в рамках клинического исследования и инициируется исследователем. В отличие от этого, ранняя диагностика проводится в отдельных клинических случаях и инициируется лицом (пациентом), проходящим обследование, и/или его лечащим врачом. Оба типа обследований преследуют 2 цели:

- снижение смертности от РПЖ. Цель обследования заключается не в выявлении как можно большего количества опухолей и не в увеличении продолжительности выживаемости, поскольку последняя в значительной мере зависит от времени постановки диагноза;
- повышение качества жизни, которое имеет большое значение: при оценке увеличения продолжительности жизни используется т.н. «поправка на качество жизни» (индекс QALYs).

Основываясь на результатах 2-х крупных рандомизированных исследований, подавляющее большинство урологических сообществ пришло к заключению, что в настоящее время нецелесообразно широкое использование массового скрининга РПЖ. Вместо этого следует использовать раннюю диагностику (внеплановое обследование) в сочетании с информированием мужского населения (см. также разд. «Диагностика»). Нерешенными остаются 2 ключевых вопроса: в каком возрасте следует начинать проведение ранней диагностики? Каким должен быть интервал для проведения ПСА-скрининга и ПРИ? Предлагается проводить исходное определение уровня ПСА в возрасте 40 лет, на основе которого можно установить частоту обследований (СР: В). Для мужчин с начальным уровнем ПСА

<1 нг/мл может быть достаточным 8-летний интервал между обследованиями. Кроме того, не рекомендуется определение ПСА у мужчин старше 75 лет, потому что ранняя диагностика рака простаты не будет иметь клинического значения.

### ДИАГНОСТИКА

К основным методам диагностики РПЖ относятся ПРИ, определение уровня ПСА и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). Окончательный диагноз ставится при патоморфологическом обнаружении аденокарциномы в биопсийном или операционном материале ПЖ.

#### ПАЛЬЦЕВОЕ РЕКТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (ПРИ)

Большинство новообразований ПЖ локализуется в периферической зоне ПЖ и может быть выявлено во время ПРИ, если их объём достигает 0,2 мл и более. Примерно у 18% всех больных РПЖ выявляется только по данным ПРИ, независимо от уровня ПСА (УД: 2а). Выявление опухоли при ПРИ у больных с уровнем ПСА <2 нг/мл имеет положительную прогностическую ценность 5–30% (УД: 2а). Изменения простаты, подозрительные на рак, выявленные по данным ПРИ, являются показанием для проведения биопсии ПЖ, которая при наличии суспензионного ПРИ часто обнаруживает более агрессивные формы РПЖ (сумма Глисона >7).

#### ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН (ПСА)

Определение уровня ПСА кардинально улучшило диагностику РПЖ. ПСА представляет собой калликреин-подобную протеазу сыворотки крови, которая вырабатывается преимущественно эпителиальными клетками ПЖ. Для практических целей антиген органоспецифический, однако, не является специфическим для рака. Его уровень в сыворотке может быть повышенным при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), простатите и других доброкачественных состояниях. Уровень ПСА в качестве независимого показателя служит более достоверным прогностическим фактором риска, чем выявление отклонений методами ПРИ и ТРУЗИ.

Существует множество коммерческих диагностических систем для определения уровня ПСА, но единые международные стандарты относительно этого показателя не установлены. Уровень ПСА относят к параметрам с «прямой зависимостью», т.е. чем выше его значение, тем больше вероятность наличия РПЖ. Результаты недавно проведенного в США исследования по профилактике РПЖ подтвердили, что у многих мужчин РПЖ может присутствовать, несмотря на низкий уровень ПСА в сыворотке крови (УД: 2а). В табл. 6.2 представлено соотношение между частотой выявления РПЖ и уровнем ПСА у 2950 мужчин с уровнем ПСА <4 нг/мл в группе плацебо.

Таблица 6.2. Риск наличия рака предстательной железы при низком уровне простат-специфического антигена

Уровень ПСА (нг/мл)	Риск наличия РПЖ	Риск наличия РПЖ с суммой Глисона >7
0–0,5	6,6	0,8
0,6–1	10,1	1,0
1,1–2	17,0	2,0
2,1–3	23,9	4,6
3,1–4	26,9	6,7

Данные, представленные в табл. 6.2, наглядно демонстрируют возможность развития агрессивного РПЖ даже при очень низких значениях ПСА, за исключением оптимального порогового уровня ПСА для определения непальпируемых, но клинически значимых форм РПЖ (УД: 3). Использование номограмм может способствовать сокращению количества ненужных биопсий предстательной железы.

Были описаны некоторые формы / фракции ПСА, которые могут повысить специфичность этого показателя для ранней диагностики РПЖ, а именно: плотность ПСА, плотность ПСА переходной зоны, возрастные нормы и молекулярные формы ПСА. Однако эти производные и изоформы ПСА (сPSA [комплексный PSA], proPSA [изоформы-предшественники PSA], BPSA [PSA доброкачественной опухоли], iPSA [интактный PSA]) имеют пока что ограниченную ценность в клинической практике, поэтому не были включены в представленные рекомендации.

### **СООТНОШЕНИЕ СВОБОДНОГО/ОБЩЕГО ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА (с/о ПСА)**

Соотношение с/о ПСА – наиболее исследованный и широко используемый в клинической практике критерий для дифференциальной диагностики ДГПЖ и РПЖ. Этот показатель позволяет определить категории риска РПЖ у мужчин с общим уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл и отрицательным результатом ПРИ. В ходе проспективного многоцентрового исследования РПЖ был выявлен при биопсии у 56% мужчин с с/о ПСА <0,10 и только у 8% мужчин с с/о ПСА >0,25 (УД: 2а). Несмотря на это, данный критерий следует использовать с осторожностью, поскольку на соотношение с/о ПСА могут повлиять некоторые методологические и клинические факторы, например нестабильность свободного ПСА, переменные характеристики количественного анализа и большой объем предстательной железы. Например, свободный ПСА нестабилен как при комнатной температуре, так и при 4 °С. К тому же могут различаться условия анализа, а сопутствующая ДГПЖ больших размеров может привести к эффекту «разведения». Кроме того, с/о ПСА не имеет клинического значения при уровне общего ПСА >10 нг/мл или при наблюдении пациентов с ранее диагностированным РПЖ.

### **СКОРОСТЬ ПРИРОСТА И ВРЕМЯ УДВОЕНИЯ УРОВНЯ ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА**

Существует 2 метода измерения изменения уровня ПСА во времени:

- скорость прироста ПСА, которая определяется как абсолютный ежегодный прирост ПСА (нг/мл/год) (УД: 1b);
- время удвоения уровня ПСА, которое выражает экспоненциальное увеличение ПСА с течением времени, отражая относительные изменения.

Эти 2 критерия могут иметь прогностическую ценность у пациентов, прошедших курс лечения по поводу РПЖ. Тем не менее, их использование в диагностике РПЖ ограничено из-за сопутствующих изменений (большой объем ПЖ, ДГПЖ), неодинаковых интервалов между измерениями ПСА и увеличения/снижения скорости нарастания и времени удвоения ПСА с течением времени. Согласно результатам проспективных исследований, эти показатели не

предоставляют дополнительной прогностической информации по сравнению с уровнем ПСА.

### **МАРКЕР ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА 3 (ПСА3)**

ПСА3 является наиболее изученным новым биомаркером, определяемым в моче, полученной после 3-кратного массажа ПЖ во время ПРИ. В настоящее время доступны дорогостоящие коммерческие тест-системы Progenza для определения в моче ПСА3. Показатель ПСА3 превосходит общий ПСА и процент свободного ПСА при выявлении РПЖ у мужчин с повышенным уровнем ПСА. Уровень ПСА3 отражает небольшие, но значимые увеличения частоты положительного результата биопсии. Показатель ПСА3 может использоваться вместе с ПСА и другими клиническими факторами риска в номограммах или других системах стратификации риска для принятия решения о проведении первичной или повторной биопсии. Уровень ПСА3 нарастает с увеличением объема РПЖ. Существуют противоречивые данные о том, что ПСА3 является независимым предиктором суммы Глисона. Использование ПСА3 в качестве средства мониторинга при активном наблюдении не подтверждено. В настоящее время основным показанием для определения ПСА3 в моче является определение того, нуждается ли пациент в повторной биопсии после отрицательного результата первоначально проведенной биопсии - остаётся лишь доказать экономическую эффективность данной методики.

### **ТРАНСРЕКТАЛЬНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (ТРУЗИ)**

Не всегда можно увидеть классическую картину гипоехогенного участка в периферической зоне ПЖ. ТРУЗИ в черно-белом режиме не позволяет определить с достаточной достоверностью наличие РПЖ. Таким образом, биопсия подозрительных зон органа-мишени под ТРУЗИ-контролем не представляется эффективной заменой систематической биопсии. Однако может оказаться полезной дополнительная биопсия подозрительных зон под ТРУЗИ-контролем.

## **БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

### **Первичная биопсия**

Показаниями для проведения биопсии ПЖ служат уровень ПСА и/или изменения, выявленные методом ПРИ. Также при проведении биопсии следует учитывать возраст пациента, возможные сопутствующие заболевания (индекс ASA, индекс сопутствующих заболеваний Чарлсона) и осложнения. Стратификация риска становится наиболее важным методом для снижения частоты выполнения ненужных биопсий ПЖ.

Высокий уровень ПСА, выявленный однократно, не является прямым показанием к биопсии. Необходимо повторно определить его через несколько недель при помощи того же анализатора в стандартных условиях (т.е. без эякуляции накануне и без манипуляций на простате, таких как катетеризация, цистоскопия или ТУР, и при отсутствии инфекции мочевых путей) в той же диагностической лаборатории с использованием тех же методов (УД: 2а).

В настоящее время проведение биопсии ПЖ под ТРУЗИ-контролем — стандартный метод диагностики. Хотя биопсия ПЖ проводится преимущественно трансректально, некоторые урологи предпочитают трансперинеальную биопсию. Частота обнаружения рака при помощи трансперинеальной биопсии ПЖ

сопоставима с таковой при трансректальной биопсии (УД: 1b). Трансперинеальная биопсия под ТРУЗИ-контролем представляется полезной альтернативой в особых случаях, например, после резекции прямой кишки.

### **Повторная биопсия**

Показания для проведения повторной биопсии:

- растущий и/или стабильно высокий уровень ПСА;
- изменения, выявляемые во время ПРИ;
- атипическая мелкоацинарная пролиферация;
- обширная (выявленная в нескольких биоптатах) простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН).

Наличие ПИН высокой степени в отсутствие дополнительных факторов риска больше не рассматривают в качестве показания к выполнению повторной биопсии (УД: 2a). Таким образом, повторную биопсию следует проводить, опираясь на другие клинические критерии, например результаты ПРИ и уровень ПСА. При наличии множественных очагов ПИН (выявленной в нескольких биоптатах), возможно, показано раннее проведение повторной биопсии, так как в этом случае риск развития РПЖ несколько повышается. Если клиническое подозрение на РПЖ сохраняется, несмотря на отрицательные результаты биопсии, можно провести МРТ для выявления РПЖ в передних отделах железы, а затем биопсию подозрительных зон под контролем ТРУЗИ или МРТ.

### **Сатурационная биопсия**

Частота случаев РПЖ, выявляемых при помощи повторной сатурационной биопсии (>20 столбиков), варьирует от 30 до 43% и зависит от количества столбиков, полученных при предыдущих биопсиях (УД: 2a). В особых случаях сатурационную биопсию можно выполнять трансперинеально. Это позволяет выявить РПЖ дополнительно в 38% случаев. Однако недостаток этого способа заключается в высокой частоте развития острой задержки мочеиспускания (10%) (УД: 2b).

### **Зоны для биопсии и количество столбиков**

При первичной биопсии забор ткани следует выполнять в периферических отделах ПЖ как можно более латерально и сзади. Дополнительные столбики нужно взять из зон, в которых выявлены изменения по результатам ПРИ/ТРУЗИ и которые определяются в каждом случае индивидуально. Биопсия из 6 точек больше не считается эффективной. При объеме ПЖ 30–40 см необходимо проводить биопсию не менее, чем из 8 точек. На основании результатов Британского исследования по диагностике и лечению РПЖ была рекомендована биопсия из 10 точек (УД: 2a). С увеличением количества точек более 12 точность анализа существенно не изменяется (УД: 1a).

### **Диагностическая трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ)**

Проведение диагностической ТУР ПЖ для возможного выявления РПЖ вместо повторных биопсий нецелесообразно (УД: 2a).

### **Биопсия семенных пузырьков**

Чёткие показания для проведения биопсии семенных пузырьков пока не определены. При уровне ПСА >15–20 нг/мл вероятность инвазии в семенные пузырьки составляет 20–25% (УД: 2a), а биопсия показана, только если



результаты биопсии повлияют на тактику лечения, т.е. если при обнаружении инвазии в семенные пузырьки не будет проводиться РПЭ или ДЛТ.

### **Биопсия переходной зоны**

Первичная биопсия с забором ткани переходной зоны характеризуется очень низкой частотой обнаружения РПЖ, поэтому забор ткани переходной зоны следует проводить только при повторной биопсии (УД: 1b).

### **НАЗНАЧЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ ДО ПРОВЕДЕНИЯ БИОПСИИ**

Применение пероральных или внутривенных антибиотиков является необходимым. Оптимальная дозировка и продолжительность курса лечения варьируют. Фторхинолоны являются препаратами выбора, при этом ципрофлоксацин более эффективен, чем офлоксацин (УД: 1b). В последние несколько лет отмечается повышение резистентности к фторхинолонам, что приводит к увеличению тяжелых инфекционных осложнений после биопсии.

### **МЕСТНАЯ АНЕСТЕЗИЯ**

Современным методом считается перипростатическая блокада под УЗ-контролем (УД: 1b). Точное место введения анестетика (в верхушку или основание простаты) не имеет значения. Интравенальное введение местного анестетика значительно уступает по эффективности перипростатическим инъекциям (УД: 1b).

### **Тонкоигольная аспирация**

Тонкоигольная аспирация не относится к современным методам диагностики РПЖ.

### **Осложнения**

Среди осложнений встречаются макрогематурия и гемоспермия (табл. 6.3). Инфицирование после биопсии наблюдалось менее чем в 1% случаев, однако в последние несколько лет этот показатель увеличился в результате изменения антибиотикорезистентности штаммов микроорганизмов и большей частоты госпитализаций с инфекционными осложнениями после биопсии. Показатель частоты развития неинфекционных осложнений остается неизменным. Прием аспирина в малых дозах больше не считается абсолютным противопоказанием к выполнению биопсии (УД: 1b).

Таблица 6.3. Процент осложнений биопсии независимо от количества столбиков\*

<b>Осложнения</b>	<b>Процент случаев</b>
Гемоспермия	37,4
Гематурия >1 дня	14,5
Ректальное кровотечение <2 дней	2,2
Простатит	1,0
Подъем температуры >38,5 °С	0,8
Эпидидимит	0,7
Ректальное кровотечение >2 дней ± необходимость его хирургической остановки	0,7
Острая задержка мочи	0,2
Другие осложнения, требующие госпитализации	0,3

\*Составлено на основе согласованных рекомендаций по раннему выявлению РПЖ Национальной онкологической сети США V.s.2012.

### **ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТКАНИ БИОПТАТОВ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ**

**ЖЕЛЕЗЫ****МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И ОБРАБОТКА**

Ткань биопсии ПЖ, полученная из разных участков, обычно направляется в патоморфологическую лабораторию в отдельных пробирках и должна подвергаться обработке в отдельных контейнерах (оптимальный вариант - один столбик ткани в одном контейнере). Перед обработкой регистрируют количество столбиков в каждой пробирке и длину каждого столбика. Установлено, что суммарная длина биоптатов ПЖ достоверно влияет на частоту обнаружения РПЖ. Чтобы отдельные столбики были плоскими и ровными, в 1 контейнер помещают не более 3 столбиков и используют губки или бумагу. Для лучшего обнаружения небольших очагов опухоли блоки следует разрезать на 3 части. Рекомендуется также фиксировать промежуточные срезы на случай, если потребуется дополнительное иммуногистохимическое исследование.

**МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диагностика РПЖ основывается на патоморфологическом исследовании. Если выявляется подозрительный очаг, следует использовать дополнительные методы окраски (например, окрашивание базальных клеток) и окрашивание дополнительных (более глубоких) срезов. При подозрении на опухоль в биоптате сомнения в отношении диагноза можно разрешить, привлекая для консультации коллег. Заключение по биопсии ПЖ должно быть составлено с использованием четкой, ясной терминологии.

**Диагностические термины, используемые в заключении по результатам биопсии ПЖ (Van der Kwast, 2003)**

- Доброкачественное новообразование/отсутствие рака. При необходимости следует включать описание (например, атрофия).
- Острое воспаление, отсутствие злокачественного новообразования.
- Атипичная аденоматозная гиперплазия / аденоз, злокачественное новообразование не обнаружено.
- Гранулематозное воспаление, отсутствие злокачественного новообразования.
- ПИН (интраэпителиальная неоплазия) высокой степени, отсутствие аденокарциномы.
- ПИН высокой степени с атипичными железами, подозрение на аденокарциному.
- Очаг атипичных желез/поражение с подозрением на аденокарциному/атипичная ацинарная пролиферация небольших размеров, подозрительная на рак.
- Аденокарцинома.

Для каждой локализации биопсией ткани следует указывать процент положительных столбиков с карциномой и индекс Глисона на основании системы, принятой в 2005 г. В недавно проведенном исследовании показано увеличение совпадений показателей и изменение прогностических групп при использовании модифицированной шкалы Глисона. Согласно действующему международному соглашению сумма Глисона (модифицированная) для опухолей, выявленных при биопсии ПЖ, состоит из индекса Глисона доминантного (наиболее распространенного компонента карциномы и наивысших баллов - независимо от обширности компонента; правило 5% не применяется). Если карцинома преимущественно состоит из компонентов с индексом 4/5, небольшой процент обнаруженных участков (<5% объема опухоли) с индексом Глисона 2 или 3 не принимается во внимание. Сумму Глисона  $\leq 4$  в заключении по биопсии

ПЖ указывать не следует. Необходимо отмечать наличие внутрипротокового рака или прорастание опухоли за пределы ПЖ. В дополнение к описанию характеристик карциномы для каждого участка биопсии следует указать общую сумму Глисона на основе данных отдельных биопсий.

Процент (%) и протяженность (мм) опухоли в каждом столбике ткани коррелируют с ее объемом, распространением за пределы ПЖ и прогнозом после радикальной простатэктомии. Протяженность в одном столбике аденокарциномы >5 мм или >50% длины столбика является ограничением для назначения немедленной терапии по сравнению с активным наблюдением пациентов с карциномой, соответствующей сумме Глисона 6. По этим причинам для каждого столбика необходимо определить распространенность ракового процесса (в мм или %). Протяженность опухоли и процент опухоли в биопсийном материале имеют одинаковое прогностическое значение.

Размер небольшого единичного очага аденокарциномы, выявленного только в одном столбике, необходимо точно обозначить (например, <1 мм или <1%), так как это может служить показанием для проведения дополнительных прогностических мероприятий перед определением тактики лечения. Это связано с повышенным риском невыявления рака при патоморфологическом исследовании после радикальной простатэктомии. Биоптат ПЖ, не содержащий железистой ткани, может быть расценен как непригодный для диагностики, за исключением случаев стадирования рака.

### **ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОСТАТЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ (РПЭ)**

#### **ОБРАБОТКА ПРЕПАРАТА ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ**

Цель патоморфологического исследования препаратов после РПЭ — предоставление информации о патоморфологической стадии, степени распространения опухоли и состоянии хирургического края. Перед заливкой для патоморфологического исследования регистрируют вес и размеры образцов. Обычно рекомендуется заливать все материалы РПЭ для лучшего определения локализации, мультифокальности и гетерогенности опухоли.

Однако в целях экономии можно заливать часть материала с использованием стандартной методики, особенно при увеличенной ПЖ (>60 г). Наиболее целесообразный способ включает полную заливку задней (дорсальной) части ПЖ и заливку одного переднемедиального левого и правого сегментов. По сравнению с полной заливкой метод частичной заливки позволил в 98% случаев обнаружить РПЖ с индексом Глисона >7 и провести точное стадирование в 96% случаев.

После доставки в лабораторию весь удаленный препарат окрашивают, чтобы оценить состояние хирургического края. Материал фиксируют в забуференном формалине, лучше перед нарезанием образцов, так как при нарезании ткань деформируется. Для улучшения фиксации можно использовать введение формалина с помощью шприца с иглой 21G (0,8 мм), что обеспечивает более однородную фиксацию и лучшее изготовление срезов через 24 ч. После фиксации верхушку удаляют и нарезают (пара)сагиттальными или радиальными срезы; «бритвенный» метод не рекомендуется. Изготовление сагиттальных срезов шейки мочевого пузыря не является обязательным. Из остального удаленного препарата нарезают поперечные срезы толщиной 3–4 мм, перпендикулярно к задней поверхности. Полученные кусочки ткани можно заливать в застывающие среды и обрабатывать целыми блоками или после нарезания кубиками. Обработка целых блоков обеспечивает лучшую топографическую визуализацию карциномы и сокращает время патоморфологического исследования. Однако это более

длительная и дорогостоящая процедура, для которой необходимо специализированное оборудование и квалифицированный персонал. Хотя нарезание целых блоков может быть необходимым для научного исследования, в повседневной практике у этого метода больше недостатков, чем преимуществ.

#### **Рекомендации по обработке материала после проведения простатэктомии**

- Желательно осуществлять заливку всего материала либо традиционным способом (кубиками), либо целыми блоками.
- Перед нарезкой следует окрасить всю поверхность препарата, чтобы определить состояние хирургического края.
- Верхушку необходимо исследовать отдельно с помощью конического метода и сагиттальных или радиальных срезов.

#### **Заключение по исследованию материала радикальной простатэктомии**

Патоморфологическое заключение предоставляет важную информацию о прогностических параметрах, необходимых для определения тактики дальнейшего лечения (см. ниже). Учитывая сложность информации, предоставляемой по каждому образцу, при составлении заключения рекомендуется использовать сводную таблицу или контрольный список (см. ниже). Тем самым достигается более чёткое и полное изложение результатов патоморфологического исследования.

##### **Информация, указываемая в патоморфологическом заключении**

- Типирование [ $>95\%$  случаев РПЖ представлено типичными (ацинарными) аденокарциномами].
- Определение степени злокачественности в соответствии с суммой Глисона.
- (Под)стадирование и состояние хирургического края опухоли.
- При необходимости — локализация и степень распространения за пределы ПЖ, наличие инвазии в шейку мочевого пузыря, латеральное распространение за пределы ПЖ или инвазия в семенные пузырьки, локализация и размер положительного хирургического края.
- Можно представить дополнительную информацию о мультифокальности, диаметре основной опухоли и её зональном расположении (переходная, периферическая зона, передняя поверхность).

##### **Пример перечня параметров для оформления заключения по результатам исследования материала радикальной простатэктомии**

- Патоморфологический тип.
  - ◇ Тип карциномы, например обычная ацинарная, протоковая и т.п.
- Патоморфологическая степень.
  - ◇ Первичная (доминирующая) степень.
  - ◇ Вторичная степень.
  - ◇ Третичная степень (если применимо).
  - ◇ Общая сумма Глисона.
  - ◇ Примерный процент ткани с индексом Глисона 4 или 5 (факультативно).
- Количественное определение опухоли (факультативно).
  - ◇ Процент вовлечения ПЖ.
  - ◇ Размер основного узла опухоли (если определен), максимальный диаметр в мм.
- Патоморфологическое стадирование (pTNM).
  - ◇ Наличие прорастания за пределы ПЖ (очагового или диффузного).

- ⊗ Если присутствует, указать локализацию.
- ⊗ Наличие инвазии в семенные пузырьки.
- ◇ Если применимо, информация о регионарных ЛУ.
  - ⊗ Локализация.
  - ⊗ Количество удалённых ЛУ.
  - ⊗ Количество поражённых опухолью ЛУ.
- Хирургический край.
  - ◇ Наличие карциномы по краю резекции.
    - ⊗ Если присутствует, указать расположение и экстра- или интрапростатическую инвазию.
- Другое.
  - ◇ Если обнаружено, указать наличие инвазии сосудов.
  - ◇ Локализация (расположение, зона) основной опухоли (факультативно).
  - ◇ Перинеуральная инвазия (факультативно).
    - ⊗ Если присутствует, указать инвазию в пределах или за пределами ПЖ.

### **Сумма Глисона**

Оценка обычной аденокарциномы ПЖ по (модифицированной) шкале Глисона является самым надёжным прогностическим фактором клинических проявлений опухоли и её ответа на лечение. Таким образом, сумму Глисона включают в качестве одного из параметров в номограммы, оценивающие риск развития рецидива после простатэктомии.

### **Интерпретация суммы Глисона**

Сумма Глисона определяется путём сложения сумм 2-х доминантных (по объёму) участков по шкале Глисона. Если определяется только 1 доминирующий балл, он удваивается. Если участок занимает <5% объёма опухоли, его балл не учитывается в сумме Глисона (правило 5%). Кроме индекса Глисона необходимо указывать отдельно первичный и вторичный баллы [например, индекс Глисона 7 (4+3)]. При мультифокальном РПЖ рассчитывается общая сумма Глисона с обязательным указанием самой высокой оценки отдельного очага. Третичный балл по шкале Глисона 4 или 5, особенно если его участок превышает 5% объёма опухоли ПЖ, считается неблагоприятным прогностическим фактором развития биохимического рецидива. В дополнение к сумме Глисона следует указывать наличие третичного балла и примерный процент соответствующего участка по отношению к объёму опухоли.

### **Определение прорастания опухоли за пределы предстательной железы**

Для определения стадии РПЖ рекомендуется использовать систему стадирования TNM Международного союза по борьбе с раком (UICC). Патоморфологическое определение подстадии pT2 РПЖ является необязательным, так как она не коррелирует с клиническими проявлениями подстадии T2 и не имеет прогностической ценности.

Для обозначения наличия опухоли за пределами ПЖ рекомендуется использовать термин «экстрапростатическое прорастание». Экстрапростатическое прорастание определяют как карциному, проросшую в перипростатическую клетчатку или распространившуюся за пределы ПЖ, например в сосудисто-нервный пучок или на переднюю поверхность ПЖ. Инвазия в шейку мочевого пузыря также рассматривается как экстрапростатическое прорастание. Рекомендуется указывать не только локализацию, но и степень экстрапростатического прорастания, поскольку она

влияет на риск развития рецидива.

Не существует общепринятого международного определения терминов «очаговое», «неочаговое» и «обширное экстрапростатическое прорастание». Одни исследователи к очаговому относят экстрапростатическое прорастание в «нескольких железах» или прорастание опухоли менее, чем в 1 поле зрения, при большом увеличении микроскопа, тогда как другие измеряют глубину прорастания в мм. В настоящее время представляется клинически целесообразным определять размер экстрапростатического прорастания (например, менее или более 1 поля зрения при большом увеличении микроскопа или 1 мм).

Опухоль верхушки ПЖ, затрагивающая скелетные мышцы, не относится к экстрапростатическому распространению. В шейке мочевого пузыря следует различать микроскопическую инвазию тонких волокон гладкой мускулатуры и обширную инвазию стенки мочевого пузыря, поскольку первая не является независимым прогностическим фактором биохимического рецидива и должна рассматриваться, как экстрапростатическое прорастание (pT3a). Положительный хирургический край в области шейки мочевого пузыря должен обозначаться, как экстрапростатическое прорастание (pT3a) с положительным хирургическим краем, а не как стадия pT4. Стадия pT4 может быть выставлена только тогда, когда опухоль прорастает мышечный слой стенки мочевого пузыря, при этом данное состояние определяется урологом.

### **ОБЪЁМ ОПУХОЛИ**

Независимая прогностическая ценность объёма РПЖ в удалённом препарате не установлена. Тем не менее, пороговый объём РПЖ 0,5 мл продолжают использовать, как важный критерий дифференциации клинически значимых и незначимых опухолей. Усовершенствование рентгенографических методов исследования позволяет более точно определить объём опухоли до хирургического вмешательства. Таким образом, это может быть рекомендовано при определении наибольшего диаметра основного опухолевого узла или осуществлении приблизительной оценки процентного содержания опухолевой ткани в ПЖ.

### **СОСТОЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО КРАЯ**

Состояние хирургического края является независимым фактором риска биохимического рецидива. Край является положительным, если опухолевые клетки контактируют с окрашенным краем образца. Край является отрицательным, если опухолевые клетки располагаются очень близко к окрашенному краю или на неокрашенной поверхности ткани. Если на ткани имеются серьезные повреждения (обычно на верхушке), определить состояние хирургического края не всегда представляется возможным. Состояние хирургического края не зависит от стадии рака, а положительный край не свидетельствует о наличии экстрапростатического прорастания. Для подтверждения связи между размером положительного края и риском рецидива недостаточно научно обоснованных доказательств. Однако необходимо указывать мультифокальность и размер положительного края, например, линейный размер в миллиметрах или количество блоков с положительным краем.

### **ДРУГИЕ ФАКТОРЫ**

Согласно единому мнению представителей Американской коллегии патоморфологов, дополнительные потенциальные биомаркеры недостаточно

изучены, чтобы подтвердить прогностическую и клиническую ценность вне стандартов оказания медицинской помощи пациентам (категория III). К таким биомаркерам относят перинеуральную инвазию, нейроэндокринную дифференцировку, микрососудистую плотность, округлость ядер, структуру хроматина, другие кариометрические показатели, маркеры пролиферации, производные ПСА и другие факторы (онкогены, гены-супрессоры опухолей или гены апоптоза).

### **Стадирование**

Первичная оценка распространённости РПЖ обычно проводится с помощью ПРИ, оценки уровня ПСА, остеосцинтиграфии и дополнительно - в определённых ситуациях - КТ, МРТ или R-графии органов грудной клетки.

### **Определение стадии Т**

Первый этап – определение локального распространения опухоли, при котором наибольшее влияние на выбор лечения имеет дифференциация опухоли без прорастания (Т1–Т2) или с прорастанием за пределы капсулы ПЖ (Т3–Т4).

Более высокий уровень ПСА соответствует более тяжёлой стадии. Поскольку ПСА вырабатывается и доброкачественными, и злокачественными клетками ПЖ, нет прямой зависимости между концентрацией ПСА в сыворотке крови и клинической и патоморфологической стадиями опухоли. Использование комбинации показателей уровня ПСА сыворотки крови, суммы Глисона при биопсии и клинической стадии Т достоверно улучшает результаты при прогнозировании патоморфологической стадии, чем каждый из параметров в отдельности.

Наиболее распространённый метод визуализации ПЖ - ТРУЗИ. Однако при ТРУЗИ визуализируются только 60% опухолей, остальные не распознаются из-за своей изохогенности. Сочетание ПРИ и ТРУЗИ позволяет определить РПЖ в стадии Т3а более точно, чем каждый из этих методов в отдельности (УД: 3).

Трёхмерное ТРУЗИ (3D-ТРУЗИ) позволяет определить стадию опухоли достоверно лучше, чем 2D-технологии. Большая чувствительность при выявлении РПЖ была достигнута при использовании цветного Доплера и контрастных веществ.

Инвазия в семенные пузырьки является прогностическим фактором местного и отдалённого рецидивов. Пациенты с более высокой клинической стадией, чем Т2а и уровнем ПСА >10 нг/мл могут быть кандидатами для проведения биопсии семенных пузырьков.

При исследовании параметров пункционной биопсии ПЖ показано, что процент поражённой ткани – наиболее надёжный прогностический фактор положительного хирургического края, инвазии в семенные пузырьки и обнаружения опухоли, ограниченной пределами органа.

МРТ с эндоректальной катушкой позволяет более точно определить стадию опухоли благодаря тому, что дополняет клиническую картину более качественной пространственной визуализацией зональной анатомии ПЖ.

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) позволяет оценить метаболизм опухоли путем определения относительной концентрации цитрата, холина, креатинина и полиаминов.

ПЭТ нередко показывает заниженную стадию РПЖ и оказывает незначительное влияние на выбор лечения у пациентов с клинически локализованным РПЖ, особенно если рассматривается вопрос о проведении нервосберегающей операции (УД: 2b).

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ N**

Определение стадии N необходимо в том случае, если результаты непосредственно повлияют на выбор тактики лечения. Обычно это касается пациентов, которым планируется проводить радикальное лечение. Высокий уровень ПСА, РПЖ в стадии T2b–T3, низкодифференцированный РПЖ и перинеуральная инвазия свидетельствуют о более высоком риске метастазов в ЛУ. Использование КТ может быть оправдано у пациентов с очень высоким риском развития метастазов в ЛУ, так как в этой группе наблюдается высокая специфичность сканирования с положительным результатом (93–96%). Золотым стандартом определения стадии N является лимфаденэктомия открытым или лапароскопическим доступом. Первичное удаление сторожевого ЛУ, т.е. лимфоузла, который первым получает лимфатический отток из опухоли, проводится с целью уменьшения частоты осложнений, связанных с расширенной тазовой лимфодиссекцией, и является наиболее чувствительным методом диагностики поражения ЛУ (УД: 3) (см. разд. «Лечение: радикальная простатэктомия»).

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ M**

Поражение осевого скелета обнаруживается примерно у 85% пациентов, умерших от РПЖ. Наличие и распространенность метастазов в кости позволяют точно определить прогноз для отдельных пациентов. Повышенный уровень щелочной фосфатазы, специфической для костной ткани, может в 70% случаев указывать на наличие метастазов в кости.

Остеосцинтиграфия остается наиболее чувствительным методом диагностики костных метастазов, превосходя по эффективности клиническую оценку проявлений, R-графию костей, уровень щелочной фосфатазы и простатической кислой фосфатазы. В настоящее время оптимальными радиофармпрепаратами считаются дифосфонаты технеция - благодаря высокому коэффициенту соотношения его адсорбции костной и мягкими тканями.

Исследования показали, что ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-фторидом — высокочувствительный и специфический метод визуализации при диагностике костных метастазов.

Помимо костей, РПЖ может метастазировать в любой орган, но чаще всего он поражает отдаленные ЛУ, лёгкие, печень, головной мозг и кожу.

Оптимальными методами обследования являются клинический осмотр, R-графия органов грудной клетки, УЗИ, КТ и МРТ при условии, что симптомы указывают на возможное метастазирование в мягкие ткани.

Установлено, что уровень ПСА до начала лечения >100 нг/мл — единственный и самый важный диагностический критерий метастазирования со 100% прогностической ценностью. Результаты исследований показывают, что применение остеосцинтиграфии для определения стадии поражения представляется излишним для пациентов без клинических проявлений с высоко- или умеренно дифференцированным РПЖ (Сумма Глисона ≤ 7=3+4) при концентрации ПСА <20 нг/мл. Однако пациентам с низкодифференцированным и местнораспространенным РПЖ необходимо проводить остеосцинтиграфию независимо от уровня ПСА.

**Выводы и рекомендации**

- Выявление изменений простаты при проведении ПРИ или повышенный уровень ПСА могут указывать на РПЖ. Точное пороговое значение нормального уровня ПСА до сих пор не установлено, однако для молодых мужчин часто используют уровень <2–3 нг/мл.



- Диагноз РПЖ выставляется на основании патоморфологического (или цитологического) исследования.
- Несмотря на высокую специфичность в определении экстракапсулярного прорастания и инвазии в семенные пузырьки, использование ТРУЗИ ограничено его низкой чувствительностью и тенденцией к занижению стадии РПЖ. Даже с появлением цветного Доплера и контрастного усиления точность ТРУЗИ в определении стадии РПЖ остается недостаточной, и в значительной степени зависит от врача, выполняющего исследование. По сравнению с ПРИ, ТРУЗИ и КТ, МРТ демонстрирует более высокую точность диагностики РПЖ в 1 или 2 долях (Т2), экстрапростатического прорастания и инвазии в семенные пузырьки (Т3), в окружающие ткани (Т4).
- В настоящее время только удаление сторожевых ЛУ или расширенная ТЛД позволяют с высокой чувствительностью обнаружить метастазы в ЛУ при патоморфологическом исследовании.

Рекомендации	СР
<b>Диагностика РПЖ</b>	
Биопсия и другие методы стадирования проводятся только тогда, когда они могут повлиять на тактику лечения пациентов	С
В большинстве случаев при подозрении на РПЖ рекомендуется проведение биопсии под контролем ТРУЗИ	В
При первичной биопсии не рекомендуется забор ткани из переходной зоны из-за низкой частоты обнаружения опухоли	С
Проведение повторной биопсии оправдано в случаях с сохраняющимися показаниями (выявление патологии при ПРИ, повышенный уровень ПСА, подозрение на злокачественную опухоль при первичной биопсии в результате патоморфологического исследования)	В
Общих рекомендаций для проведения последующих (3 и более) биопсий нет; решение необходимо принимать индивидуально в каждом конкретном случае	С
Для эффективного обезболивания при биопсии ПЖ пациентам может быть предложено трансректальное перипростатическое введение местного анестетика	А
<b>Определение стадии РПЖ</b>	
Определение стадии (Т) локализованного РПЖ может быть основано на результатах МРТ. Дополнительную информацию получают по количеству и локализации положительных биоптатов, степени злокачественности опухоли и уровню ПСА в сыворотке крови	С
Не рекомендуется использовать ТРУЗИ для определения стадии локализованного РПЖ, поскольку у данного метода низкая чувствительность и тенденция к занижению стадии РПЖ	
Состояние ЛУ (стадия N) необходимо оценивать при планировании радикального лечения. У пациентов со стадией Т2 или меньше, уровнем ПСА <20 нг/мл и суммой Глисона <6 вероятность наличия метастазов в ЛУ не превышает 10 , поэтому им можно не проводить стадирование поражения ЛУ	В
С учетом ограниченных возможностей дооперационных методов визуализации при диагностике микрометастазов (<5 мм), единственным надежным методом стадирования при клинически локализованном РПЖ остается ТЛД	
Метастазы в кости (стадия М) наиболее эффективно диагностируются при проведении остеосцинтиграфии. Исследование можно не проводить пациентам без клинических проявлений со стороны костной системы с уровнем ПСА <20 нг/мл при высоко- или умеренно дифференцированном РПЖ	В
В сомнительных случаях целесообразно проводить ПЭТ/КТ с <sup>11</sup> С-холином, <sup>18</sup> F-фторидом или МРТ всего тела	С

### ЛЕЧЕНИЕ: ОТСРОЧЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ (ВЫЖИДАТЕЛЬНАЯ ТАКТИКА/АКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Существует большое различие между показателями заболеваемости и смертности от РПЖ. В США в 2007 году было выявлено 240,890 новых случаев и только 33,720 летальных исходов. Увеличивается частота локализованного

высокодифференцированного РПЖ небольшого размера за счёт ПСА-скрининга и проведения мультифокальной биопсии ПЖ. Эти данные подтверждают то, что большинство мужчин с локализованным РПЖ не нуждаются в проведении немедленного лечения. Чтобы уменьшить риск «избыточного» лечения в этой группе пациентов, рекомендуется использовать 2 консервативных подхода: выжидательную тактику и активное наблюдение.

### **ВЫЖИДАТЕЛЬНАЯ ТАКТИКА**

Термин «выжидательная тактика» известен как «отсроченное лечение» или «симптоматическое лечение». Появился до внедрения ПСА-скрининга (до 1990 г.) и подразумевает консервативное лечение РПЖ до развития местного или системного прогрессирования. После этого пациентам назначается паллиативное лечение с применением ТУР ПЖ или других манипуляций для устранения обструкции мочевых путей, а также гормональной терапии или ДЛТ для паллиативного лечения метастазов.

### **АКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

Термин «активное наблюдение» известен как «активный мониторинг», отражает консервативное лечение РПЖ. Термин принят в прошлом десятилетии и означает то, что нет необходимости в немедленном назначении лечения пациенту. За пациентом тщательно наблюдают и проводят лечение на заранее установленных этапах прогрессирования, определяемых такими параметрами, как короткое время удвоения ПСА и ухудшение патоморфологических результатов при повторной биопсии. Тактика лечения при этом направлена на полное излечение пациента.

### **ОТСРОЧЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (СТАДИИ T1–T2, Nx–N0, M0)**

#### **ВЫЖИДАТЕЛЬНАЯ ТАКТИКА**

Выжидательная тактика обусловлена тем, что РПЖ, как правило, медленно прогрессирует и нередко диагностируется у пожилых мужчин с высоким риском смерти от сопутствующих заболеваний. Такая тактика может быть выбрана при лечении пациентов с локализованным РПЖ и небольшой продолжительностью жизни или у пожилых мужчин с менее агрессивными опухолями. Степень злокачественности опухоли — важный фактор, при 3 степени злокачественности наблюдается очень низкая выживаемость. При 1 и 2 степени злокачественности отмечаются хорошие показатели 10-летней раково-специфической выживаемости (87%), причем для 2 степени характерно более быстрое прогрессирование, сопровождающееся появлением метастазов у 42% мужчин этой группы (табл. 6.4).

Таблица 6.4. Результаты отсроченного лечения локализованного рака предстательной железы в зависимости от степени злокачественности опухоли

Степень	Процент пациентов (95 — доверительный интервал), выживаемость через 5 и 10 лет	
	5 лет ( )	10 лет ( )
Раково-специфическая выживаемость		
Степень 1	98 (96–99)	87 (81–91)

Степень 2	97 (93–98)	87 (80–92)
Степень 3	67 (51–79)	34 (19–50)
Выживаемость без метастазов		
Степень 1	93 (90–95)	81 (75–86)
Степень 2	84 (79–89)	58 (49–66)
Степень 3	51 (36–64)	26 (13–41)

Влияние степени злокачественности на риск прогрессирования опухоли и смерти от РПЖ рассматривается в работе Albertsen и соавт., когда отсутствовал ПСА-скрининг. Авторы провели повторную оценку всех биоптатов, используя общепринятую шкалу Глисона, и установили очень высокий риск смерти от РПЖ при сумме Глисона 7–10, средний – при сумме 6 и низкий – при сумме 2–5 баллов (УД: 3) (табл. 6.5).

Таблица 6.5. 15-летний риск смерти от локализованного рака предстательной железы у пациентов в возрасте 55–74 лет в зависимости от суммы Глисона, определяемой при биопсии

Сумма Глисона	Риск смерти от рака* ( )	Раково-специфическая смертность** ( )
2–4	4–7	8
5	6–11	14
6	18–30	44
7	42–70	76
8–10	60–87	93

\*Показатели риска смерти от рака различаются в разных возрастных группах и отражают истинный риск в исследуемой популяции (с учетом фактической смертности по другим причинам).

\*\*Раково-специфическая смертность компенсирует различия в смертности по другим причинам и указывает исход в случае, если пациент прожил 15 лет.

### АКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Активное наблюдение было предложено с целью уменьшения процента случаев излишнего лечения пациентов с клинически локализованным РПЖ группы очень низкого риска прогрессирования без отказа от радикального лечения, как при выжидательной тактике. Был проведен ряд дополнительных исследований активного наблюдения при клинически локализованном РПЖ (табл. 6.6 и 6.7). Исследованиями подтверждено, что у отобранных по строгим показаниям пациентов с РПЖ группы очень низкого риска наблюдается очень медленное прогрессирование и низкая смертность от рака, и только ограниченному числу пациентов требуется отсроченное радикальное лечение.

Таблица 6.6. Клинические исследования по активному наблюдению пациентов с локализованным раком предстательной железы: критерии включения

	Число пациен- тов	Средний возраст	Критерии
Dall'Era (35)	321	64	СГ <3+3, ПСАd < 0,15 нг/мл, T1-T2a, <33 биоптатов+, <50 положительных столбиков
Van den Berg (36)	616	66	СГ <3+3, ПСА < 10 нг/мл, ПСАd <0,2 нг/мл, T1C-T2, < 2 биоптатов +
Van As (37)	326	67	СГ < 3+4, ПСА <15 нг/мл, T1-T2a, NONx, MOMX <T2a, <50 биоптатов +
Soloway (38)	230	64	СГ <6, ПСА <10 нг/мл, T1a-T2, <2 биоптатов+, <20 столбиков +
Klotz (34)	453	70	СГ <6, ПСА <10 нг/мл, (до 1999: СГ <3+4,

			ПСА<15 нг/мл) <3 биоптатов +, <50 опухоли в каждом столбике
Tosoain (39)	769	66	СГ <3+3, ПСАd <0,15 нг/мл, Т1, < 2 биоптатов +, <50 столбиков
Adamy (40)	238	64	СГ<3+3, ПСА <10 нг/мл, Т1-Т2а, < 3 биоптатов +, < 50 столбиков

Таблица 6.7. Клинические исследования по активному наблюдению пациентов с локализованным РПЖ: основные результаты

	Средняя продолжительность наблюдения (месяцы)	Прогрессирование		РПЗ ( ) Количество пациентов	Выживаемость ( )		
		Биопсия ( )	ПСА / ПСА ДТ		Общая	Раково-специфическая	Без признаков прогрессии
Dall'Era	47	35	5	8	97	100	54
Van den Berg	52	-	13	18	91	100	68
Van As	22	13	18	2	98	100	73
Soloway	32	10	-	-	100	100	86
Klotz	82	9	14	3	78.6	97.2	70
Tosoain	32	14	-	9	98	100	54
Adamy	22	13	14	11	-	-	-

Критерии для начала лечения после активного наблюдения определены менее чётко, однако для большинства групп использовались следующие:

- время удвоения ПСА с пороговым значением от 2 до 4 лет. Этот критерий ставится под сомнение из-за слабой связи между временем удвоения ПСА и степенью прогрессии опухоли при повторной биопсии;
- повышение суммы Глисона >7 при систематическом проведении последующих биопсий, проведенных с интервалом 1–4 года;
- беспокойство пациентов зачастую определяет необходимость лечения. Это является важным фактором и может наблюдаться у 10% пациентов. Недостаточно данных по отношению к активному наблюдению.

#### **ОТСРОЧЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (СТАДИИ Т3–Т4, Nх–N0, M0)**

Публикаций об отсроченном лечении местнораспространённого РПЖ недостаточно. Сравнение раннего и отсроченного лечения в ходе крупного рандомизированного исследования, проведенного под руководством Совета медицинских исследований, показало преимущество в выживаемости при ранней гормональной терапии, что согласуется с результатами описанного выше исследования Ландгрена и соавт. (УД: 1b). Также в сравнительном исследовании бикалутамида, 150 мг/сут, с плацебо-контролем показана более высокая выживаемость без признаков прогрессирования у пациентов с местнораспространённым РПЖ при раннем лечении (УД: 1b). Выжидательная тактика может быть целесообразной для отдельных пациентов с высоко- и умеренно дифференцированными опухолями в стадии Т3 и ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет (УД: 3).

**ОТСРОЧЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (СТАДИЯ М1)**

Существует очень мало сообщений по данному вопросу. Данную тактику следует выбирать только для пациентов без клинических проявлений, которые стремятся избежать осложнений терапии (УД: 2). Исследование MRC показало, что риск возникновения симптомов заболевания (патологические переломы, компрессия спинного мозга) и даже риск смерти от РПЖ гораздо выше при отсутствии гормональной терапии (УД: 1b). Если тактика отсроченного лечения предлагается пациенту с распространённым РПЖ, его необходимо тщательно наблюдать.

**Выводы и рекомендации по отсроченному лечению рака предстательной железы**

- В настоящее время клиническая стадия T1 выявляется в 40–50% новых случаев РПЖ. Растёт частота выявления локализованного высокодифференцированного РПЖ небольшого объёма, главным образом - за счёт ПСА-скрининга и проведения мультифокальной биопсии ПЖ.
- В исследовании SPCG-4 показано достоверное преимущество РПЭ перед выжидательной тактикой, хотя только у 5% исследуемых РПЖ был диагностирован при ПСА-скрининге (УД: 1b).
- За последние 20 лет наблюдается тенденция к увеличению суммы Глисона даже при исследовании микроскопических очагов РПЖ. Некоторые опухоли, которые ранее имели сумму Глисона 6 (3+3), сегодня могут иметь сумму 7 (3+4) и выше (УД: 3).
- Латентный период от выявления РПЖ при ПСА-скрининге до клинических проявлений составляет примерно 10 лет. Таким образом, раково-специфическая смертность от не выявленного при скрининге РПЖ при отсутствии лечения у пациентов с суммой Глисона 6, вероятно, не превышает 10% в течение 20 лет наблюдения (УД: 2a).
- Сравнение эффективности немедленной гормональной терапии и выжидательной тактики при локализованном РПЖ остаётся спорным вопросом и может быть связано с повышенными показателями смертности от бикалутамида (УД: 2a).

<b>Рекомендации в отношении отсроченного лечения у больных РПЖ</b>		<b>УД</b>
<b>Показания</b>		
<b>При предположительно локализованном РПЖ (Nx-N0, M0)</b>		
Стадия T1a: высоко- и умеренно дифференцированные опухоли. Молодым пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет рекомендуется проведение повторного анализа уровня ПСА, ТРУЗИ и биопсии ПЖ		2a
Стадия T1b–T2b: высоко- и умеренно дифференцированные опухоли. Для пациентов без клинических проявлений с ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет		2a
<b>Активное наблюдение</b>		
Критерии для включения в протокол активного наблюдения при минимальном риске прогрессирования опухоли: стадия cT1–2a, ПСА<10 нг/мл, сумма Глисона <6 (биопсия как минимум из 10 точек), <2 положительных столбиков, <50 опухолей в биоптате		2a
Отбор пациентов для активного наблюдения подтверждается результатами биопсии. Последующее наблюдение основано на проведении ПРИ, определении ПСА и повторных биопсиях. Оптимальные временные промежутки для последующего наблюдения до сих пор не определены (ежегодно или 1 раз в 2 года)		
Причиной назначения активного лечения может быть увеличение степени злокачественности опухоли при проведении повторных биопсий или желание пациентов		

ПСА-прогрессия остаётся спорным вопросом	
<b>Возможные варианты лечения</b>	
<b>При предположительно локализованном РПЖ (Nx-N0, M0)</b>	
Хорошо информированные пациенты с РПЖ в стадии T1b-T2b с высокодифференцированным РПЖ и ожидаемой продолжительностью жизни 10–15 лет	
Все пациенты, желающие избежать осложнений активного лечения	
Хорошо информированные пациенты с высоким уровнем ПСА, без клинических проявлений с неблагоприятным прогнозом	3
<b>При местнораспространённом РПЖ (стадия T3-T4)</b>	
Пациенты без клинических проявлений с высоко- и умеренно дифференцированным РПЖ и небольшой ожидаемой продолжительностью жизни	3
ПСА <50 нг/мл и время удвоения ПСА >12 месяцев	1
<b>При метастатическом РПЖ (M1)</b>	
В редких случаях при бессимптомном течении и без возможности тщательного наблюдения	4

### ЛЕЧЕНИЕ: РАДИКАЛЬНАЯ ПРОСТАТЭКТОМИЯ

Хирургическое лечение РПЖ заключается в проведении радикальной простатэктомии (РПЭ), при которой удаляется ПЖ с семенными пузырьками и парапростатической клетчаткой в объёме, достаточном для получения отрицательного хирургического края. Часто эта операция сопровождается двусторонней ТЛД. У мужчин с локализованным РПЖ и ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет цель РПЭ независимо от доступа — удаление опухоли с сохранением механизма удержания мочи и, если это возможно, эректильной функции. Для РПЭ не существует возрастных ограничений, пациенту не следует отказываться в операции, основываясь только на его возрасте.

В настоящее время радикальная простатэктомия является единственным методом лечения локализованного РПЖ, достоверно улучшающим общую и раково-специфическую выживаемость по сравнению с консервативной терапией (подтверждено в проспективном рандомизированном исследовании Bill-Axelsson A. et al. N Engl J Med 2011; 364:1708).

#### Локализованный рак предстательной железы низкого риска: стадия cT1-T2a, сумма Глисона 2–6, уровень ПСА <10 нг/мл

Необходимо информировать пациентов с локализованным РПЖ низкого риска о результатах исследований SPCG-4 и PIVOT, продемонстрировавших противоречивые результаты.

#### РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СТАДИИ T1a-T1b

Стадия РПЖ T1a определяется как случайно выявленный при гистологическом исследовании рак, который занимает не более 5% от объема резецированной ткани - при ТУР ПЖ или открытой простатэктомии (аденомэктомии) по поводу ДГПЖ. Стадия T1b устанавливается, если рак занимает >5% ткани. В недавнем анализе развития РПЖ в стадии T1a/b показано:

- единственным значимым прогностическим фактором наличия резидуальной опухоли при РПЭ был уровень ПСА, определённый до и после операции по поводу ДГПЖ, а также сумма Глисона при операции по поводу ДГПЖ;
- единственными независимыми прогностическими факторами биохимического рецидива после РПЭ были уровень ПСА и сумма Глисона, определённые после операции по поводу ДГПЖ;
- клиническая стадия (cT1a или cT1b) теряет свою значимость в прогнозировании вышеперечисленных результатов.

**РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СТАДИИ T1c и T2a**

Опухоли, не определяемые клинически, но выявленные с помощью пункционной биопсии, выполненной в связи с повышенным уровнем ПСА (сT1c), являются наиболее часто встречающимся видом РПЖ. В большинстве публикаций подчёркивается, что опухоли стадии сT1c в большинстве своем клинически значимые, их нельзя оставлять без лечения, потому что в 30% случаев при патоморфологическом исследовании диагностируется местнораспространённый РПЖ. Как правило, РПЭ показана пациентам с опухолями стадии T1c, при этом необходимо помнить, что у большинства из них будет выявлен клинически значимый рак. РПЭ необходимо предлагать пациентам со стадией T2a и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет, так как в 35–55% случаев наблюдается прогрессия рака после 5 лет при отсутствии лечения. Пациентам с локализованным РПЖ низкого риска нет необходимости выполнять расширенную ТЛД, так как риск развития поражения опухолью ЛУ не превышает 5%.

**Локализованный рак предстательной железы промежуточного риска: стадия сT2в–T2c или сумма Глисона 7, или ПСА 10–20 нг/мл**

РПЭ — один из рекомендованных стандартных методов лечения РПЖ промежуточного риска при ожидаемой продолжительности жизни пациента >10 лет. Прогноз хороший, если по результатам патоморфологического исследования опухоль не выходит за пределы ПЖ. Пациентам с локализованным РПЖ промежуточного риска необходимо выполнять расширенную ТЛД, если установленный (по номограмме) риск поражения опухолью ЛУ превышает 5%. Не рекомендуется выполнять ограниченную ТЛД, потому что с её помощью выявляется <50% поражённых ЛУ.

**Локализованный рак предстательной железы высокого риска: стадия сT3a или сумма Глисона 8–10, или ПСА >20 нг/мл**

У пациентов с РПЖ высокого риска повышен риск прогрессии ПСА после радикальной простатэктомии; они часто нуждаются в проведении адъювантной терапии и имеют повышенный риск развития метастазов и смерти от РПЖ. Не достигнуто консенсуса по оптимальному лечению пациентов с РПЖ высокого риска.

**Местнораспространённый рак предстательной железы: стадия сT3a**

Стадия РПЖ T3a устанавливается при прорастании опухоли за капсулу ПЖ. Хирургическое лечение РПЖ в стадии T3 ранее не считалось стандартным видом терапии, главным образом из-за того, что у таких пациентов повышен риск положительного хирургического края, поражения ЛУ и/или отдалённого рецидива. В последние годы появляется все больше данных в поддержку хирургического лечения рака простаты в стадии T3.

**Рак предстательной железы высокой степени злокачественности: сумма Глисона 8–10**

Пациенты с РПЖ высокой степени злокачественности, который при патоморфологическом исследовании ограничен пределами органа, имеют благоприятный прогноз после РПЭ.

**Рак предстательной железы с уровнем ПСА >20 нг/мл**

Данные указывают на эффективность «агрессивного» лечения в виде

проведения РПЭ на начальном этапе.

Во всех случаях РПЖ высокого риска необходимо выполнять расширенную ТЛД, так как установленный риск поражения опухолью ЛУ составляет 15–40%. Не рекомендуется выполнять ограниченную ТЛД, потому что с её помощью выявляется менее половины пораженных ЛУ.

#### **НЕМЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА: СТАДИЯ cT3в–T4 N0 или ЛЮБАЯ СТАДИЯ T, N1**

##### **Стадия cT3в–T4 N0**

Пациенты с РПЖ очень высокого риска при отсутствии лечения имеют значительный риск прогрессирования и смерти от рака. Лечение пациентов данной группы имеет 2 особенности. Необходимо местное лечение и терапия микрометастазов, которые могут присутствовать, но не выявляются до прогрессирования рака. Оптимальный подход к лечению часто включает несколько методов.

##### **Любая стадия T, N1**

Комбинация РПЭ и ранней адъювантной ГТ при РПЖ стадии pN+ позволяет достичь показателя 10-летней раково-специфической выживаемости в 80% случаев. Данные подтверждают, что РПЭ может увеличить выживаемость, поэтому невыполнение РПЭ при обнаружении стадии N+ не оправдано.

#### **Показания и объём выполнения расширенной ТЛД**

У пациентов с уровнем ПСА <10 нг/мл и суммой Глисона >7 частота опухолевого поражения ЛУ составляет ≈ 25%. Удаление большего числа ЛУ позволяет провести более точное стадирование. В наиболее крупном исследовании было показано, что взятое в качестве порога значение <2 и >2 поражённых ЛУ является независимым прогностическим фактором раково-специфической выживаемости.

- Расширенная ТЛД может быть методом лечения пациентов с РПЖ промежуточного риска (если прогнозируемый по номограмме риск поражения ЛУ составляет >5%) и у всех пациентов с РПЖ высокого риска.
- Расширенная ТЛД повышает точность стадирования и влияет на тактику лечения в отношении адъювантной терапии. Число удаленных ЛУ коррелирует со временем до прогрессирования.
- Необходимо соотносить риск осложнений, связанных с операцией, и терапевтическую пользу, решения нужно принимать индивидуально в каждом случае.

#### **Осложнения и функциональные результаты**

Летальность составляет 0–1,5%; развитие свищей мочеполовых свищей – 1,2–4%; недержание мочи сохраняется более 1 года в 7,7% случаев. У многих пациентов может отмечаться эректильная дисфункция, но при ранних стадиях РПЖ возможно применять нервосберегающую операцию. У пациентов, которым проводят нервосберегающую РПЭ, более высокий риск развития местного рецидива, поэтому их необходимо тщательно отбирать.

#### **Выводы и рекомендации по радикальной простатэктомии**

Рекомендации	УД
Проведение неoadъювантной ГТ перед РПЭ не дает достоверного преимущества в показателе общей выживаемости по сравнению с проведением одной только РПЭ	
Проведение неoadъювантной ГТ перед РПЭ не дает достоверного преимущества в показателе безрецидивной выживаемости по сравнению с проведением одной только	



РПЭ	
Проведение неоадьювантной ГТ перед РПЭ достоверно улучшает патоморфологические показатели, такие как частота локализованного РПЖ, снижение стадии по данным патоморфологического исследования, положительный хирургический край и частота поражения лимфатических узлов	
Адьювантная ГТ после РПЭ не дает преимуществ в показателе 10-летней выживаемости	
Адьювантная ГТ после РПЭ: общая оценка эффективности по показателю безрецидивной выживаемости достоверно выше ( $P < 0,00001$ ) в пользу ГТ	
<b>Абсолютные показания к радикальной простатэктомии</b>	
Пациенты с локализованным РПЖ низкого и промежуточного риска (стадия сT1a-T2b, СГ 2-7 и ПСА < 20 нг/мл) и ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет.	1b
<b>Относительные показания к радикальной простатэктомии</b>	
Пациенты с РПЖ стадии T1a и ожидаемой продолжительностью жизни >15 лет или сумма Глисона равна 7	3
Отдельные пациенты с локализованным РПЖ небольшого объема высокого риска (стадия сT3a или СГ 8-10, или ПСА > 20 нг/мл)	3
Тщательно отобранные пациенты с РПЖ очень высокого риска (стадия сT3b-T4 N0 или любая стадия T N1) при комбинированном лечении	3
У пациентов с РПЖ стадии T1-T2 не рекомендуется проводить короткие (3 мес.) или длительные (9 мес.) курсы неоадьювантной терапии аналогами гонадотропин-рилизинг гормона	1a
У пациентов с нормальной эректильной функцией до операции и низким риском экстракапсулярного прорастания можно проводить нервосберегающую РПЭ (стадия T1c-2c, СГ < 7, ПСА < 10 нг/мл или на основании таблиц/номограмм Партина)	3
У пациентов с РПЖ стадии T2a-T3a возможным вариантом лечения является односторонняя нервосберегающая РПЭ	4

### ЛЕЧЕНИЕ: РАДИКАЛЬНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) является радикальным методом лечения РПЖ, альтернативным проведению РПЭ. «Золотым стандартом» лучевой терапии в настоящее время является облучение с модуляцией интенсивности (IMRT) и / или с визуализацией изображения (IGRT). Во всех центрах, которые на данный момент не могут предложить пациентам эти виды лучевой терапии, должен быть разработан план по введению их в повседневную практику для радикального лечения РПЖ.

#### ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

##### УВЕЛИЧЕНИЕ ДОЗЫ ЛУЧЕВОЙ НАГРУЗКИ

Несколько рандомизированных исследований показали, что увеличение дозы (в диапазоне 76–80 Гр) оказывает достоверное влияние на показатели 5-летней выживаемости без развития биохимического рецидива. По мнению экспертов, в ежедневной практике рекомендуется проводить ДЛТ с минимальной дозой >74 Гр + ГТ.

#### НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ИЛИ АДЬЮВАНТНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

##### Комбинированная ЛТ с эскалацией дозы и антиандрогенная терапия

При проведении многофакторного анализа было установлено, что увеличение дозы >81 Гр ( $P = 0,027$ ) и проведение антиандрогенной терапии ( $P = 0.052$ ) являются достоверными прогностическими факторами для показателя выживаемости без отдалённых метастазов, однако ни один из этих параметров не оказывал влияния на показатели смертности от РПЖ или общей выживаемости.

##### Предлагаемые варианты ДЛТ для лечения локализованного рака предстательной железы

*РПЖ с низким риском прогрессирования*

ДЛТ с модуляцией интенсивности с эскалацией дозы и без проведения антиандрогенной терапии является альтернативой брахитерапии (см. ниже).

#### *РПЖ со средним риском прогрессирования*

Пациентам, которые подходят для проведения ААТ (антиандрогенная терапия), выполняется МРТ с визуализацией и ААТ коротким курсом (4–6 мес). Пациентам, которым невозможно провести ААТ (из-за наличия сопутствующих заболеваний) или из-за отказа от данного вида лечения (для сохранения репродуктивного здоровья), рекомендуется проводить МРТ с визуализацией с эскалацией дозы (80 Гр) или комбинацию МРТ с визуализацией и брахитерапию.

### **Роль ДЛТ при раке предстательной железы T3–4 N0M0**

По результатам 3-х исследований установлено, что ДЛТ является эффективным методом лечения, а комбинация ДЛТ и ААТ дает значительно лучший эффект, чем проведение одной только ААТ.

### **Преимущества облучения лимфатических узлов при раке предстательной железы**

#### **Профилактическое облучение тазовых лимфатических узлов при локализованном раке предстательной железы высокого риска**

Результаты рандомизированных исследований не смогли доказать пользу профилактического облучения (46–50 Гр) тазовых ЛУ у пациентов с высоким риском метастазирования РПЖ. ТЛД может быть необходимой для улучшения отбора пациентов, которым необходимо выполнение ДЛТ на область тазовых ЛУ. Нет необходимости в проведении облучения органов таза у пациентов со стадией pN0, но есть у пациентов со стадией pN1 при одновременном назначении длительного курса ААТ.

#### **Рак предстательной железы очень высокого риска: cN1 или pN1, M0**

Пациенты в возрасте <80 лет с поражением тазовых ЛУ, расположенных ниже подвздошных регионарных ЛУ, с общим состоянием здоровья по шкале ВОЗ 0–1 и без тяжёлых сопутствующих заболеваний могут быть кандидатами для проведения ДЛТ в сочетании с ранней длительной ГТ. Результаты многофакторного анализа показали, что данная комбинация оказывает достоверно значимое влияние на показатели общей выживаемости, частоту рецидивов, метастазирования и биохимические параметры.

### **Трансперинеальная брахитерапия**

Трансперинеальная брахитерапия — это сравнительно безопасный и эффективный метод лечения РПЖ. Достигнут консенсус по следующим критериям отбора пациентов для брахитерапии:

- стадия cT1b–T2a N0, M0;
- Сумма Глисона ≤6 при биопсии из достаточного числа точек;
- уровень ПСА до лечения <10 нг/мл;
- <50% положительных столбиков при биопсии;
- объем ПЖ <50 см<sup>3</sup>;
- сумма баллов по шкале IPSS <12.

Пациенты с РПЖ низкого риска лучше всего подходят для проведения низкодозной брахитерапии.

Рекомендации	УД	СР
3D-конформная ЛТ с или без ЛТ с модуляцией интенсивности рекомендуется даже у молодых пациентов с локализованным РПЖ стадии T1c–T2c N0 M0, которые отказались от хирургического лечения	1b	B

Для пациентов с высоким риском рекомендовано проведение долгосрочной ААТ до или во время ДЛТ, так как это улучшает показатели общей выживаемости	2a	B
Пациентам с местнораспространённым РПЖ (Т3–4, N0 M0), которым достаточно проведения ДЛТ, рекомендуется проводить лечение по схеме ДЛТ + долгосрочная ААТ, а использование одной только ААТ считается нецелесообразным	1b	A
Трансперинеальная интерстициальная брахитерапия с установкой постоянных имплантов может быть альтернативным методом лечения для пациентов с РПЖ стадии сT1–T2a, суммой Глисона < 7 (или 3 + 4), ПСА <10 нг/мл, объёмом ПЖ <50 мл, без предыдущей ТУР ПЖ и с низким показателем по шкале IPSS	2a	B
Проведение ранней послеоперационной ДЛТ после РПЭ может улучшить биохимические показатели и показатель выживаемости без клинического рецидива у пациентов с патоморфологической стадией Т3N0M0; при этом наибольший эффект достигается у пациентов с положительным хирургическим краем	1b	A
У пациентов с патоморфологической стадией опухоли Т2–3 N0 M0 «спасительная» ДЛТ показана в случае сохраняющегося повышенного уровня ПСА или биохимического рецидива, но до повышения уровня ПСА до 0,5 нг/мл	3	B
Комбинация сопутствующей и адъювантной ГТ общей продолжительностью 3 года с ДЛТ улучшает показатели общей выживаемости у пациентов с местнораспространённым РПЖ стадии Т3–4 N0M0 и общим состоянием по шкале ВОЗ 0–2	1b	A
Короткий курс ГТ до и во время проведения ДЛТ может благоприятно влиять на показатель общей выживаемости у пациентов с местнораспространённым РПЖ стадии Т2с–Т3N0–X и суммой Глисона 2–6	1b	A
У пациентов с РПЖ группы очень высокого риска стадии с–pN1M0 без тяжёлых сопутствующих заболеваний проведение ДЛТ на область таза и длительный курс ранней адъювантной ГТ улучшают биохимические показатели, показатели общей выживаемости, частоты рецидивов, метастазирования	2b	B

### **ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ: ОБОСНОВАНИЕ И ДОСТУПНЫЕ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ПРЕПАРАТЫ**

В 1941 г. Huggins и Hodges показали эффективность хирургической кастрации и терапии эстрогенами при прогрессировании метастатического РПЖ. В последнее время наблюдается тенденция (зачастую неоправданная) к более широкому использованию гормональной терапии у молодых мужчин с более ранними стадиями РПЖ без метастазов или рецидивом после радикального лечения в качестве первичной монотерапии или части комплексного лечения. Даже если ГТ позволяет эффективно устранять симптомы метастатического РПЖ, до настоящего времени не получено убедительных данных о том, что она увеличивает продолжительность жизни.

#### **ОСНОВЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Клетки ПЖ находятся под влиянием андрогенов, которые стимулируют их рост, функционирование и пролиферацию. Тестостерон, хотя и не считается канцерогенным, играет существенную роль в регулировании механизмов роста и развития опухолевых клеток. Основным органом, продуцирующим большую часть андрогенов, являются яички, и только 5–10% андрогенов (андростендион, дигидроэпиандростерон и дигидроэпиандростерона сульфат) синтезируются надпочечниками. Секреция тестостерона регулируется гипоталамо-гипофизарно-гонадной системой. Отсутствие андрогенной стимуляции клеток ПЖ приводит к их апоптозу (запрограммированной клеточной гибели). Любое лечение, приводящее к подавлению активности андрогенов, называется антиандрогенной терапией (ААТ).

#### **РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

Андрогенной депривации можно достичь подавлением секреции андрогенов яичками путем хирургической или медикаментозной кастрации или ингибированием действия циркулирующих андрогенов на уровне их рецепторов в клетках ПЖ, используя конкурентные соединения — антиандрогены. Кроме того, эти 2 метода андрогенной депривации могут быть объединены для достижения максимальной (или тотальной) андрогенной блокады (МАБ).

### **ТЕРАПИЯ, НАПРАВЛЕННАЯ НА СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ ТЕСТОСТЕРОНА (КАСТРАЦИЯ)**

#### **КАСТРАЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ**

Хирургическая кастрация до сих пор считается «золотым стандартом» ААТ, в сравнении с которой оценивается эффективность всех остальных методов. Стандарт для кастрационного уровня <50 нг/дл. Многие авторы предлагают уровень <20 нг/дл (0,1 нмоль/л).

#### **ДВУСТОРОННЯЯ ОРХИДЭКТОМИЯ**

Двусторонняя орхидэктомия, тотальная или субкапсулярная (с сохранением белочной оболочки и придатка яичка) — простая хирургическая операция, практически не имеющая осложнений. Главный недостаток — отрицательное психологическое воздействие на пациента. Хирургическая кастрация необратима и не позволяет проводить интермиттирующее лечение.

#### **ЭСТРОГЕНЫ**

У эстрогенов существует несколько механизмов действия:

- снижение секреции ЛГРГ по механизму отрицательной обратной связи;
- инактивация андрогенов;
- прямое подавление функции клеток Лейдига;
- прямое цитотоксическое действие на клетки эпителия ПЖ (только в исследованиях *in vitro*).

#### **Возобновление интереса к эстрогенам.**

Три основные причины возобновления интереса к использованию эстрогенов для лечения РПЖ: эстрогены не вызывают снижения минеральной плотности костной ткани и нарушения когнитивной функции; показатель снижения уровня ПСА составляет 86%; обнаружен новый эстрогеновый рецептор, играющий важную роль в онкогенезе РПЖ.

Диэтилстильбэстрол — наиболее часто применяемый эстроген при лечении РПЖ (3 мг/сут *per os*). Для предотвращения развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые являются основным недостатком терапии эстрогенами, применяются 2 основные стратегии:

- парентеральное введение — избегается эффект первого прохождения препарата через печень;
- одновременное использование препаратов, обладающих кардиопротективным действием.

#### **АГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПИНА РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА (ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА — ЛГРГ)**

Эти препараты являются синтетическими аналогами ЛГРГ и в основном используются в виде депо, вводимых 1 раз в 1, 3, 6 или 12 месяцев. Агонисты ЛГРГ вызывают кратковременное повышение синтеза тестостерона, которое

начинается через 2–3 дня после первой инъекции и продолжается в течение 1 нед. от начала терапии.

### **ДОСТИЖЕНИЕ КАСТРАЦИОННОГО УРОВНЯ**

Уровень тестостерона снижается до кастрационного обычно в течение 2–4 нед. В недавно проведенном мета-анализе, в котором сравнивалась ААТ с использованием одного препарата при распространенном РПЖ, показано, что эффективность агонистов ЛГРГ сравнима с орхидэктомией или терапией ДЭС (УД: 1a).

### **ЭФФЕКТ «ВСПЫШКИ»**

В настоящее время агонисты ЛГРГ являются стандартом ГТ у больных РПЖ. Эффект «вспышки» проявляется появлением / усилением боли в костях, ухудшением (затруднением) мочеиспускания, обструктивной почечной недостаточностью, компрессией спинного мозга и в ряде случаев - летальными осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванными гиперкоагуляцией крови. Приём антиандрогенов рекомендуют начинать в тот же день, когда вводится аналог ЛГРГ и продолжать в течение ≈2-х недель.

### **АНТАГОНИСТЫ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА**

В отличие от агонистов ЛГРГ, антагонисты конкурентно связываются с ЛГРГ рецепторами в гипофизе; при этом не возникает эффекта «вспышки». Многие антагонисты ЛГРГ прошлого поколения вызвали развитие тяжелых гистамин-опосредованных побочных эффектов. До недавнего времени не существовало депо-форм этих препаратов.

### **АБАРЕЛИКС**

Федеральная служба по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарств США недавно одобрила клиническое применение абареликса, но только при РПЖ с метастазами и РПЖ с клиническими проявлениями, когда нет других вариантов лечения.

### **ДЕГАРЕЛИКС**

Дегареликс — наиболее изученный антагонист ЛГРГ для подкожного введения 1 раз в месяц.

Основываясь на результатах крупного рандомизированного исследования (n = 610), стандартная доза дегареликса должна составлять 240 мг в первый месяц с последующим применением инъекций по 80 мг ежемесячно. Основным специфическим побочным эффектом дегареликса была боль в зоне инъекции (средней или легкой степени), выявленная у 40% пациентов преимущественно после первого введения.

### **АНТИАНДРОГЕНЫ**

Эти пероральные препараты классифицируются в зависимости от своей химической структуры на:

- стероидные — ципротерона ацетат (ЦПА), мегестрола ацетат и медроксипрогестерона ацетат;

- нестероидные или чистые — нилутамид, флутамид и бикалутамид. Нестероидные антиандрогены не снижают уровень тестостерона, который остается на нормальном или даже немного повышенном уровне.

### **СТЕРОИДНЫЕ АНТИАНДРОГЕНЫ**

Эти препараты — синтетические производные гидроксипрогестерона. Поскольку стероидные антиандрогены вызывают снижение уровня тестостерона, основные фармакологические побочные эффекты заключаются в потере либидо и эректильной дисфункции.

#### **Ципротерона ацетат (ЦПА)**

Хотя ЦПА имеет относительно длительный период полувыведения (31–41 ч), он обычно назначается в режиме 2- или 3-кратного приёма по 100 мг. Данные единственного исследования по сравнению антиандрогенов в режиме монотерапии были недавно опубликованы EORTC. Сравнивая ЦПА с флутамидом при лечении метастатического РПЖ, при среднем периоде наблюдения 8,6 года не было показано различий в раково-специфической или общей выживаемости, хотя исследованию не хватило статистической достоверности (УД: 1b).

#### **Мегестрола ацетат и медроксипрогестерона ацетат**

Низкая эффективность препаратов не позволяет рекомендовать их для 1-й или 2-й линии гормональной терапии.

### **НЕСТЕРОИДНЫЕ АНТИАНДРОГЕНЫ**

В связи с более высоким качеством жизни пациентов и комплаентностью по сравнению с кастрацией нестероидные антиандрогены могут применяться в режиме монотерапии. Они не подавляют секрецию тестостерона, поэтому при лечении данными препаратами сохраняется либидо, общее физическое самочувствие и минеральная плотность костной ткани. Все 3 препарата из этой группы оказывают гепатотоксическое действие, поэтому необходимо регулярно контролировать уровень ферментов печени.

#### **Нилутамид**

Нилутамид не одобрен для применения в режиме монотерапии. К побочным эффектам препарата относятся расстройства зрения (замедленная адаптация к темноте), непереносимость алкоголя, тошнота, гепатотоксичность и интерстициальная пневмония.

#### **Флутамид**

Период полувыведения активных метаболитов флутамида составляет 5–6 ч, поэтому его необходимо назначать 3 раза в сутки. Рекомендуемая суточная доза составляет 750 мг. К нефармакологическим побочным эффектам флутамида относятся диарея и гепатотоксичность (в редких случаях - фатальная).

#### **Бикалутамид**

Разрешенная для использования доза препарата по схеме МАБ составляет 50 мг/сут. и 150 мг/сут. для монотерапии. К нефармакологическим побочным эффектам относятся гинекомастия (70%) и болезненность в области грудных желёз (68%). Для их профилактики можно применять антиэстрогены и профилактическую ЛТ, для лечения - мастэктомию или ЛТ. Бикалутамид не приводит к снижению минеральной плотности костей.

## **РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С НАЛИЧИЕМ МЕТАСТАЗОВ: ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**

### **ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ**

Популяция пациентов со стадией M1 гетерогенна (табл. 6.8). Согласно опубликованной обновленной более точной классификации, пациенты подразделяются на 3 группы в зависимости от среднего значения показателя выживаемости — 54, 30 и 21 мес. соответственно.

Таблица 6.8. Прогностические факторы в гетерогенной популяции пациентов со стадией M1 рака предстательной железы

Прогностические факторы	Хороший прогноз		Промежуточный прогноз		Плохой прогноз
	Х				
Метастазы в кости осевого скелета и/или ЛУ	Х				
Висцеральные метастазы или поражение плоских костей		Х	Х	Х	Х
Общее состояние по шкале ВОЗ <1		Х	Х		
Общее состояние по шкале ВОЗ >1				Х	Х
Сумма Глисона <8		Х			
Сумма Глисона >8			Х		
ПСА < 65 нг/мл				Х	
ПСА > 65 нг/мл					Х

### ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

Первичная антиандрогенная терапия с использованием аналогов ЛГРГ или антагонистов ЛГРГ является стандартом лечения. Орхидэктомия остаётся одним из вариантов лечения, если пациент даёт согласие на проведение данной процедуры.

#### Предупреждение эффекта вспышки

Одновременный приём антиандрогенов с аналогами ЛГРГ используется для предотвращения эффекта «вспышки» тестостерона. Было высказано предположение, что приём антиандрогенов одновременно с аналогами ЛГРГ может быть достаточным для предотвращения эффекта «вспышки», а приём антиандрогенов за несколько дней до начала лечения аналогами ЛГРГ необязателен.

### КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

#### МАКСИМАЛЬНАЯ АНДРОГЕННАЯ БЛОКАДА (МАБ)

Действие андрогенов надпочечников можно блокировать добавлением антиандрогенов к хирургической или фармакологической кастрации: такая стратегия называется максимальной (полной или тотальной) андрогенной блокадой (МАБ). Согласно результатам последних систематических обзоров и мета-анализов, при периоде наблюдения 5 лет МАБ обеспечивает небольшое преимущество в показателе выживаемости (<5%) по сравнению с монотерапией (УД: 1а). МАБ вызывает более тяжёлые побочные эффекты со стороны ЖКТ, глаз и системы крови.

#### МОНОТЕРАПИЯ НЕСТЕРОИДНЫМИ АНТИАНДРОГЕНАМИ (НСАА)

##### Нилутамид

Нет исследований по определению сравнительной эффективности монотерапии нилутамидом с кастрацией или приёмом других антиандрогенов. Нилутамид не разрешён к применению в качестве монотерапии.

**Флутамид**

В опубликованном РКИ не подтвердились достоверные различия в общей выживаемости у пациентов со стадией M1b и уровнем ПСА <100 нг/мл при монотерапии флутамидом по сравнению с кастрацией. При более высоком уровне ПСА эффективность флутамида была ниже.

**Бикалутамид**

Высокие дозы бикалутамида стали применять как альтернативу кастрации у отобранных по строгим показаниям и информированных пациентов с РПЖ стадии M1 с низким уровнем ПСА. Ожидаемое преимущество бикалутамида в показателе качества жизни перед кастрацией остается неподтвержденным.

**ИНТЕРМИТТИРУЮЩАЯ И НЕПРЕРЫВНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**

Интермиттирующая андрогенная блокада (ИАБ) позволяет отсрочить появление андроген-независимого клона клеток. Другие возможные преимущества ИАБ включают сохранение качества жизни в периоды между циклами терапии и снижение стоимости лечения.

В настоящее время ИАБ широко предлагается пациентам с РПЖ в различных клинических ситуациях, и её больше не следует рассматривать, как экспериментальный метод терапии (УД: 2).

**РАННЯЯ И ОТСРОЧЕННАЯ АНТИАНДРОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ**

В недавно опубликованных рекомендациях ASCO по начальной ГТ у пациентов с андрогенозависимым метастатическим рецидивирующим или прогрессирующим РПЖ, сделанных на основании систематического обзора литературных данных, авторы пришли к заключению, что в настоящее время не может быть сделано рекомендаций относительно времени начала ГТ при распространённом РПЖ с отсутствием симптомов заболевания. Если показатель выживаемости является приоритетной целью, то активное клиническое наблюдение может быть приемлемым вариантом для хорошо информированных пациентов с бессимптомным течением метастатического РПЖ.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (ТАБЛ. 6.9)**

Таблица 6.9. Показания к проведению гормональной терапии у пациентов с метастатическим раком предстательной железы

Показания для кастрации	Преимущества	УД
Стадия M1, наличие симптомов заболевания	Снижение симптомов и риска возможных серьёзных осложнений распространённого рака (компрессия спинного мозга, патологические переломы, обструкция мочеточников, висцеральные метастазы)	1b
	Даже без РКИ этот метод лечения является стандартным и должен применяться и рассматриваться как метод с уровнем доказательности 1	1
Стадия M1, без симптомов заболевания	Ранняя кастрация замедляет прогрессирование симптомов и предотвращает серьёзные осложнения, связанные с прогрессией РПЖ	1b
	Для хорошо информированных пациентов приемлемым вариантом может быть протокол активного клинического наблюдения, если основной целью является выживаемость	3
<b>Антиандрогены</b>		
Короткий курс	Снижение риска возникновения эффекта «вспышки» у пациентов с метастатическим РПЖ, которые получают аналоги ЛГРГ	1b
	Необходимо начать лечение одновременно, т.е. в день первого приёма аналога ЛГРГ, или осу-	4



	щевлять приём в течение 7 дней до первой инъекции ЛГРГ. Продолжительность лечения — 3 недели	
Длительный курс	Этот вариант возможен у тщательно отобранных и мотивированных пациентов с низким уровнем ПСА	3
<b>Интермиттирующее лечение</b>		
Критерии начала и прекращения ААТ	Критерии выбраны эмпирически. При проведении клинических исследований терапию прекращали при уровне ПСА <4 нг/мл (M1) и <0,5–4 нг/мл (при рецидиве РПЖ после потенциально курабельного лечения)	4
	Лечение назначалось повторно при уровне ПСА >4–10 (при рецидиве) и >10–15 нг/мл (M1)	
Препараты	Аналоги ЛГРГ + комбинированное лечение для предотвращения эффекта «вспышки»	1
Популяция	Пациенты с метастатическим РПЖ: с бессимптомным течением, мотивированные, с хорошим ПСА-ответом после периода индукции.	2*
	Рецидивирование после ЛТ: пациенты с хорошим ответом после индукционного периода.	1b

\* Данные основаны на результатах опубликованного единственного проведенного исследования по изучению пациентов с РПЖ стадии M1b и 2-х когортных исследований смешанных популяций.

**Противопоказания для различных видов терапии (табл. 6.10)**

Таблица 6.10

Вид терапии	Противопоказания
Двусторонняя орхидэктомия	Отрицательный психологический настрой пациента в отношении возможности подвергнуться хирургической кастрации
Терапия эстрогенами	Наличие сердечно-сосудистых заболеваний
Монотерапия агонистами ЛГРГ	Пациенты с метастатическим РПЖ с высоким риском развития эффекта «вспышки».
Терапия антиандрогенами	В качестве первичной терапии локализованного РПЖ.

**Краткие рекомендации по первичному лечению рака предстательной железы (табл. 6.11)**

Таблица 6.11

Стадия	Лечение	Комментарий	СР
T1a	Выжидательная тактика	Стандартная тактика лечения при сумме Глисона <6 и 7, ожидаемой продолжительности жизни <10 лет	B
	Активное наблюдение	Пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет рекомендуется проводить повторное стадирование с помощью биопсии под ТРУЗИ-контролем	B
	РПЭ	Вариант лечения для молодых пациентов с большой ожидаемой продолжительностью жизни, особенно при СГ>7	B
	ЛТ	Вариант лечения для молодых пациентов с большой ожидаемой продолжительностью жизни, особенно при низко дифференцированных опухолях. Более высокий риск осложнений, если проводится после ТУР ПЖ, особенно для брахитерапии	B
	ГТ	Не применяется	A
	Комбинированная терапия	Не применяется	C
T1b-T2b	Активное наблюдение	Вариант лечения для пациентов с РПЖ стадии cT1c-	B

Стадия	Лечение	Комментарий	СР
	дене	сТ2а, уровнем ПСА <10 нг/мл, СГ <6 по результатам биопсии, <2 положительных столбиков при биопсии, <50 опухолевых клеток в каждом столбике	
		Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет	
		Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет, если они информированы об отсутствии данных по выживаемости при наблюдении >10 лет	
		Пациенты, которые хотят избежать осложнений, связанных с лечением	
T1a-T2c	РПЭ	Возможный вариант лечения у пациентов с РПЖ стадии pT1a. Стандартный вариант лечения для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет, которые считают приемлемыми осложнения, связанные с лечением	A
	ДЛТ	Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет, которые считают приемлемыми осложнения, связанные с лечением. Пациенты с противопоказаниями к хирургическому лечению Пациенты с плохим состоянием здоровья, ожидаемой продолжительностью жизни 5–10 лет и низкодифференцированным РПЖ (рекомендуется комбинированная терапия; см. ниже)	B
	Брахитерапия	Можно рассматривать низкодозную брахитерапию у пациентов с РПЖ низкого риска, объемом ПЖ <50 мл и суммой баллов по шкале IPSS <12	B
	ГТ	Пациенты с клиническими проявлениями, которым необходима паллиативная терапия, при наличии противопоказаний к радикальному лечению	C
		Антиандрогены не рекомендуются, так как дают худшие результаты по сравнению с активным наблюдением	A
	Комбинированная терапия	У пациентов высокого риска применение неоадьювантной ГТ и одновременной ГТ и ДЛТ даёт более высокие показатели выживаемости	A
T3-T4	Выжидательная тактика	Возможный вариант для пациентов без симптомов заболевания с хорошо и умеренно дифференцированным РПЖ стадии T3 и ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет, которым противопоказано местное лечение	A
	РПЭ	Вариант лечения для отобранных по строгим показаниям пациентов с РПЖ стадии T3a, уровнем ПСА <20 нг/мл, СГ <8 по данным биопсии и ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет Необходимо информировать пациентов о том, что при РПЭ имеется повышенный риск положительного хирургического края, а также определения неблагоприятных характеристик при гистологическом исследовании и поражения ЛУ, поэтому может быть показана адьювантная или спасительная терапия - например ДЛТ или ААТ.	C
	ДЛТ	У пациентов с РПЖ стадии T3 и ожидаемой продолжительностью жизни >5–10 лет. Эскалация дозы >74 Гр дает положительные результаты. Можно рекомендовать комбинацию с ГТ (см. ниже)	C
	ГТ	Пациенты с клиническими проявлениями, с обширными опухолями стадии T3–T4, высоким уровнем ПСА (>25–50 нг/мл), с временем удвоения ПСА (BV) <1 года По выбору пациентов, пациенты с плохим состоянием здоровья. Для пациентов, которым не противопоказана ДЛТ, монотерапия гормональными препаратами не является вариантом лечения.	A

Стадия	Лечение	Комментарий	СР
	Комбинированная терапия	Комбинация одновременной и адъювантной ГТ (3 года) с ДЛТ увеличивает показатель общей выживаемости	A
		Неoadъювантная ГТ+РПЭ: не показана	B
N+, M0	Выжидательная тактика	Пациенты без симптомов заболевания. По выбору пациентов (при уровне ПСА <20–50 нг/мл), времени удвоения ПСА >12 месяцев. Требуется очень тщательное наблюдение	B
	РПЭ	Вариант лечения для отобранных по строгим показаниям пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет как часть мультимодального подхода к лечению	C
	ДЛТ	Вариант лечения для отобранных по строгим показаниям пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет, обязательно комбинирование с адъювантной ААТ в течение 3 лет	C
	ГТ	Стандартная адъювантная терапия при более чем 2 поражённых ЛУ после ДЛТ или РПЭ, проводимых как первичное локальное лечение. У пациентов, которым противопоказана локальная (направленная на простату) терапия, ГТ следует применять только в виде монотерапии	A
	Комбинированная терапия	Нет стандартных вариантов. По выбору пациентов	B
M+	Выжидательная тактика	Нет стандартных вариантов. Может давать более низкий показатель выживаемости/больше осложнений, чем ранняя ГТ. Требуется очень тщательного наблюдения	B
	РПЭ	Не является стандартным вариантом лечения	C
	ЛТ	Не должна применяться, как радикальное лечение; вариант терапии в комбинации с ААТ для лечения симптомов, связанных с локальным РПЖ	C
	ГТ	Стандартный вариант лечения. Обязательна у пациентов с симптомами заболевания	A

## КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (КР РПЖ)

### ВВЕДЕНИЕ

Нарушение нормальной регуляции функции андрогенов занимает центральную роль в патогенезе КР РПЖ. Оно опосредованно 2 основными перекрещивающимися механизмами — независимым и зависимым от андрогеновых рецепторов (АР).

### АНДРОГЕНОНЕЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ

АР-независимые механизмы могут быть связаны с нарушением процесса апоптоза в результате нарушения регуляции онкогенеза. При прогрессировании РПЖ чаще наблюдается высокий уровень экспрессии bcl-2, а предотвращение разрушения микротрубочек может быть тем механизмом, через который bcl-2 индуцирует свое антиапоптотное влияние. Действительно, большинство препаратов, активных при КР РПЖ, замедляет процесс формирования микротрубочек. При КР РПЖ чаще определяется мутация опухоль-супрессорного гена р53. Было показано, что гиперэкспрессия белков bcl-2 и р53 в тканях после простатэктомии — фактор прогноза агрессивного клинического течения опухоли. В настоящее время продолжают клинические исследования, направленные на изучение механизма действия bcl-2, поскольку в процесс могут быть также вовлечены онкоген MDM2 и ген-супрессор PTEN (гомолог фосфатазы и тензина).

**АНДРОГЕНОЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ**

В AP-независимых опухолях большее значение может иметь аутокринная стимуляция, которая способна поддерживать нерегулируемый рост опухоли. В 1/3 гормонорефрактерных опухолей наблюдается амплификация и гиперэкспрессия AP, которая может привести к гиперчувствительности AP. Мутации AP могут привести к нарушению их функции. Недавно открытое слияние гена TMPRSS2, регулируемого андрогенами, и семейства онкогенов EGR-ETS поднимает вопрос о возможной андрогенной регуляции онкогенов. Даже у пациентов после кастрации в ткани метастазов неоднократно обнаруживали высокий уровень андрогенов, что свидетельствует о высоком уровне интракринального синтеза. Возможно, что высокий интрапростатический уровень холестерина может активировать определённые андрогенные механизмы.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

В последние годы стали чаще использовать термин КР РПЖ, чем гормонорефрактерный или андрогеннезависимый РПЖ.

**Критерии кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы:**

- Кастрационный уровень тестостерона в крови ( $<50$  нг/дл или  $<1,7$  нмоль/л).
- Три последовательных повышения уровня ПСА, определённые с интервалом не менее 1 недели, в результате чего уровень ПСА увеличился в 2 раза по сравнению с самым низким уровнем (надиром); при этом уровень общего ПСА  $>2$  нг/мл.
- Антиандрогены отменяются как минимум на 4 недели для флутамида и как минимум на 6 недель для бикалутамида.
- ПСА-прогрессия, несмотря на последующие стандартные гормональные манипуляции.

**КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Оценивать результаты лечения необходимо в соответствии с клиническими рекомендациями по оценке ответа на терапию у пациентов с солидными опухолями, недавно опубликованными группой RECIST. Для оценки метастазов осевого скелета можно использовать МРТ.

**УРОВЕНЬ ПСА КАК МАРКЁР ОТВЕТА**

Было показано, что снижение ПСА  $>50\%$  от исходного уровня связано с достоверным преимуществом в показателе выживаемости. В соответствии с последней оценкой исследований TAX 327 и SWOG 99-16 снижение уровня ПСА  $>30\%$  связано с достоверным преимуществом в показателе выживаемости.

**ДРУГИЕ ПАРАМЕТРЫ**

В нескольких исследованиях показано, что число циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) имеет достоверную связь с показателем выживаемости, поэтому может стать её суррогатным маркёром. У пациентов с клиническими проявлениями костных метастазов можно использовать снижение интенсивности

<sup>7</sup> Для соответствия критериям КР РПЖ необходимо либо отменить антиандрогены, либо провести 2-ю линию ГТ.

<sup>8</sup> Прогрессия или появление 2-х и более образований в костях при проведении остеосцинтиграфии или в мягких тканях по критериям RECIST при диаметре поражённых ЛУ  $>2$  см.

боли или её полное купирование в качестве критерия оценки ответа на паллиативное лечение.

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ**

В повседневной практике оценка ответа на лечение должна быть основана на уменьшении выраженности симптомов заболевания, увеличении показателя выживаемости и других критериях.

Рекомендации	УД	СР
Положительный эффект по отношению к уровню ПСА может быть отсрочен на срок >12 недель даже при применении цитотоксических препаратов. При определении ПСА-ответа не следует обращать внимание на ранний рост ПСА (менее, чем через 12 недель начала терапии)	1a	A
При поражении костей регистрируется как новое поражение, так и уже имеющееся у пациента Первая запланированная переоценка: нет новых очагов поражения: продолжить терапию Новые поражения: выполнить контрольную остеосцинтиграфию как минимум через 6 недель Контрольная остеосцинтиграфия: нет новых поражений - продолжить терапию Дополнительные новые поражения: прогрессирование; проведение последующих переоценок: нет новых поражений: продолжить терапию; возникли новые поражения: прогрессирование опухоли		
При внекостных метастазах КР РПЖ оценку ответа на лечение необходимо проводить в соответствии с критериями RECIST	1b	A
У пациентов с распространённым метастатическим КР РПЖ с клиническими проявлениями ответ на лечение лучше всего оценивать по снижению выраженности симптомов заболевания. Болевой синдром и проведение обезболивания регистрируются в начале лечения и оцениваются с интервалом 3–4 недели. Выполняется последовательная оценка общих изменений в показателе качества жизни, риска для МВП и кишечника; учитывается то, как пациент переносит болевой синдром и проводится ли дополнительная противоопухолевая терапия. При отсутствии убедительных признаков прогрессирования опухоли игнорируются ранние изменения болевого синдрома (через 12 недель или ранее) или качества жизни Через 3 нед. окончательно решается вопрос о наличии ответа на лечение или прогрессирования болевого синдрома и ухудшения качества жизни пациента	1b	A

**АНТИАНДРОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Наличие андрогенорезистентного РПЖ говорит о том, что прогрессирование болезни происходит несмотря на кастрацию. Необходимо определять кастрационный уровень тестостерона и при первом рецидиве на фоне ГТ следует убедиться в том, что уровень тестостерона составляет <50 нг/дл (1,7 нмоль/л).

При отсутствии проспективных исследований даже небольшое потенциальное преимущество продолжения кастрационной терапии перевешивает минимальный риск лечения, поэтому у пациентов с КР РПЖ необходимо продолжать андрогенную супрессию до конца жизни.

**ВТОРАЯ ЛИНИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

Существует много вариантов лечения пациентов с прогрессированием РПЖ на фоне ГТ. На рис. 6.1 суммированы варианты лечения и ожидаемый ответ.

214 РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

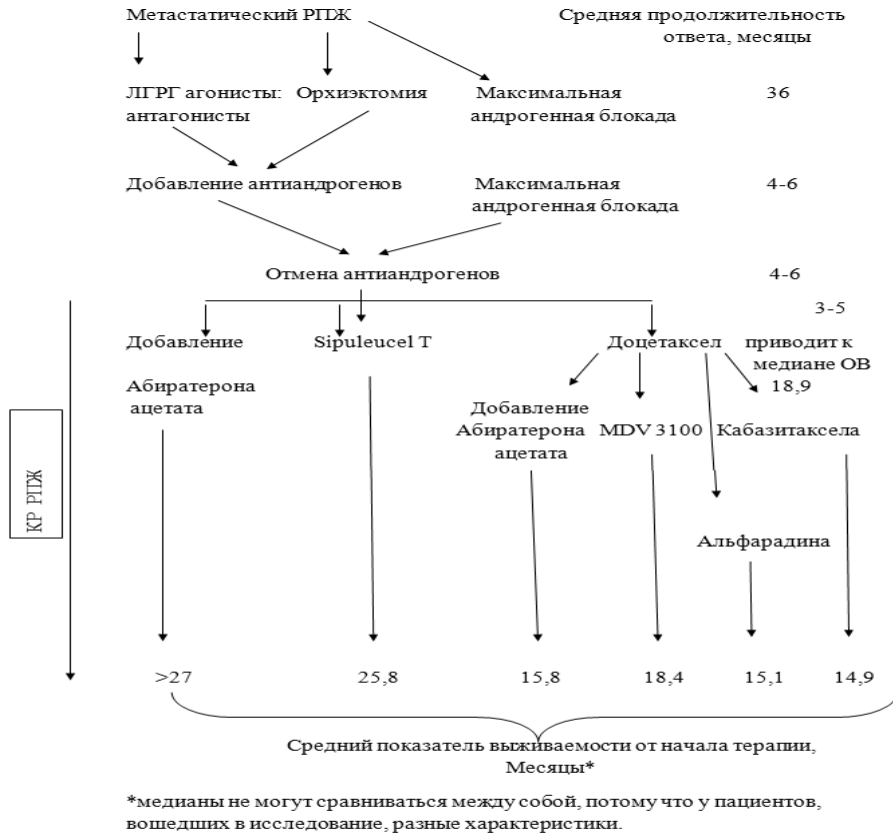


Рис. 6.1. Схема возможных вариантов лечения после биохимической прогрессии на фоне начальной гормональной терапии

**СИНДРОМ ОТМЕНЫ АНТИАНДРОГЕНОВ**

Приблизительно у 1/3 пациентов наблюдается улучшение состояния после отмены антиандрогенов, что отражается снижением уровня ПСА >50% с медианой продолжительности эффекта около 4 мес. Ответ на отмену антиандрогенов также описан для бикалутамида и мегестрола ацетата.

Необходимо рассматривать отмену антиандрогенов как терапию первой линии у пациентов с рецидивом РПЖ, даже несмотря на его ограниченную эффективность (УД: 2).

**АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

**Бикалутамид**

Бикалутамид – препарат с дозозависимым ответом, т.е. при более высоких дозах наблюдается большее снижение уровня ПСА. Назначение дополнительного

нестероидного антиандрогена на фоне кастрационной терапии при биохимическом рецидиве приводит к снижению уровня ПСА лишь у небольшого числа пациентов.

#### **ПЕРЕХОД НА АЛЬТЕРНАТИВНУЮ АНТИАНДРОГЕННУЮ ТЕРАПИЮ**

- Недавно появился интерес к другому простому методу, называемому альтернативной антиандрогенной терапией.
- Вторая линия ГТ проводится с применением другого нестероидного препарата (например, первоначальный флутамид заменяется бикалутамидом и наоборот).
- Чем выше уровень ПСА на момент начала 2-й линии терапии, тем короче выживаемость без признаков прогрессии и ниже частота биохимического ответа.

#### **ОТМЕНА АНТИАНДРОГЕНОВ С ОДНОВРЕМЕННЫМ НАЗНАЧЕНИЕМ КЕТОКОНАЗОЛА**

Одновременное добавление кетоконазола при отмене антиандрогенов вызывает снижение уровня ПСА у достоверно большего числа пациентов (32% и 11%) и удлиняет время снижения уровня ПСА (8,6 и 5,9 мес.) по сравнению с отменой антиандрогенов без терапии кетоконазолом.

#### **ЭСТРОГЕНЫ**

У 24–80% пациентов при терапии ДЭС было получено снижение уровня ПСА с установленным показателем 2-летней общей выживаемости 63%. Однако даже при низких дозах ДЭС примерно у трети пациентов (31%) развивается тромбоз глубоких вен, а у 7% — инфаркт миокарда.

#### **ВЫБОР НАИБОЛЕЕ РАЦИОНАЛЬНОЙ СХЕМЫ ПРОВЕДЕНИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПРИ КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНОМ РПЖ**

Сроки проведения 2-й линии терапии при метастатическом КР РПЖ до сих пор остаются неясными. Вероятно, при доступности вакцины Sipuleucel T (торговое название «Провенж») её необходимо использовать на ранних стадиях заболевания.

Определение показаний для проведения химиотерапии у пациентов с неметастатическим КР РПЖ возможно при проведении клинических исследований, поэтому пациентам необходимо принимать в них участие.

#### **СПАСИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**

Поскольку у всех пациентов с КР РПЖ, которые получали химиотерапию на основе доцетаксела, наблюдалось прогрессирование, проводились многочисленные клинические исследования по изучению роли спасительной терапии. Результаты свидетельствуют о том, что наиболее приемлемыми режимами являются терапия кабазитакселом, интермиттирующая химиотерапия доцетакселом и молекулярно-направленная терапия.

#### **МЕТОДЫ ПАЛЛИАТИВНОЙ ТЕРАПИИ: ТЕРАПИЯ, НАПРАВЛЕННАЯ НА ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЙ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Мультидисциплинарный подход часто требует совместного участия онкологов, радиологов, урологов, психологов, медицинских сестёр и социальных работников.

#### **МЕТАСТАЗЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ**

У большинства пациентов с КР РПЖ костные метастазы сопровождаются выраженным болевым синдромом. Два радиоизотопа, Sr-89 и Sa-153, могут уменьшить или купировать боль в костях у 70% пациентов, однако не рекомендуется проводить ДЛТ слишком поздно, когда боль становится некупируемой. У пациентов с костными метастазами, сопровождающимися болевым синдромом, применение Ra-233 (альфарадин или «Ксофиго») оказало выраженный паллиативный эффект и положительное влияние на показатель общей выживаемости.

#### **ЧАСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ КОСТНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ**

К наиболее частым осложнениям, вызванным костными метастазами, относятся боль в костях, разрушение позвонков, деформирующие патологические переломы и компрессия спинного мозга. Остеопороз также может быть причиной патологических переломов, поэтому необходимо проводить его профилактику (см. выше). Применение костного цемента — эффективный метод лечения болезненных переломов, позволяющий существенно уменьшить болевой синдром и повысить качество жизни. При подозрении на компрессию спинного мозга необходимо как можно скорее назначить высокие дозы кортикостероидов и выполнить МРТ.

#### **Бифосфонаты**

Бифосфонаты применяются для ингибирования резорбции костной ткани, опосредованной предшественниками остеокластов у пациентов с КР РПЖ.

При применении золедроновой кислоты отмечалось удлинение времени до первого скелетного осложнения, что улучшало качество жизни пациентов (по данным самого крупного исследования 3 фазы).

В настоящее время бифосфонаты показаны пациентам с КР РПЖ с костными метастазами для профилактики скелетных осложнений, хотя пока неизвестен оптимальный интервал между приемами (сейчас он составляет 3 нед или менее). Всегда нужно помнить о побочных эффектах этих препаратов, особенно аминобифосфонатов (например, некроз верхней челюсти). Бифосфонаты необходимо назначать на раннем этапе лечения КР РПЖ с клиническими проявлениями. При назначении дополнительной системной терапии следует находить способы устранения возможных побочных эффектов, развивающихся при проведении паллиативного лечения, таких как болевой синдром, запоры, отсутствие аппетита, тошнота, усталость и депрессия (лечение включает паллиативную ДЛТ, кортизон, анальгетики и противорвотные средства).

#### **ИНГИБИТОРЫ ЛИГАНД RANK-РЕЦЕПТОРА-АКТИВАТОРА ЯДЕРНОГО ФАКТОРА**

Денозумаб — моноклональное антитело человека, направленное против рецептора-активатора ядерного фактора/В-лиганда, является ключевым медиатором образования остеокластов. У пациентов с КР РПЖ стадии M0 денозумаб привел к увеличению показателя выживаемости без костного метастазирования по сравнению с плацебо. При проведении 3 фазы лечения было отмечено, что эффективность и безопасность денозумаба сопоставима с золедроновой кислотой у пациентов с метастатическим КР РПЖ. Денозумаб разрешен к применению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для профилактики скелетных осложнений у пациентов с костными метастазами, обусловленными наличием солидных опухолей.

#### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ СПАСИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ДОЦЕТАКСЕЛА**



Рекомендации	УД	СР
После терапии доцетакселом при прогрессии РПЖ применение кабазитаксела является эффективным методом лечения КР РПЖ	1b	A
После терапии доцетакселом при прогрессии РПЖ применение абиратерона и энзалутамида является эффективным методом лечения КР РПЖ	1b	A
До сих пор не разработана окончательная стратегия в отношении выбора лечения (какой из препаратов использовать для проведения терапии)	4	

**КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (1-й и 2-й линии)**

Рекомендации	СР
Рекомендуется прекращать терапию антиандрогенами при выявлении биохимической (ПСА) прогрессии	B
Невозможно дать чёткие рекомендации по наиболее эффективному препарату для 2-й линии терапии (гормональная терапия или химиотерапия), так как не существует чётких прогностических факторов	C
Одним из возможных вариантов считается спасительная гормональная терапия второй линии с использованием абиратерона ацетата. Следует помнить, что одна из двух первично поставленных целей основополагающего исследования (улучшение общей выживаемости) не была не достигнута	A
Комментарий: через 4–6 недель прекращения приема флутамида или бикалутамида становится очевидным эффект отмены антиандрогенов	

**ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДО/ПОСЛЕ ПРИЕМА ДОЦЕТАКСЕЛА И ТЕРАПИЯ ПРИ КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Рекомендации	СР
При консультировании, наблюдении и лечении пациентов с КР РПЖ необходимо использовать мультидисциплинарный подход	
При неметастатическом КР РПЖ цитотоксическую терапию следует применять только в рамках клинических исследований	B
У пациентов с изолированным повышением уровня ПСА необходимо определить 2 последовательных увеличения уровня ПСА выше предыдущего значения	B
Терапию 2-й линии не назначают до тех пор, пока уровень тестостерона в крови пациентов не достигнет значения <50 нг/дл	B
Терапию 2-й линии не назначают до тех пор, пока уровень ПСА в крови пациентов не достигнет значения >2 нг/дл. Это необходимо для правильной интерпретации эффективности лечения	B
До начала лечения необходимо обсуждать индивидуально с каждым пациентом потенциальные преимущества и возможные побочные эффекты 2-й линии терапии	C
У пациентов с метастатическим КР РПЖ, которым показана цитотоксическая терапия, препаратом выбора является доцетаксел в дозе 75 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 нед., потому что он дает достоверное преимущество в показателе выживаемости	A
У пациентов с клиническими проявлениями костных метастазов при КР РПЖ возможными вариантами являются терапия доцетакселом или митоксантроном в комбинации с преднизолоном или гидрокортизоном. При отсутствии противопоказаний преимущество отдается доцетакселу, так как он достоверно уменьшает болевой синдром	A
У пациентов с рецидивом после первой линии ХТ доцетакселом препаратами выбора для 2-й линии терапии являются кабазитаксел, абиратерон и энзалутамид	A
2-я линия терапии доцетакселом может быть предложена пациентам, у которых был ответ на предыдущий курс терапии данным препаратом	B
В противном случае, лечение может быть осуществлено с учётом индивидуальных особенностей пациента. В случаях, когда пациентам не подходит кабазитаксел, абиратерон или энзалутамид, возможным вариантом может быть повторное назначение доцетаксела	A
При лечении с использованием альфарадина можно добиться лучших показателей выживаемости у пациентов с симптомами костных метастазов при КР РПЖ, которым невозможно провести лечение доцетакселом, или если наблюдается прогрессирующие заболевания после приёма доцетаксела	A

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПАЛЛИАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Рекомендации	СР
Лечение пациентов с клиническими проявлениями обширных костных метастазов должно быть направлено на улучшение качества жизни пациентов и, главным обра-	A

**218** РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

зом, на купирование болевого синдрома	
Основная цель терапии — достижение высокой эффективности лечения и низкой частоты побочных эффектов	A
Пациентам со скелетными метастазами для профилактики скелетных осложнений можно назначать определенные препараты с протективным действием (деносуаб эффективнее, чем золедроновая кислота). Однако необходимо взвесить преимущества и недостатки (токсичность) данных препаратов, в особенности избегать развития некроза верхней челюсти	A
При использовании деносуаба или бифосфонатов необходимо систематически назначать препараты кальция и витамина D	A
При лечении костных метастазов, сопровождающихся болевым синдромом, рекомендуется проводить паллиативную терапию на раннем этапе, например, радионуклидное облучение, ДЛТ и адекватное применение анальгетиков	B
У пациентов с неврологическими симптомами необходимо срочное оперативное лечение или декомпрессионная лучевая терапия. Во всех случаях первоначально необходимо назначать высокие дозы кортикостероидов	A

# Глава 7

## Почечно-клеточный рак

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ

Опухоли почки составляют 2–3% всех новообразований, ежегодный прирост — 1,5–5,9%. Средний возраст выявления около 60 лет. Мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины. В России в 2005 г. выявлено 15 733 больных со злокачественными опухолями почки, что составило 4,0% у мужчин и 2,8% у женщин среди всех злокачественных новообразований. По темпам прироста онкологической заболеваемости в России почечно-клеточный рак (ПКР) устойчиво занимает второе место (53,66%). Средний возраст больных ПКР составил 59,8 года. Ежегодно в России от ПКР умирают 7914 человек, что составляет 2,78% в структуре смертности от злокачественных новообразований. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки — 7,64.

Рост заболеваемости ПКР обусловлен улучшением ранней диагностики с помощью трансабдоминального УЗИ и КТ. В настоящее время в 25–40% случаев заболевание выявляют случайно при профилактическом обследовании. У 25–30% больных раком почки при начальном обследовании выявляют метастазы.

В ряде стран имеет место тенденция к повышению выживаемости. Выживаемость тесно связана с первоначальной стадией заболевания: так, 5-летняя выживаемость составляет 50–90% у больных с локализованным опухолевым процессом и снижается до 0–13% у больных с генерализованным процессом.

ПКР — наиболее часто встречающаяся солидная опухоль почек, на долю которой приходится примерно 90% всех злокачественных опухолей почки. Различают несколько типов ПКР в зависимости от гистологических и генетических особенностей (1). Соотношение мужчин и женщин, больных ПКР составляет 1,5:1,0, причем пик заболеваемости приходится на возраст от 60 до 70 лет. В развитии ПКР играют роль особенности образа жизни, в частности курение, ожирение и артериальная гипертензия (2–6). Данные о роли ожирения противоречивы, учитывая сообщения о более благоприятном прогнозе у больных ПКР, страдающих ожирением (7). Заболевание ПКР у ближайших родственников также ассоциировано с повышенным риском ПКР (8, 9). Наиболее действенной профилактической мерой является отказ от курения и коррекция массы тела при ожирении.

Поскольку опухоли чаще диагностируют при исследовании методами визуализации, например при УЗИ или КТ, число больных со случайно

выявленным ПКР возросло. Опухоль в таких случаях обычно бывает меньше по своим размерам и соответствует более ранней стадии опухолевого процесса (10–12).

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая картина

Многие опухоли почки проявляются клинически лишь в поздней стадии заболевания. В настоящее время более 50% ПКР диагностируют случайно визуальными методами исследования, проводимыми по поводу неопределенных симптомов поражения органов живота (13, 14) (УДД: 3). Классическая триада симптомов: боль в боковом отделе живота, макрогематурия и пальпируемое объемное образование в брюшной полости в настоящее время наблюдается редко (6–10%), обычно при опухолях с более выраженным злокачественным потенциалом (по данным гистологического исследования) и в более продвинутой стадии опухолевого процесса (15,16) (УДД: 3). Паранеопластические синдромы выявляют примерно у 30% больных с клинически проявляющимся ПКР (УДД: 4). Небольшая часть больных обращается к врачу с симптомами, обусловленными метастазами, в частности болью в костях или стойким кашлем (17) (УДД: 3).

### Наиболее часто встречающиеся паранеопластические синдромы при ПКР

- Артериальная гипертензия.
- Кахексия.
- Похудание.
- Пирексия.
- Нейромиопатия.
- Амилоидоз.
- Увеличение скорости оседания эритроцитов.
- Анемия.
- Нарушение биохимических показателей функции печени.
- Гиперкальциемия.
- Полицитемия.

### Физикальное обследование

Возможности диагностики ПКР с помощью физикального обследования невелики. Тем не менее, выявление перечисленных ниже симптомов диктует необходимость выполнения больному рентгенологического исследования:

- пальпируемое объемное образование в животе;
- увеличение шейных лимфатических узлов;
- варикоцеле с спадающими венами и двусторонний отек нижних конечностей, которые указывают на вовлечение магистральных вен живота в опухолевый процесс.

### Лабораторные методы исследования

Наиболее часто отклонения при лабораторном исследовании затрагивают уровень креатинина в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации

(СКФ), общий анализ крови, СОЭ, биохимические показатели функции печени, активность щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), откорректированный уровень кальция (18,19), свертываемость крови и анализ мочи (УДД: 4).

При раке почки, локализуемом вблизи собирательной системы почки или инфильтрирующем её, для исключения рака уротелия может понадобиться цитологический анализ мочи или даже выполнение эндоскопического исследования (УДД: 4).

В перечисленных ниже случаях показано раздельное исследование функции почек (20,21) (УДД: 2b):

- нарушение функции почек, о котором свидетельствуют повышение уровня креатинина в сыворотке крови или значительное снижение СКФ;
- важно знать функцию почки, например, у пациентов с единственной почкой или множественными опухолями, поражающими обе почки (например, при семейной форме ПКР).

Сцинтиграфия почек как вспомогательный метод исследования показана в тех случаях, когда повышен риск нарушения функции в будущем из-за сопутствующих заболеваний, например сахарного диабета, тяжелой артериальной гипертензии, хронического пиелонефрита, реноваскулярной гипертензии, мочекаменной болезни или поликистоза почки.

### **ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Во многих случаях опухоли почки диагностируют при выполнении УЗИ или КТ живота по показаниям, не связанным с почками. (УДД: 3) (13). На основании картины, получаемой при визуализации почек, опухоли ее делят на солидные и кистозные.

### **УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

При солидных объемных образованиях почки наиболее важным критерием их злокачественной природы является наличие акустического усиления (22) (УДД: 3). В большинстве случаев опухоль можно диагностировать с помощью одной лишь визуализации почек. В отдельных случаях (при хронической почечной недостаточности, когда имеются относительные противопоказания к введению йодсодержащего контрастного вещества или гадолиния, при сложных кистах, а также при необходимости дифференцировать поражение периферических сосудов, например инфаркт почки от кортикального некроза) выполняют УЗИ с контрастным усилением (23–25) (УДД: 3).

### **КТ и МРТ**

Для уточнения природы объёмного образования почки выполняют КТ или МРТ. Исследование необходимо выполнить до и после внутривенного введения контрастного вещества, чтобы можно было выявить контрастное усиление. При выполнении КТ усиление оценивают с помощью шкалы Хаунсфилда до и после введения рентгеноконтрастного вещества. Изменение контрастности на 15 ед (НУ) расценивается, как контрастное усиление (26) (УДД: 3). Для более эффективного использования дифференциально-диагностических возможностей данного метода исследования следует учитывать также нефрографическую фазу контрастирования, которая особенно информативна для диагностики опухолей почки, которые, в отличие от почечной паренхимы, слабее накапливают

контрастное вещество.

Компьютерная томография и МРТ дают возможность поставить правильный диагноз в большинстве случаев. Однако с помощью КТ и МРТ невозможно достоверно отличить онкоцитому и ангиомиолипому от злокачественных опухолей почки (27–30) (LE: 3).

Компьютерная томография живота позволяет оценить:

- функцию и морфологические особенности контралатеральной почки (31) (LE: 3);
- степень распространения опухоли (распространение опухоли за пределы почки);
- вовлечение магистральных вен в опухолевый процесс;
- состояние локорегиональных лимфатических узлов;
- состояние надпочечников и печени (УДД: 3).

Двухфазная контрастная КТ-ангиография живота — эффективный метод исследования, позволяющий в отдельных случаях получить детальную информацию о сосудистом русле почки (например, о возможности клипирования сегментарной артерии при выполнении резекции почки) (32, 33). Если у больного имеется аллергия к рентгеноконтрастному веществу, можно выполнить двухфазную контрастную магнитно-резонансную ангиографию (МРА), которая, однако, для выявления добавочных сосудов менее чувствительна и надежна по сравнению с КТ-ангиографией (34). Если результаты КТ недостаточно четкие, то дополнительную информацию можно получить с помощью МРТ, в частности:

- накапливает ли опухоль контрастное вещество (контрастное усиление), например, в случае солидного компонента опухоли при сложной кисте (35);
- насколько выражено местное распространение опухолевого процесса (36–38);
- визуализировать магистральные вены живота, если КТ-ангиография не позволяет получить представление о том, прорастает ли опухоль в нижнюю полую вену и имеется ли в ней опухолевый тромб (36–39) (УДД: 3). Доплеровское УЗИ является менее информативным методом выявления опухолевого тромба (38) (УДД: 3).

МРТ показана больным, у которых имеется аллергия к рентгеноконтрастным веществам, и беременным, у которых нет почечной недостаточности (37,40) (УДД: 3).

#### **Радиологическое исследование при метастазах ПКР**

Компьютерная томография грудной клетки — наиболее информативный метод оценки степени распространенности опухолевого процесса в грудную полость (42–46) (УДД: 3). Если выполнить ее невозможно, то следует сделать обычную рентгенографию для исключения метастазов в грудную полость, которая уступает по информативности КТ (УДД: 3). Большинство метастазов в кости и головной мозг на момент установления диагноза проявляются клинически, поэтому к методам визуализации этих метастазов без наличия симптомов обычно не прибегают (42,47,48) (УДД: 3). Однако при определенных клинических симптомах или отклонениях в анализах может понадобиться выполнение скинтиграфии, КТ или МРТ скелета (48–50) (УДД: 3).

#### **Классификация Босняка кистозных образований почки**

В классификации Босняка кистозные образования почки делят на пять категорий в зависимости от данных КТ, что позволяет оценить риск злокачественного перерождения (51, 52) (УДД: 3). В этой классификации

указывается также способ лечения в зависимости от категории кисты (табл. 7.1).

Таблица 7.1. Классификация Босняка кистозных образований почки (51)

Категория по Босняку	Особенности	Результат исследования
I	Простая доброкачественная с тонкой стенкой, не содержит септ, очагов обызвествлений и солидных компонентов. По плотности соответствует воде и не контрастируется	Доброкачественная киста
II	Доброкачественная киста, в которой могут быть немногочисленные тонкие септы. В стенке или септах возможны мелкие очаги обызвествления. Гомогенное гипointенсивное по сравнению с паренхимой образование диаметром <3 см, с четкими границами, не накапливающее контраст	Доброкачественная киста
IIF	В кистах, относящихся к этой категории, может быть больше тонких септ. Возможно незначительное усиление септ и стенки кисты, а также минимальное утолщение их. В кисте могут быть относительно крупные очаги обызвествления, имеющие нодулярную структуру, но не накапливающие контрастное вещество. Мягкотканые элементы, усиливающие сигналы, отсутствуют. К этой категории относятся также расположенные полностью интра-ренально кистозные образования диаметром $\geq 3$ см, не накапливающие контрастное вещество, имеющие четко очерченные границы и повышенную плотность	Необходимо наблюдение больного. Иногда возможно злокачественное перерождение
III	Кистозные образования с неровными утолщенными стенками или септами, в которых может накапливаться контрастное вещество (контрастное усиление)	Показано хирургическое иссечение или наблюдение в динамике. Более чем в 50 случаях кисты III категории являются злокачественными
IV	Явно злокачественные кисты, содержащие мягкотканый компонент, для которого характерно контрастное усиление	Рекомендуется хирургическое удаление. В основном это злокачественные новообразования.

### ДРУГИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ангиография почек и нижней полой вены играют ограниченную роль в диагностике ПКР и применяются лишь в отдельных случаях (УДД: 3). Больным с любыми проявлениями нарушения функции почек показана изотопная ренография и оценка общей функции почек. Это необходимо для того, чтобы решить, стоит ли сохранять часть почки (20,21) (УДД: 2а).

Роль позитронно-эмиссионной томографии в диагностике ПКР и наблюдении за больным после проведенного лечения окончательно не ясна, поэтому ПЭТ в настоящее время не является стандартным методом исследования (41) (УДД: 3).

### Биопсия опухоли почки (53–122)

Чрескожную биопсию при опухоли почки выполняют для:

- установления гистологического диагноза, когда на основании рентгенологических данных установить природу опухоли не удается;
- отбора больных с небольшой опухолью для наблюдения в динамике;
- уточнения гистологической природы опухоли перед ее удалением или деструкцией;

- отбора больных с метастазами, наиболее подходящих для таргетной фармакологической терапии (53–62) (УДД 3).

Чрескожную биопсию опухоли почки можно выполнить толстой (трепанобиопсия) и тонкой иглой (аспирационная биопсия). Цель биопсии состоит в том, чтобы выяснить природу опухоли (злокачественная или доброкачественная), её гистологический тип и градацию.

В связи с высокой диагностической точностью современных методов визуализации органов живота биопсия опухоли почки не обязательна, если ожидаемая продолжительность жизни больного высока; выполнение ее можно ограничить лишь случаями, когда подозревается высокая степень злокачественности опухоли, а по данным КТ или МРТ она накапливает контрастное вещество (УДД: 4).

Чрескожную биопсию опухоли почки в большинстве случаев можно выполнить под местной анестезией (53–62) (УДД: 3). В зависимости от локализации опухоли, её экзогенности и данных физикального исследования больного биопсию опухоли можно выполнить под ультразвуковым или КТ контролем с одинаковой эффективностью (58,61) (LE: 2b).

В настоящее время специалисты сходятся во мнении, что игла калибра 18G является наиболее подходящей для биопсии почки у большинства больных (53–61,63) (УДД: 2b). Для уменьшения риска диссеминации опухолевых клеток всегда следует использовать методику коаксиальной биопсии для получения материала из нескольких участков (53–61) (УДД: 3). После того как в последние годы стали применять данную методику мультифокальной биопсии, случаи диссеминации опухоли по пункционному каналу не наблюдались (53–61).

В целом, при чрескожной биопсии опухоли почки осложнения наблюдаются редко. Спонтанная субкапсулярная или перинефральная гематома обычно самостоятельно рассасывается, а клинически значимое кровотечение наблюдается в 0–1,4% случаев и останавливается чаще всего самостоятельно (53–122).

При солидных опухолях почки более предпочтительна трепанобиопсия, так как вероятность получения опухолевой ткани и установления правильного диагноза выше, чем при тонкоигольной биопсии (55, 58, 60, 64–66) (УДД: 2b). Чем крупнее опухоль и чем она плотнее, тем больше информативность трепанобиопсии (58,61) (УДД: 2b).

Четких данных о том, в каком месте выполнять трепанобиопсию и сколько раз, нет, но всегда следует стремиться получить нефрагментированный столбик ткани высотой более 10 мм и брать ткань вне очага некроза, чтобы максимально повысить информативность исследования (53, 55, 58, 59, 61) (УДД: 4). Желательно брать ткань из периферических отделов опухолевого узла во избежание попадания иглы в зону центрального некроза (67) (УДД: 2b).

По данным крупных центров с большим клиническим опытом, в последние годы трепанобиопсия при солидных опухолях почки позволила установить диагноз в 78–97%; она характеризуется высокой специфичностью (98–100%) и чувствительностью (86–100%) при злокачественных опухолях (53–61, 65, 66, 68–86) (УДД: 2b). Тем не менее, следует отметить, что в 2,5–22% случаев трепанобиопсия оказывается неинформативной (53–61, 65, 66, 68–86) (УДД: 2b). В таких случаях, если рентгенологические данные подозрительны в отношении опухоли, следует повторить биопсию или выполнить диагностическую операцию (УДД: 4).



Уточнить градацию опухоли с помощью трепанобиопсии трудно. Метод градации, предложенный Фурманом, неточен (43–75%), но его можно улучшить, сделав градацию двухуровневой и разделив опухоли на две категории — высокой и низкой степени злокачественности (53–61, 65, 66, 68–86) (УДД: 2b).

Информативность трепанобиопсии при кистозных поражениях низкая и выполнять её целесообразно лишь в тех случаях, когда в опухоли имеются отчетливо выраженные солидные участки (кисты IV категории по Босняку) (58,61) (УДД: 2b). Результаты тонкоигольной и трепанобиопсии дополняют друг друга, особенно при сложных кистах (60, 66, 68, 69, 84, 87, 88) (УДД: 3).

### Гистологический диагноз

Гистологический диагноз ПКР ставят после хирургического удаления опухоли путем нефрэктомии или резекции почки либо после чрескожной биопсии.

Согласно классификации ВОЗ (123) различают три основных гистологических типа ПКР:

- светлоклеточный (сПКР, 80–90%);
- папиллярный (пПКР, 10–15%);
- хромофобный (хПКР, 4–5%).

Деление на указанные три типа основано на гистологической картине и генетических особенностях (121) (УДД: 3) (табл. 7.2). Папиллярный рак, в свою очередь, делится на два типа: тип 1 и тип 2 (124, 125) (УДД: 3).

Таблица 7.2. Основные гистологические типы почечно-клеточного рака

Гистологический тип	Доля в процентах	Гистологические особенности	Генетические особенности
Светлоклеточный (сПКР)	80–90	В большинстве случаев состоит из клеток, содержащих светлую цитоплазму, хотя в некоторых клетках цитоплазма эозинофильная. По особенностям роста сПКР может быть солидным, тубулярным и кистозным.	Специфическая делеция короткого плеча хромосомы 3 и мутация гена VHL. Возможны также удвоение сегмента хромосомы 5q22, делеция хромосомы 6q, 8p, 9p и 14q.
Папиллярный (пПКР)	10–15	В большинстве случаев состоит из мелких клеток со скудной цитоплазмой, но имеются также клетки с базофильной, эозинофильной или светлой цитоплазмой. Преобладающим паттерном роста является папиллярный, хотя опухоль может иметь также тубулярную, сосочковую и солидную архитектуру. Часто встречаются зоны некроза. Папиллярный ПКР делят на два типа: тип 1 с мелкими клетками и	Наиболее часто генетические аномалии проявляются трисомией по одной из хромосом: 3q, 7, 8, 12, 16, 17 и потерей хромосомы.

		светлой цитоплазмой и тип 2 с крупными клетками, имеющими эозинофильную цитоплазму; при типе 2 прогноз менее благоприятный.	
Хромобластный (хПКР)	4–5	Клетки хПКР могут иметь светлую или эозинофильную зернистую цитоплазму. Опухоль обычно состоит из солидных пластов клеток	Генетические аномалии состоят в комбинации из потери хромосом 1, 2, 6, 10, 13 и 17.

Рекомендации	УУР
При выявлении у пациента одного или более подозрительного физикального симптома или отклонения лабораторного показателя следует исключить почечно-клеточный рак.	B
Больным почечно-клеточным раком необходимо выполнить КТ и МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением. Это наиболее информативные методы исследования, выполняемые для уточнения стадии опухолевого процесса перед выполнением хирургического вмешательства.	A
Компьютерная томография грудной клетки — наиболее чувствительный метод оценки состояния легких, но для уточнения стадии рака почки необходимо выполнить, по крайней мере, рентгенографию грудной клетки.	A
У больных, у которых повышен риск метастазов в кости (повышение активности ЩФ или боль в костях) показано дополнительное обследование, включающее сцинтиграфию скелета.	A
Во всех случаях, когда возникает подозрение на поражение почек, перед тем, как рекомендовать пациенту лечение, следует исследовать функцию почек.	B
Перед проведением абляционной и системной терапии (если ранее не было выполнено патогистологическое исследование) всегда необходимо выполнить чрескожную биопсию опухоли почки.	A
Выполнение чрескожной биопсии почки при активно-выжидательной тактике необходимо, чтобы стратифицировать процесс наблюдения в отдаленном периоде в соответствии с результатами гистологического исследования опухоли.	B
В тех случаях, когда показана биопсия, необходимо получить образцы хорошего качества с помощью коаксиальной методики, чтобы повысить безопасность биопсии и максимально увеличить ее информативность.	B

### КЛАССИФИКАЦИЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

#### Классификация

Последняя версия классификации опухолей по системе TNM принята в 2009 г. (табл. 7.3). Прогностическая ценность этой классификации была подтверждена при исследованиях, проведенных как в отдельных медицинских центрах, так и в многоцентровых исследованиях (127, 128).

Таблица 7.3. Классификация по системе TNM, принятая в 2009 г. (126)

T — Первичная опухоль	
TX	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Признаки первичной опухоли отсутствуют
T1	Опухоль ≤ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
T1a	Опухоль ≤ 4 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
T1b	Опухоль > 4 см, но ≤ 7 см в наибольшем измерении
T2	Опухоль > 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
T2a	Опухоль > 7 см, но ≤ 10 см, не выходит за пределы почки
T2b	Опухоль > 10 см, но не выходит за пределы почки

T3	Опухоль распространяется на крупные вены и прорастает в надпочечник или периферические ткани (но не в ипсилатеральный надпочечник и не выходит за пределы фасции Героты)		
T3a	Опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или ее сегментарные ветви (с мышечной стенкой) либо опухоль прорастает в периренальные ткани и/или почечную пазуху (в клетчатку, окружающую почечную лоханку), но не выходит за пределы фасции Героты		
T3b	Опухоль макроскопически распространяется на нижнюю полую вену ниже уровня диафрагмы		
T3c	Опухоль макроскопически распространяется на нижнюю полую вену над уровнем диафрагмы или прорастает в стенку нижней полой вены		
T4	Опухоль прорастает фасцию Героты и выходит за ее пределы (и может прорасти в ипсилатеральный надпочечник)		
<b>N – Регионарные лимфатические узлы</b>			
NX	Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов		
N0	Нет признаков метастазов в регионарные лимфатические узлы		
N1	Имеются метастазы в одном регионарном лимфатическом узле		
N2	Множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах		
<b>M – Отдаленные метастазы</b>			
M0	Нет отдаленных метастазов		
M1	Отдаленные метастазы		
<b>Стадии</b>			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	N любое	M0
	T любое	N2	M0
	T любое	N любое	M1

Пояснения по вопросам классификации опухолей по системе TNM помещены на сайте <http://www.uicc.org/tnm>.

### ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Факторы, которые влияют на прогноз заболевания у больных ПКР, делят на анатомические, гистологические, клинические и молекулярные.

#### АНАТОМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Анатомические прогностические факторы включают размер опухоли, прорастание в вены, выход опухоли за пределы почечной капсулы, вовлечение надпочечника в опухолевый процесс, поражение метастазами лимфатических узлов и других органов (отдаленные метастазы). В классификации по системе TNM, которая в настоящее время является универсальной, эти факторы обычно рассматриваются вместе (см. табл. 7.3).

#### ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Гистологические прогностические факторы включают градацию по Фурману, гистологические подтипы, саркоматоидные элементы, микрососудистую инвазию, очаги некроза опухоли, а также инвазию собирательной системы. Градация по Фурману, основанная на морфологических особенностях клеточного ядра - наиболее распространенная гистологическая система градации ПКР (129). Несмотря на то, что оценка при градации по Фурману подвержена внутри- и межисследовательской вариабельности, она является независимым прогностическим фактором (130). Некоторые авторы предлагают упростить ее, считая, что двух- или трехуровневая градация не менее точно характеризует степень злокачественности опухоли, чем классическая четырехуровневая градация по Фурману (131,132) (УДД 3).

По классификации ВОЗ (133) выделяют три основных гистологических типа

ПКР: обычный (светлоклеточный) (80–90%); папиллярный (10–15%) и хромофобный (4–5%). По данным однофакторного анализа имеются небольшие различия в прогнозе между этими типами ПКР: наиболее благоприятный он при хромофобном ПКР, наименее благоприятный – при светлоклеточном (134,135). Однако прогностическая значимость принадлежности к тому или иному гистологическому типу утрачивается при стратификации опухоли по стадиям (135,136) (УДД: 3).

Папиллярный почечно-клеточный рак в свою очередь делится на два типа (137): тип 1, отличающийся относительно низкой степенью злокачественности, хромофильностью цитоплазмы клеток и благоприятным прогнозом, и тип 2, характеризующийся высокой степенью злокачественности, хромофильной цитоплазмой клеток и выраженной склонностью к метастазированию (УДД: 3).

Почечно-клеточный рак, ассоциированный с транслокацией Хр 11.2, отличается неблагоприятным прогнозом (138). Рак с этой мутацией, в целом, встречается редко, но у лиц молодого возраста, у которых выявлен ПКР, всегда следует исключить данную мутацию

Правомочность выделения указанных морфологических типов ПКР подтверждается различиями, выявленными при цитогенетическом и молекулярно-биологическом исследовании этих опухолей (139–141) (УДД: 2b).

#### **КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ**

При прогнозировании по клиническим факторам учитывают общее состояние больного, местные симптомы и такие признаки, как кахексия, анемия, количество тромбоцитов (142–145) (УДД: 3).

#### **МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ФАКТОРЫ**

В настоящее время проводится исследование целого ряда молекулярных маркёров, включая карбоангидразу IX, фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), клеточный маркер пролиферации Ki67, белок p53, фосфатазу с двойной субстратной специфичностью, кодируемую геном PTEN (регулирует клеточный цикл), Е-кадгерин, С-реактивный белок (CRP), остеопонтин (146) и гликопротеин CD44 (играет важную роль в клеточной адгезии) (147,148) (УДД: 3). Пока не удалось доказать, что учет какого-либо из перечисленных факторов при определении прогноза у больных ПКР повышает прогностическую ценность системы, поэтому определять уровень этих факторов при рутинном обследовании таких больных не рекомендуется. Наконец, несмотря на перспективность исследования профиля экспрессии генов, до сих пор с помощью этого метода не удалось идентифицировать у больных ПКР новые релевантные прогностические факторы (149).

#### **ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ И НОМОГРАММЫ**

Созданы и успешно апробированы послеоперационные прогностические системы и номограммы (150–156). Эти системы, возможно, имеют большую предсказательную ценность по сравнению с классификацией по системе TNM и градацией степени злокачественности опухоли по Фурману (УДД: 3). Важным

достоинством разработанных номограмм является их высокая прогностическая точность и объективность оценки любого нового прогностически значимого параметра. Перед включением в прогностическую систему нового прогностического фактора следует проверить, превосходит ли он по своей прогностической значимости принятую в качестве эталонной прогностическую систему, основанную на результатах гистологического исследования (157). Недавно были разработаны новые номограммы с очень высокой точностью дооперационного прогнозирования (158,159). В табл. 7.4 подытожены сведения о созданных к настоящему времени системах оценки прогноза при ПКР.

Рекомендации	УУР
Рекомендуется современная система TNM, так как она помогает выбрать тактику лечения и оценить прогноз.	В
Следует использовать также систему градации по Фурману.	В
При метастатическом раке необходимо использовать систему стратификации, чтобы выбрать адекватный метод лечения первой линии.	В
При локализованном раке рутинное использование интегральных прогностических систем и номограмм не рекомендуется, даже если такие системы могут обосновать включение больного в клиническое испытание.	В
В настоящее время нет каких-либо молекулярных прогностических факторов, которые можно было бы рекомендовать для клинического пользования	В

Таблица 7.4. Обобщение анатомических, гистологических и клинических факторов, включаемых в большинство прогностических моделей для больных с локализованным и метастатическим ПКР

Прогностические модели	Факторы												
	Стадия TNM	ECOG PS	Индекс Карновского	Симптомы ПКР	Градация по Фурману	Некрозополи	Размер опухоли	Время от момента установления диагноза до начала лечения	ЛДГ	Уровень кальция откорректированный	Гемоглобин	Нейтрофилы	Тромбоциты
Локализация ПКР	UIS S	X	X		X								
	SSIGN	X			X	X	X						
	Номограммы Караке	X			X	X							

М ет ас та ти че ск ий П К Р	ви- ча														
	MS KCC			X					X	X	X	X			
	Мо- дел ь Хен гса			X					X		X	X	X	X	X

ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) — Общее состояние по шкале Западной кооперированной онкологической научно-исследовательской группы; LDH (lactate dehydrogenase) — лактатдегидрогеназа; MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) — Мемориальный онкологический центр им. Слоуна-Кеттеринга; PS (performance status) — общее состояние (качество жизни); SSIGN (Stage Size Grade Necrosis) — оценка по прогностической шкале, учитывающей стадию, размер, степень злокачественности опухоли и наличие в ней очагов некроза; UISS (University of California Los Angeles integrated staging system) — интегрированная прогностическая шкала, разработанная в Калифорнийском университете в Лос-Анжелесе.

### ДРУГИЕ ОПУХОЛИ ПОЧКИ

Тщательное морфологическое исследование с использованием современных иммуногистохимических и молекулярно-биологических методов позволило разработать современную классификацию эпителиальных опухолей почки, которая приводится в монографии ВОЗ, изданной в 2004 г. (160). В 2013 г. ожидается выход в свет пересмотренной гистопатологической классификации. На долю трех перечисленных выше типов ПКР — светлоклеточного (сПКР), папиллярного (пПКР) и хромофобного (хПКР) — приходится 85–90% опухолей почки. Остальные 10–15% представлены редкими спорадическими и семейными формами рака, некоторые из которых были описаны недавно, и ряд неклассифицируемых форм рака (табл. 7.5).

Таблица 7.5. Обобщенные данные о злокачественном потенциале и лечении других опухолей почек (УУР: С)

Опухоль	Злокачественный потенциал	Лечение локализованной опухоли
Саркоматоидный вариант ПКР	Высокий	Хирургическое
Мультилокулярный светлоклеточный ПКР	Низкий; опухоль не метастазирует	Хирургическое, оправдана органосохраняющая операция
Рак протоков Беллини	Высокий, опухоль отличается очень агрессивным ростом	Хирургическое; при метастазах целесообразность операции оспаривается
Медуллярный рак почки	Высокий, опухоль отличается очень агрессивным ростом	Хирургическое
Транслокационный рак почки	Умеренный	Хирургическое, оправдана органосохраняющая операция
Муцинозный тубулярный и веретенноклеточный рак почки	Умеренный	Хирургическое, оправдана органосохраняющая операция
Рак почки, ассоциированный с терминальной стадией заболевания почек	Вариабельный	Хирургическое
Метанефральные опухоли	Доброкачественные опухоли	Хирургическое, оправдана

	ли	органосберегающая операция
Смешанные эпителиальные и стромальные опухоли почки (REST)	Низкий	Хирургическое, оправдана органосберегающая операция
Онкоцитома	Доброкачественная опухоль	Активно-выжидательная тактика или хирургическое лечение; оправдана органосберегающая операция
Наследственные опухоли почек	Высокий	Хирургическое, оправдана органосберегающая операция
Ангиомиолипома	Доброкачественная опухоль	Операция показана лишь при строгом отборе больных
Неклассифицированные опухоли	Вариабельные	Хирургическое, оправдана органосберегающая операция

### **РАК ПРОТОКОВ БЕЛЛИНИ (РАК СОБИРАТЕЛЬНЫХ ТРУБОЧЕК)**

Рак собирательных трубок — редкий тип ПКР, который часто проявляется в поздней стадии. Число больных, у которых на момент установления диагноза имеются метастазы, достигает 40%, и большинство пациентов умирает в течение 1–3 лет после установления диагноза. Выживаемость больных раком собирательных трубочек выше, чем при светлоклеточном раке (отношение шансов составляет 4,49) (161). По данным исследования наиболее многочисленной на сегодняшний день группы больных раком собирательных трубочек (n = 81), доля больных с метастазами в регионарные лимфатические узлы на момент выявления опухоли составила 44%, а больным с отдаленными метастазами — 32%. Пятилетняя и 10-летняя выживаемость оказалась равна 48% и 14% соответственно (162–164). Медиана продолжительности жизни этих больных составила 30 мес. (165). Эффективность таргетной терапии у таких пациентов низкая (166).

### **МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК ПОЧКИ**

Медуллярный рак почки отличается особенно высокой степенью злокачественности, тяжелым клиническим течением и поражает в основном мужчин, принадлежащих к черной расе, которые являются гетерозиготными носителями гена серповидно-клеточной анемии. Однако описаны случаи заболевания медуллярным раком почки представителей белой расы и у латиноамериканцев, не являющихся носителями этого гена (162). Медуллярный рак почки является подтипом рака собирательных трубок (167). Встречается он очень редко, составляя примерно 2% всех первичных опухолей почки у лиц в возрасте от 10 до 20 лет.

Метастазы на момент установления диагноза имеются у 95% больных (162,168,169). Медиана выживаемости равна 5 мес. (165). Выполнения одного лишь хирургического вмешательства недостаточно (168), системная терапия не разработана; обычно назначают различные схемы химиотерапии. Медуллярный рак почки чувствителен к лучевой терапии. Из-за низкой распространенности этой опухоли ожидать проведения рандомизированных клинических исследований по лечению медуллярного рака почки в обозримом будущем не приходится (170).

### **САРКОМАТОИДНЫЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК**

Саркоматоидный ПКР представляет собой рак с высокой степенью злокачественной трансформации клеток, но не образует самостоятельного гистологического типа. Саркоматоидные изменения в ПКР ассоциированы с неблагоприятным прогнозом (171). Выживаемость больных саркоматоидным ПКР и сПКР примерно одинакова (161). Саркоматоидный рак с метастазами плохо поддается системной терапии. Лечение сунитинибом даёт посредственные результаты (172). Назначают также сочетанную терапию гемцитабином и доксорубицином (173). (УДД: 3) (УУР: С).

#### **НЕКЛАССИФИЦИРОВАННЫЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК**

Под неклассифицированным ПКР понимают такие его разновидности, которые невозможно отнести ни к одному из описанных выше типов (160).

#### **МУЛЬТИЛОКУЛЯРНЫЙ КИСТОЗНЫЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК**

Строгих гистопатологических критериев данного подтипа ПКР нет. В классификации ВОЗ от 2004 г. (160) мультилокулярный кистозный ПКР является самостоятельной нозологической единицей, хотя это, фактически, высокодифференцированная форма сПКР (174). На долю мультилокулярного кистозного ПКР приходится примерно 3,5% случаев рака почки, при котором выполняют хирургическое вмешательство (175). На сегодняшний день случаи метастазирования его не описаны (175,176). В соответствии с классификацией Босняка, которая основывается на результатах исследования методами визуализации, мультилокулярный кистозный ПКР относится к кистозным поражениям II или III категории (177–179). Однако он может представлять собой также смешанную эпителиальную и стромальную опухоль почки или кистозную нефрому (оба случая описаны ниже), либо мультилокулярную кисту — все эти опухоли имеют доброкачественную природу. Во многих случаях биопсия и исследование замороженных срезов, выполненные до операции, не позволяют поставить правильный диагноз. Методом выбора при мультилокулярном кистозном образовании повышенной плотности является органосохраняющая операция (УДД: 3) (УУР: В) (174–176, 178, 179).

#### **ПАПИЛЛЯРНАЯ АДЕНОМА**

Папиллярные аденомы — это опухоли, имеющие папиллярную или тубулярную архитектуру, низкую степень злокачественности по признаку атипичности клеточных ядер и размер 5 мм или менее (160). Из-за столь небольшого размера папиллярные аденомы обычно обнаруживают случайно при исследовании почки, удаленной по другому поводу.

#### **ТРАНСЛОКАЦИОННЫЙ РАК ПОЧКИ**

Транслокационный рак почки — это редкие формы рака почки, ассоциированного с транслокацией генов семейства MTF/TFE, которые обычно поражают детей и лиц молодого возраста. В большинстве своём (примерно в 90% случаев) причина развития транслокационного рака бывает связана с фактором транскрипции E3 (TFE3), который локализуется на коротком плече хромосомы X (Xp11.2). Эта опухоль, по-видимому, растет медленно, хотя обычно диагностируется в поздней стадии; у взрослых она отличается значительно более высоким злокачественным потенциалом (162). Выделяют два основных подтипа транслокационного рака (ASPL/TFE3 и PRCC/TFE 3). Таргетная терапия моноклональными антителами, направленными против фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), оказывает частичный эффект (180, 181).



Существует и другая редкая группа ПКР, связанная с транслокацией [t(6; 11) (p21; q12)] (162, 182). Описан случай метастатического транслокационного рака, при котором был отмечен частичный эффект на терапию сунитинибом (183).

### **МУЦИНОЗНЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ И ВЕРЕТЕНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ПОЧКИ**

Эта форма рака почки исходит из эпителия петли Генле. В большинстве случаев тубулярный и веретенноклеточный рак почки — это рак с низким злокачественным потенциалом (160, 162, 184).

### **РАК ПОЧКИ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧКИ**

Для приобретенной кистозной болезни почек (ПКБП) характерны дегенеративные кистозные изменения в почках и более высокая заболеваемость ПКР. ПКБП отмечается примерно у 50% больных, которым проводится гемодиализ, причем на частоту ПКБП влияют длительность лечения гемодиализом, пол больного (мужчины болеют в три раза чаще женщин), а также диагностические критерии, связанные с методом диагностики. ПКР развивается у 4% больных в терминальной стадии заболевания почек (ТСЗП). Риск развития ПКР в терминальной стадии заболевания почек в 10 раз превышает риск ПКР в среднем в общей популяции. По сравнению со спорадическим ПКР, ПКР, ассоциированный с ПКБП и ТСЗП, характеризуется мультицентрическим ростом и поражением обеих почек, часто наблюдается у больных молодого возраста (преимущественно у мужчин) и меньшей степенью злокачественности (185, 186). Относительно меньшая скорость прогрессирования ПКР при ТСЗП связана с особенностями основного заболевания, а не специфическими молекулярными путями обмена, которые, возможно, присущи ТСЗП и которые еще предстоит исследовать (186). Почечно-клеточному раку, развившемуся в нативной почке больного с трансплантированной почкой, присущ целый ряд клинических и патоморфологических особенностей, которые делают исход лечения у этих больных более благоприятным, чем у больных в ТСЗП, которые получают только лечение гемодиализом. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, связано ли это с особыми молекулярными механизмами или отклонениями, обусловленными различиями в методах диагностики (187). Хотя спектр гистологических изменений в опухолях, развившихся на фоне ПКБП, такой же, как при спорадическом ПКР, в первом случае частота папиллярного типа ПКР составляет 41–71%, в то время как при спорадическом ПКР папиллярный тип выявляют лишь в 10% случаев. Остальные случаи ПКР приходятся на светлоклеточный тип (162, 185, 186). Tickoo и соавт. (188) описали две новых формы рака почки, ассоциированного с ТСЗП: ПКР, ассоциированный с приобретенной кистозной болезнью почек, и светлоклеточный папиллярный ПКР. Пока о правомочности выделения этих двух форм в самостоятельные нозологические единицы ведутся оживленные дискуссии. Светлоклеточный (тубуло)папиллярный ПКР был выявлен и в «нормальной» почке и имел низкий злокачественный потенциал (189, 190). Вопрос о существовании ПКР, ассоциированного с ПКБП, является спорным (186). Во всяком случае, больным в терминальной стадии заболевания почек следует ежегодно выполнять УЗИ почек. При выявлении у них ПКР показана радикальная минимально-инвазивная нефрэктомия, которая в этих случаях относительно безопасна (191).

### **МЕТАНЕФРАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ**

Метанефральные опухоли делят на метанефральную аденому, аденофиброму и

метанефральную стромальную опухоль. Метанефральные опухоли встречаются очень редко, и хирургическое иссечение пораженной почки обычно бывает достаточным для излечения больных (160).

### **ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ И СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ПОЧЕК**

Согласно новой концепции, целесообразно выделять в одну группу эпителиальные и стромальные опухоли почек (REST – **R**enal **E**pithelial and **S**tromal **T**umours). Это две доброкачественные смешанные мезенхимальные и эпителиальные опухоли: кистозная нефрома и смешанная эпителиальная и стромальная опухоль (192). По данным исследования методами визуализации кистозные опухоли, относимые к REST, обычно соответствуют кистозным поражениям III типа, реже II и IV типов по классификации Босняка (177, 179). Хотя в отдельных случаях был отмечен агрессивный рост опухоли, оба этих типа опухоли обычно доброкачественные и иссечение их позволяет добиться излечения (192).

### **ОНКОЦИТОМА**

Онкоцитомы почки – это доброкачественные опухоли (160), которые составляют примерно 3–7% всех опухолей почки (193). Одного лишь исследования методами визуализации недостаточно для того, чтобы отдифференцировать онкоцитому от ПКР. В основе диагностики этой опухоли лежит гистопатологическое исследование (194, 195). Несмотря на то что диагноз до операции можно поставить только с помощью чрескожной биопсии, специфичность этого исследования невелика, так как онкоцитарные клетки обнаруживаются также при светлоклеточном ПКР (зернисто-клеточный или гранулярно-клеточный вариант ПКР) и эозинофильном (тип 2) и онкоцитарном варианте пПКР. В отдельных случаях гистологически верифицированной онкоцитомы можно придерживаться активно-выжидательной тактики. При альтернативном подходе показана резекция почки открытым или минимально-инвазивным способом (УДД: 3) (УУР: С) (196, 197).

### **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ РАКА ПОЧКИ**

Наследственные опухоли почки выявляются при таких врожденных заболеваниях, как синдром Гиппеля–Линдау, семейный папиллярный ПКР, синдром Берта–Хогга–Дюбе (см. гибридная онкоцитомы – хромофобная карцинома), наследственный лейомиоматоз и ПКР (НЛПКР), туберозный склероз и конституциональная транслокация хромосомы 3 (160, 198).

### **МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ**

Мезенхимальные опухоли включают в себя различные типы доброкачественных опухолей и сарком, которые встречаются относительно редко, за исключением ангиомиолипомы.

### **АНГИОМИОЛИПОМА**

Ангиомиолипома (АМЛ) – доброкачественная мезенхимальная опухоль, состоящая из различного соотношения жировой ткани, веретеновидных и эпителиоидных гладкомышечных клеток и кровеносных сосудов с патологически утолщенными стенками. Ангиомиолипома может встречаться спорадически. Заболеваемость женщин этой опухолью в четыре раза превосходит заболеваемость у мужчин. Тенденция к повышенной её частоте отмечается также

у больных туберозных склерозом; в этих случаях она нередко бывает множественной, имеет двустороннюю локализацию, более крупные размеры и часто склонна к кровотечениям. На долю АМЛ приходится примерно 1% опухолей почки, удаляемых хирургическим путем. Наличие в опухоли жировой ткани часто позволяет диагностировать ее с помощью УЗИ, КТ и МРТ. К биопсии прибегают редко. До операции трудно бывает отличить АМЛ, состоящие преимущественно из гладкомышечных клеток, от эпителиальных опухолей. Ангиомиолипому у больных туберозным склерозом можно выявить и в лимфатических узлах, но в этих случаях она является не метастатической, а следствием мультицентрического роста. Ангиотропность липомы обуславливает склонность ангиомиолипомы распространяться на почечную и даже нижнюю полую вену. При поражении лимфатических узлов и опухолевом тромбозе АМЛ обычно имеет доброкачественный характер, и лишь эпителиоидный вариант АМЛ является потенциально злокачественным (160, 199). Ангиомиолипомам присущ медленный, неуклонно прогрессирующий рост (0,088 см/год); осложненное течение для них не характерно (200). Основным осложнением АМЛ почки является ретроперитонеальное кровотечение и кровотечение в собирательную систему, которое может представлять угрозу жизни больного (201). Склонность к кровотечениям при АМЛ связана с ангиогенным компонентом опухоли, который обуславливает бессистемный рост изменённых, аневризматически расширенных сосудов (201). Наиболее значимыми факторами риска кровотечения при АМЛ являются размер опухоли, степень выраженности ангиогенного компонента опухоли и туберозный склероз у больного (201, 202). К основным факторам, являющимся показанием к операции, относятся боль, кровотечение и подозрение на злокачественную трансформацию опухоли.

Профилактическое удаление АМЛ оправдано в случаях, когда:

- опухоль имеет крупные размеры, хотя окончательно принятого порогового значения размера опухоли, при котором показана операция, нет. Ранее рекомендованный размер > 3–4 см в настоящее время оспаривается (200, 201, 203);
- женщина, у которой выявлена АМЛ, находится в репродуктивном периоде (202) (УДД: 3) (УУР: С).

В большинстве случаев АМЛ можно обойтись резекцией почки, хотя у некоторых больных бывает необходимо выполнить нефрэктомия (202) (УДД: 3). В качестве стандартного метода лечения можно выполнить селективную эмболизацию почечной артерии и радиочастотную абляцию (200, 201, 203). Хотя селективная эмболизация почечной артерии в отдельных случаях позволяет остановить острое кровотечение, применение ее при хроническом кровотечении, связанном с АМЛ, значительно менее эффективно (204). В настоящее время проводятся клинические испытания медикаментозного лечения ингибиторами mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) (205). Появились сообщения о применении сиролимуса, позволяющем отсрочить выполнение операции (206).

### **НОВЫЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗНОВИДНОСТИ РАКА ПОЧКИ**

Недавно были описаны новые гистологические разновидности рака почки, клинических данных о которых пока недостаточно. Некоторые из этих разновидностей войдут в новую гистопатологическую классификацию.

#### **Гибрид онкоцитома–хромофобный ПКР**

Гибридная онкоцитарная/хромофобная опухоль почки была впервые описана у больных с синдромом Берта–Хогга–Дюбе (редкий синдром, наследуемый по аутосомно-доминантному типу, характеризующийся наличием гамартом в коже и

множественными опухолями в почках), ассоциированным с почечным онкоцитозом. Описан также спорадический вариант этого синдрома. Опухоль растет медленно, однако у некоторых больных она может иметь высокий злокачественный потенциал, поэтому тактика в отношении больных с данной опухолью должна быть такой же, как при хромофобном ПКР (207, 208).

### **Онкоцитарный папиллярный ПКР типа III**

Эту опухоль обозначают как пПКР типа III. По сравнению с пПКР типа I и II, у неё отсутствует псевдокапсула; для неё не характерны массивные некрозы и экстракapsулярный рост. Злокачественный потенциал у неё низкий (209).

### **Тубулоцитарный почечно-клеточный рак**

Тубулоцитарный ПКР развивается преимущественно у мужчин в довольно широком возрастном диапазоне. Имеется тесная связь между тубулоцитарным ПКР и пПКР. Опухоль часто имеет кистозный компонент, на основании которого по классификации Босняка её можно отнести к категории III или IV. Тубулоцитарный ПКР обладает определенным злокачественным потенциалом (210).

### **Фолликулярный рак почки, напоминающий рак щитовидной железы (211)**

Редкая опухоль, имеющая выраженное сходство с фолликулярным высокодифференцированным раком щитовидной железы.

### **ПКР, ассоциированный с нейробластомой (160)**

Чрезвычайно редкая, гетерогенная по своим морфологическим проявлениям опухоль.

### **Ангиомиоаденоматозная опухоль почки (212)**

Рассматривается возможная связь данной опухоли со светлоклеточным папиллярным ПКР (см выше) (189, 190, 213).

<b>Рекомендации</b>	<b>УДД</b>	<b>УУР</b>
Все перечисленные выше относительно редкие опухоли почки, кроме ангиомиолипомы, невозможно дифференцировать от ПКР на основании результатов лучевых методов исследования. Поэтому тактика лечения их такая же, как при ПКР.	3	C
При кистозных поражениях почки, соответствующих III и IV категории по классификации Босняка, показано хирургическое лечение. При кистозных образованиях III категории следует выполнить резекцию почки (органосберегающая операция)	3	C
Если диагноз онкоцитомы верифицирован с помощью биопсии, то лучше прибегнуть к активно-выжидательной тактике.	3	C
При ангиомиолипоме методы лечения, направленные на её удаление (нефрэктомия или резекция почки) либо разрушение (термоабляция или селективная эмболизация питающей артерии) показаны лишь в отдельных случаях, при этом предпочтительно выполнение органосберегающей операции	3	C
При редких типах опухолей почки в далеко зашедшей стадии стандартизированного подхода к лечению не существует.	4	C

## **ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННОГО ПКР И МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПКР**

### **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

- Радикальная нефрэктомия более не является стандартным лечением ПКР в ранней стадии (T1) (УДД: 3).
- При опухолях почки, превышающих в размере 7 см, после выполнения органосберегающей операции или при выявлении опухолевых клеток по краю резекции риск местного рецидива опухоли высок (УДД: 3).
- При лапароскопической радикальной нефрэктомии по сравнению с открытой нефрэктомией частота осложнений меньше (УДД: 1a).
- Частота успешных результатов и выживаемость после лапароскопической и открытой радикальной нефрэктомии по поводу рака в ранней стадии (T1–T2)

примерно одинаковы (УДД: 3).

- Лапароскопическая резекция почки - технически отработанная операция в ряде клиник (УДД: 3).
- Исследования, посвященные сравнительной оценке качества жизни больных и периоперационных исходов при лапароскопической и открытой резекции почки, еще предстоит выполнить (УДД: 3).

Рекомендации	УДД	УУР
Хирургическое удаление опухоли — основа лечения ПКР, с помощью которого можно добиться выздоровления больного.		C
Больным с ранней стадии заболевания (T1) во всех возможных случаях вместо радикальной нефрэктомии следует выполнять органосберегающие вмешательства.	3	B
Если по данным дооперационной КТ надпочечник не изменен, и на операции нет признаков метастатического поражения надпочечника или прорастания в него опухоли, то адреналэктомия не рекомендуется.	3	C
Расширенное иссечение лимфатических узлов не рекомендуется, так как оно, по-видимому, не повышает выживаемость. К нему следует прибегнуть лишь в случаях, когда лимфатические узлы пальпируются или увеличены.	1b	A
Больным, у которых отмечается массивная гематурия или боль в боковом отделе живота, целесообразно выполнить в качестве паллиативной меры эмболизацию артерии, питающей опухоль.		C
При солитарных опухолях почки размером до 7 см стандартной операцией считается резекция почки, если она технически выполнима.	3	C
Для профилактики местного рецидива опухоли достаточно добиться отсутствия опухолевых клеток по краю резекции почечной ткани.		B
Выполнение лапароскопической радикальной нефрэктомии рекомендуется при раке почки в стадии T2.		C
Лапароскопическая радикальная нефрэктомия является стандартным методом лечения у больных раком почки с клинической стадией T2, а также при невозможности выполнить резекцию почки.		C
Лапароскопическую радикальную нефрэктомию при раке почки, соответствующем T1, не следует выполнять, если можно ограничиться резекцией почки.	3	C
Расширенная лимфаденэктомия не рекомендуется, так как она, по-видимому, не повышает выживаемость больных. Ее выполнение должно быть ограничено случаями, когда необходимо уточнить стадию опухолевого процесса путем иссечения пальпируемых или увеличенных лимфатических узлов.	1b	A
Лапароскопическая и роботизированная резекция почки является альтернативой открытой резекции почки.		C
Открытая резекция почки в настоящее время остается «золотым стандартом» органосберегающих операций.		C

#### Методы терапии рака почки, альтернативные хирургическому лечению

- При активно-выжидательной тактике больных сначала наблюдают, оценивая размеры опухоли в динамике с помощью методов визуализации (УЗИ, КТ или МРТ), и лишь при появлении признаков роста опухоли прибегают к ее хирургическому удалению (УДД: 3).
- Адьювантная терапия цитокинами не повышает выживаемость больных после нефрэктомии по поводу рака почки (УДД: 1b).

Рекомендации	УУР
При небольшом размере злокачественной опухоли почки у пожилых больных и больных с сопутствующими заболеваниями, когда ожидаемая продолжительность жизни ограничена, оправдана активно-выжидательная тактика	
Больным с небольшой опухолью почки, которым из-за пожилого возраста или тяжелых сопутствующих заболеваний традиционное хирургическое вмешательство противопоказано, можно выполнить аблативную операцию, например, криоабляцию или радиочастотную абляцию.	

Перед выполнением аблативной операции необходима биопсия опухоли, которая целесообразна и при активном наблюдении больного, чтобы стратифицировать динамику опухоли по результатам гистологического исследования.	
Другие чрескожные методы деструкции опухоли под контролем методов визуализации и минимально-инвазивные способы абляции, такие, как микроволновая, лазерная или абляция высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком, находятся на стадии разработки и применяются лишь в виде эксперимента.	
Адьювантная терапия пока применяется лишь в рамках клинических испытаний.	

### **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПКР (НЕФРЭКТОМИЯ ИЛИ ЦИТОРЕДУКЦИОННАЯ ОПЕРАЦИЯ)**

Нефрэктомия при раке почки может привести к излечению, если удаляется вся опухолевая ткань. Для большинства больных с метастазами выполнение циторедуктивной операции является паллиативной мерой и требует назначения системной терапии. По данным мета-анализа двух рандомизированных клинических исследований, в которых сравниваются циторедуктивная операция в сочетании с иммунотерапией с одной лишь иммунотерапией, выживаемость больных, которым была выполнена циторедуктивная операция, оказалась выше (214). Нефрэктомию при метастатическом раке почки рекомендуется выполнять в том случае, если больному будет проводиться также терапия интерфероном-альфа (УДД: 1a).

### **ХИРУРГИЧЕСКОЕ УДАЛЕНИЕ И/ИЛИ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАЗОВ ПКР**

- Метастазэктомия у больных ПКР целесообразна и улучшает клинический прогноз. Роль метастазэктомии следует постоянно уточнять, особенно если её выполняют в сочетании с таргетной системной терапией (УДД: 3).
- Лучевая терапия при метастазах ПКР в кости и головной мозг может существенно облегчить симптомы заболевания (например, боль) (УДД: 3).

<b>Рекомендации</b>	<b>УУР</b>
У больных с метастатическим ПКР метастазэктомия показана в тех случаях, когда опухоль резектабельна, и общее состояние больного позволяет выполнить такую операцию.	C
Метастазэктомия оправдана у больных с резидуальной опухолью и резектабельными метастазами, у которых ранее был получен эффект на иммунотерапию и/или другие методы лечения.	C
В отдельных случаях стереотаксическая радиотерапия при метастазах в кости или в головной мозг может облегчить симптомы заболевания.	C

### **СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАЗОВ ПКР**

#### **ХИМИОТЕРАПИЯ**

ПКР развивается из проксимальных почечных канальцев, в клетках которых высок уровень экспрессии белка лекарственной полирезистентности гликопротеина Р, и поэтому характеризуется резистентностью к большинству химиопрепаратов.

- У больных ПКР с метастазами терапия 5-фторурацилом в сочетании с иммунотерапией дает такой же эффект, как монотерапия интерфероном-альфа (УДД: 1b).
- При светлоклеточном ПКР с метастазами монокимиотерапия неэффективна (УУР: B).

**ИММУНОТЕРАПИЯ**

- Монотерапия интерфероном-альфа отныне не рекомендуется в качестве терапии первой линии для лечения больных ПКР с метастазами (УДД: 1b).
- Монотерапию интерфероном-альфа пока можно рекомендовать для лечения отдельных больных, в частности тех, у кого относительно удовлетворительное общее состояние, рак почки относится к светлоклеточному типу, и метастазы имеются только в лёгких (УДД: 2).
- Побочные эффекты у ИЛ-2 более выражены и наблюдаются чаще, чем у интерферона-альфа (УДД: 2–3).
- Терапия высокими дозами ИЛ-2 эффективна у отдельных больных раком почки (УДД: 1b).
- Интерлейкин-2 можно применять в виде монотерапии с благоприятным прогнозом у отдельных больных (УДД: 1b).
- Сочетанная терапия бевацизумабом и интерфероном-альфа более эффективна по сравнению с монотерапией интерфероном-альфа у больных, относящихся к группе низкого и промежуточного риска (табл. 7.6, см. табл. 7.7), ранее не получавших противоопухолевой терапии (УДД: 1b).
- Вакциноterapia опухолевым антигеном 5T4 не повышает выживаемость по сравнению со стандартной терапией первой линии (УДД: 1b).

Таблица 7.6. Прогностические критерии выживаемости, разработанные в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна–Кеттеринга, при поздних стадиях ПКР в зависимости от пяти факторов риска по Мотцеру (216): лечение интерфероном-альфа

Факторы риска*	Значение
Общее состояние по Карновскому	<80
Время от момента установления диагноза до начала терапии интерфероном-альфа	<12 мес.
Гемоглобин	<нижней границы референтного диапазона значений
Лактатдегидрогеназа	В 1,5 раза > верхней границы нормального диапазона
Откорректированное значение уровня кальция в сыворотке крови	>10,0 мг/дл (2,4 ммоль/л)

\*Низкий уровень риска — отсутствие факторов риска; умеренный риск — 1 или 2 фактора риска; высокий риск — 3 фактора риска и более.

Рекомендации	УУР
Монотерапию интерфероном-альфа или высокодозную болюсную терапию ИЛ-2 можно рекомендовать в качестве терапии первой линии лишь отдельным больным ПКР с метастазами, у которых опухоль относится к светлоклеточному гистологическому типу и прогностические факторы благоприятные.	А
Сочетанная терапия бевацизумабом и интерфероном-альфа рекомендуется в качестве терапии первой линии лишь больным группы низкого и промежуточного риска.	В
Иммунотерапия ИЛ-2 эффективна лишь у тех больных ПКР с метастазами, у которых опухоль относится к светлоклеточному типу и имеется благоприятный прогностический профиль.	
Сочетанная терапия цитокинами и химиопрепаратами по сравнению с монотерапией цитокинами не повышает общую выживаемость больных.	А

**ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, НАЦЕЛЕННЫЕ ПРОТИВ VEGF, ДРУГИЕ КИНАЗЫ РЕЦЕПТОРОВ И МИШЕНЬ РАПАМИЦИНА МЛЕКОПИТАЮЩИХ (mTOR)**

Достижения молекулярной биологии последнего времени способствовали разработке ряда новых препаратов для лечения ПКР с метастазами.

При спорадическом светлоклеточном ПКР накопление фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), вследствие инактивации гена Гиппеля–Линдау вызывает гиперэкспрессию фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF), которые стимулируют неоангиогенез (219–221). Это процесс способствует развитию и прогрессии ПКР. В настоящее время в США и странах Европы разрешены для лечения метастатического ПКР несколько таргетных препаратов:

- сорафениб (Нексавар);
- сунитиниб (Сутент);
- бевацизумаб (Авастин) в сочетании с интерфероном-альфа;
- пазопаниб (Вотриент);
- темсиролимус (Торисел);
- эверолимус (Афинитор);
- акситиниб (Инлита).

Новые препараты, нацеленные на подавление ангиогенеза, а также сочетания этих препаратов друг с другом или с цитокинами находятся пока на стадии исследования. Один из новых ингибиторов ангиогенеза (тивозаниб) прошел 3 стадию клинических испытаний и в настоящее время пока не разрешен для применения. Большинство имеющихся данных характеризуют активность тивозаниба по отношению к светлоклеточному раку; поэтому судить об эффективности его при несветлоклеточных типах ПКР невозможно.

В большинстве случаев прохождения таргетных препаратов 3 фазы клинических испытаний больных стратифицируют в соответствии с моделью риска, разработанной в Мемориальном онкологическом центре Слоуна–Кеттеринга (критерии MSKCC), как опубликовано в статье от 2002 г. (215) (см. табл. 7.6). Поскольку критерии MSKCC были приняты в эру цитокинов, то международный консорциум баз данных разработал и апробировал новую модель риска [модель DCM (Database Consortium Model), которая позволяет дать более точную оценку прогноза для больных, которые лечатся в настоящее время - в эру таргетных препаратов. В модель DCM (табл. 7.7) по сравнению с моделью MSKCC добавлены в качестве факторов риска нейтрофилия и тромбоцитоз, а ЛДГ изъята из прогностических факторов (222). Недавно DCM была применена для получения данных по условной выживаемости, которые можно использовать для консультирования больных (223). Модель DCM прошла валидацию; ее сравнивали с такими моделями риска, как модель Фонда Кливлендской клиники (CCF), французской моделью и моделью Международной рабочей группы по раку почки (IKCWG). Уровень конкордантности модели DCM составил 0,66 и не отличался от такового других моделей, что указывало на достижение «потолка» в возможности прогнозирования на основе одних лишь клинических факторов. Тем не менее, реальные и расчётные показатели смертности за два года наблюдения оказались наиболее близкими в случае модели DCM (224). Эта модель успешно прошла внешнюю валидацию, что даёт возможность применять ее в эру таргетной терапии (224).

Таблица 7.7. Медиана продолжительности жизни и доля больных ПКР, переживших двухлетний рубеж, при лечении таргетными препаратами: оценка с помощью модели DCM по данным Heng и соавт. (222, 224)

Прогноз	Больные		Медиана продолжительности жизни	2-летняя общая выживаемость
---------	---------	--	---------------------------------	-----------------------------



			(мес)*	(ДИ 95)**
Благоприятный	157	18	43,2	75 (65–82 )
Промежуточный	440	52	22,5	53 (46–59 )
Плохой	252	30	7,8	7 (2–16 )

ДИ — доверительный интервал.

## ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ

### Сорафениб

Сорафениб представляет собой пероральный мультикиназный ингибитор, подавляющий активность Raf-1 серин/треониновой киназы, B-Raf, рецептора-2 фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR-2), рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), FMS-подобной тирозинкиназы-3 (FLT-3) и с-KIT. В фазе 3 клинических испытаний у больных, которым не помогла иммунотерапия, или которые не соответствовали критериям для ее назначения, проведено сравнение сорафениба и плацебо. Результаты испытаний показали, что сорафениб увеличивал продолжительность жизни без признаков прогрессии опухоли на 3 мес. (225). Выживаемость больных, которые вместо плацебо перешли на лечение сорафенибом, несколько повысилась (226).

### Сунитиниб

Сунитиниб — ингибитор оксиндол тирозинкиназы. Он селективно ингибирует PDGFR, VEGFR, с-KIT и FLT-3, а также обладает противоопухолевой активностью и подавляет ангиогенез. Во 2 фазе клинических испытаний сунитиниб в качестве препарата второй линии, назначенный в виде монотерапии больным с метастатическим ПКР, оказался эффективным у 34–40% из них и стабилизировал состояние более чем на 3 мес. у 27–29% больных (227).

В 3 фазе клинических испытаний в качестве препарата первой линии, сунитиниб, назначенный в виде монотерапии, по сравнению с терапией интерфероном-альфа вызвал более значительное увеличение выживаемости без прогрессии опухоли (11 мес. против 5 мес.;  $P < 0,000001$ ). Результаты испытаний показали, что монотерапия интерфероном-альфа у больных с метастатическим ПКР, относящимся к группе низкого и промежуточного риска, уступает по эффективности монотерапии сунитинибом (228).

Во 2 фазе рандомизированных клинических испытаний у 292 больных метастатическим светлоклеточным ПКР результаты лечения сунитинибом в дозе 50 мг/сут 4-недельными курсами с межкурсовыми интервалами в 2 нед. сравнивались с результатами непрерывной терапии сунитинибом в дозе 37,5 мг/сут (229). Авторы рекомендуют придерживаться прерывистого режима терапии сунитинибом в дозе 50 мг/сут (4 нед /2 нед), учитывая, что численное значение продолжительности жизни в этой группе было несколько выше, чем в группе, получавшей сунитиниб в непрерывном режиме.

### Пазопаниб

Пазопаниб — пероральный ингибитор ангиогенеза, оказывающий целенаправленное воздействие на VEGFR, PDGFR и с-KIT. В проспективном рандомизированном клиническом исследовании, проведенном у больных с метастатическим ПКР, не получавших ранее противоопухолевой терапии или получавших терапию цитокинами, пазопаниб по сравнению с плацебо достоверно повысил выживаемость без признаков прогрессии опухоли и частоту ответа на терапию (9,2 мес. против 4,2 мес.) (230). Это клиническое исследование убедительно показало возможность назначения пазопаниба в качестве препарата первой линии.

### Акситиниб

Акситиниб — пероральный селективный ингибитор VEGFR-1, -2 и -3 второго поколения, который блокирует эти рецепторы в субнанолярных концентрациях, оказывая при этом минимальное подавляющее действие на другие молекулярные мишени. Период полувыведения акситиниба короткий. В исследовании AXIS участвовало в общей сложности 723 больных. Медиана продолжительности жизни до появления признаков прогрессии опухоли составила 6,7 мес. для больных, получавших акситиниб, и 4,7 мес. для больных, которых лечили сорафенибом (отношение шансов 0,67; доверительный интервал 95%: от 0,54 до 0,81). Однако разница была наибольшей при сравнении с больными, у которых ранее проведенная терапия цитокинами оказалась безуспешной. У больных, у которых сунитиниб оказался неэффективен, акситиниб увеличил продолжительность жизни без признаков прогрессии опухоли до 4,8 мес. (доверительный интервал 95%: от 4,5 до 6,4), а сорафениб — до 3,4 мес. (доверительный интервал 95%: от 2,6 до 4,7).

В клинических испытаниях AXIS побочные эффекты акситиниба, а именно: диарея (11%), артериальная гипертензия (16%) и повышенная утомляемость (11%) соответствовали 3-й или более высокой степени токсичности. Тошнота, рвота и астения независимо от степени токсичности отмечены соответственно у 21%, 32% и 24% больных.

#### **Тивозаниб**

Тивозаниб — пероральный селективный ингибитор тирозинкиназы, блокирующий все три рецептора VEGF. Период полувыведения у него длительный. Фаза 2 клинических испытаний показала, что тивозаниб обладает активностью по отношению к раку почки и хорошо переносится. Частота ответа на терапию тивозанибом в целом составила 24% (доверительный интервал 95%: от 19% до 30%), а медиана продолжительности жизни без признаков прогрессии опухоли составила 11,7 мес. (доверительный интервал 95%: от 8,3 до 14,3 мес.). Наиболее частым побочным эффектом терапии тивозанибом, соответствующим 3-й и 4-й степени токсичности препаратов, была артериальная гипертензия (12%) (231).

#### **Моноклональные антитела к циркулирующему VEGF**

Монотерапия бевацизумабом и сочетанная терапия бевацизумабом + интерфероном-альфа — это, по сути, терапия моноклональными антителами к изоформам VEGF-A. Назначение бевацизумаба 1 раз в 2 нед. в дозе 10 мг/кг больным с опухолью, резистентной к иммунотерапии, ассоциировано с повышением частоты ответа на терапию и увеличением продолжительности жизни без признаков прогрессии опухоли (10%) по сравнению с плацебо. В 3 фазе клинического исследования AVOREN (n = 649), проведенного двойным слепым методом у больных с метастатическим ПКР, сравнивалась терапия бевацизумабом в сочетании с интерфероном-альфа и монотерапия интерфероном-альфа (217). Медиана общей частоты ответов на терапию составила 31% в группе сочетанной терапии и 13% в группе монотерапии интерфероном-альфа (P < 0,0001). Медиана продолжительности жизни без признаков прогрессии опухоли достоверно увеличилась с 5,4 мес. в группе монотерапии интерфероном-альфа до 10,2 мес. в группе сочетанной терапии бевацизумабом и интерфероном-альфа (P < 0,0001), но лишь в группе больных низкого и промежуточного риска. У больных, относящихся к категории высокого риска, достоверной разницы в указанных показателях между обеими группами не было выявлено.

В аналогичном клиническом исследовании (CALGB 90206), проведенном у

732 больных (232, 233), сравнение сочетанной терапии бевацизумабом (в дозе 10 мг/кг внутривенно каждые 2 нед.) + интерфероном-альфа (9 млн ЕД подкожно 3 раза в нед.) и монотерапии интерфероном-альфа (в дозе 9 млн ЕД подкожно 3 раза в нед.) показало, что при сочетанной терапии медиана продолжительности жизни без признаков прогрессии опухоли составила 8,5 мес., в то время как при монотерапии интерфероном-альфа — лишь 5,2 мес. Медиана продолжительности жизни в перекрестном исследовании, в котором можно было бы больных, получающих менее эффективную монотерапию интерфероном, перевести на более эффективную сочетанную терапию, оказалась равной 18,3 мес. в группе, получившей сочетанную терапию, и 17,4 мес. в группе, получившей только интерферон-альфа. Объективная частота ответа на сочетанную терапию бевацизумабом и интерфероном-альфа по сравнению с монотерапией интерфероном-альфа оказалась более высокой (25,5%: доверительный интервал 95%: от 20,9% до 30,6%; против 13,1%: доверительный интервал 95%: от 9,5% до 17,3%);  $P < 0,0001$ ). Токсичность в целом при сочетанной терапии была выше, при этом достоверно более высокой оказалась частота артериальной гипертензии, соответствующей токсичности 3-й степени (9% против 0%), анорексии (17% против 8%), повышенной утомляемости (35% против 28%) и протеинурии (13% против 0%).

### **Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR)**

#### **Темсиролимус**

Темсиролимус — специфический ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (mTOR — mammalian target of rapamycin) (234). В рандомизированном клиническом исследовании 3 фазы (NCT00065468) больных с метастатическим ПКР, относящихся к группе высокого риска, разделили на три подгруппы и назначили в качестве терапии первой линии соответственно темсиролимус, интерферон-альфа и сочетание этих двух препаратов. В группе, получавшей темсиролимус, ообщая продолжительность жизни составила 10,9 мес. против 7,3 мес. в группе, получавшей интерферон-альфа ( $P < 0,0069$ ). Сочетанная терапия по своему эффекту каких-либо преимуществ перед монотерапией темсиролимусом не имела (218).

#### **Эверолимус**

Эверолимус — пероральный ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (ингибитор mTOR). В клиническом исследовании 3 фазы RECORD-1 у больных, у которых ранее проведенная терапия ингибиторами VEGFR оказалась безуспешной, проведено сравнение эверолимуса в сочетании с качественной поддерживающей терапией и плацебо в сочетании с качественной поддерживающей терапией. Медиана продолжительности жизни без признаков прогрессии опухоли в группе, получавшей эверолимус, составила 4 мес., в группе, получавшей плацебо — 1,9 мес. ( $P < 0,001$ ).

В клиническом исследовании RECORD-1 124 больных (46%) получили в качестве единственного препарата для системной терапии сунитиниб. Продолжительность жизни без признаков прогрессии опухоли у них составила 4,0 мес. (доверительный интервал 95%: от 3,7 до 5,5 мес.). Сравнение с результатами, полученными в клиническом исследовании AXIS, усложняется тем, что в протоколе RECORD-1 53% больных с прогрессией опухоли после ранее проведенной таргетной терапии до назначения ингибиторов тирозинкиназы получали терапию более, чем одним препаратом — обычно цитокином. Кроме того, анализ продолжительности жизни без признаков прогрессии опухоли в этом

исследовании применительно к ранее полученной терапии сунитинибом специально не проводился (219, 235).

#### **ОЧЕРЕДНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Пока невозможно сказать, какая последовательность назначения таргетных препаратов является оптимальной. Клиническое исследование AXIS к настоящему времени является единственным рандомизированным исследованием 3 фазы, в котором сравнивались два ингибитора тирозинкиназы, назначенные после безуспешной терапии другим ингибитором тирозинкиназы. Результаты и их интерпретация приводятся выше. Для группы больных, которые ранее лечились сунитинибом, разница в продолжительности жизни без признаков прогрессии опухоли при последующем лечении акситинибом и сорафенибом не достигла статистической значимости, и не отмечено также разницы в общей выживаемости. В настоящее время пока не завершена 3 фаза рандомизированных клинических испытаний с последовательным сравнением эффективности сорафениба–сунитиниба и сунитиниба–сорафениба (протокол SWITCH-I), а также последовательного сравнения эффективности пазопаниба–сорафениба и сорафениба–пазопаниба (протокол SWITCH-II).

#### **СОЧЕТАННАЯ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ**

Дать какие либо рекомендации по сочетанной таргетной терапии пока невозможно. К настоящему времени клинических исследований 3 фазы, в которых бы сравнивалась эффективность сочетанной терапии двумя таргетными препаратами и монотерапии таргетным препаратом, не проводилось. В ранее проведенных клинических исследованиях 2 фазы сообщалось о неприемлемо высокой токсичности препаратов (236). В клиническом протоколе TORAVA было показано, что токсичность сочетания темсиролимуса и бевацизумаба существенно выше, чем можно было ожидать, и это ограничивает возможность длительного применения этих препаратов по сравнению со стандартной терапией сунитинибом или бевацизумабом и интерфероном-альфа. Кроме того, клиническая активность была низкой по сравнению с пользой, ожидаемой от последовательного применения каждого таргетного препарата. Это сочетание больше не рекомендовалось для применения или исследования. В фазе 2 нерандомизированных клинических исследований было показано, что сочетание эверолимуса и бевацизумаба оказалось эффективным и характеризовалось приемлемым уровнем токсичности, если не считать протеинурию, которая соответствовала 3-й степени и была выявлена у 25% больных (237). Фаза 2 рандомизированного клинического испытания, в которой сравнивается эффективность сочетанной терапии эверолимусом, бевацизумабом + интерфероном-альфа и монотерапии интерфероном-альфа, еще не завершена.

#### **Несветлоклеточный почечно-клеточный рак**

Дать какие-либо рекомендации по лечению несветлоклеточного ПКР пока невозможно. Сообщений о 3 фазе клинических исследований эффективности терапии больных несветлоклеточным ПКР в литературе нет. Во 2 фазе нерандомизированных клинических исследований больных папиллярным ПКР, которых лечили форетинибом (ингибитором MET/VEGFR2), было установлено, что этот препарат обладает активностью по отношению к раку почки и

характеризуется приемлемой токсичностью и высокой частотой ответа у больных с презиготными мутациями гена MET (238). Больных этим препаратом можно лечить лишь в рамках клинических испытаний. Если же клиническое исследование не проводится, при назначении препарата следует заручиться согласием больного на проведение терапии по схеме, принятой для больных со светлоклеточным типом ПКР.

Таблица 7.8. Рекомендации по системной терапии метастатического ПКР препаратами первой и второй линии, основанные на принципах доказательной медицины: Европейская ассоциация урологов, 2013 г. (уровень достоверности доказательств приведен в квадратных скобках)

Тип ПКР	Группы риска (модель MSKCC) (215)	Терапия первой линии	Терапия второй линии†	Терапия третьей линии
		Сунитиниб [1b]	После ранее проведенной терапии ИТК:*	
		ИФН-альфа + бевацизумаб [1b]	Акситиниб [1b]	
		Пазопаниб [1b] £	Сорафениб [1b]	Эверолимус после ранее проведенной терапии ИТК [1b]
Светлоклеточный	Благоприятный и промежуточный прогноз	У отдельных больных:	Эверолимус [1b]	
		ИФН-альфа [1b]	После ранее проведенной терапии цитокинами:	
		ИЛ-2 в больших дозах [1b]	Сорафениб [1b]	
			Акситиниб [1b]	
			Пазопаниб [1b]	
	Плохой**	Тесиролимус [1b]		
Несветлоклеточный	Благоприятный	§		
	Промежуточный	§		
	Плохой	§		

ИФН-альфа — интерферон-альфа; ПКР — почечно-клеточный рак; ИТК — ингибитор тирозинкиназы

\* Дозы: ИФН-альфа 9 млн ЕД 3 раза в неделю подкожно; бевацизумаб 10 мг/кг два раза в неделю; сунитиниб 50 мг/сут внутрь 4-недельными курсами с 2-недельными интервалами (при лечении в непрерывном режиме в дозе 37,5 мг/сут достоверной разницы в эффективности не выявлено); темсиролимус 25 мг/нед внутривенно; пазопаниб 800 мг/сут внутрь; акситиниб 5 мг 2 раза в день с повышением дозы до 7 мг 2 раза в день до появления токсических проявлений, соответствующих 3-й степени и более, повышение АД до уровня 150/90 мм рт. ст. и более, или больной принимает антигипертензивные препараты.

† Перечислены в порядке качества данных

£ Начало фазы 3 клинических исследований; вовлечено значительно меньше больных, чем в фазу 3 клинических испытаний других препаратов

§ Стандартное лечение невозможно. Препарат можно назначать в рамках клинических испытаний. Если же клиническое испытание не проводится, при назначении препарата следует заручиться согласием больного на проведение терапии по схеме, принятой для больных со светлоклеточным типом ПКР.

\*\*Высокий риск в клиническом испытании NCT00065468 соответствует группе риска (215) в модели MSKCC (215) плюс множественные метастазы во внутренние органы.

**Выводы**

- Ингибиторы тирозинкиназы увеличивают продолжительность жизни без признаков прогрессии опухоли и/или общую выживаемость при назначении как в качестве препаратов первой линии, так и в качестве препаратов второй линии (УДД: 1b).
- Сорафениб оказался эффективным при назначении в качестве препарата второй линии в случае отсутствия эффекта от терапии цитокинами или противопоказаний к терапии цитокинами (УДД: 1b).
- Акситиниб оказался эффективным и более предпочтительным по сравнению с сорафенибом в качестве препарата второй линии при отсутствии эффекта от цитокинов и ингибиторов VEGF (УДД: 1b).
- Сунитиниб более эффективен, чем интерферон-альфа в лечении больных ПКР, относящихся к группе низкого или промежуточного риска и ранее не получавших противоопухолевой терапии (УДД: 1b).
- Достоверной разницы между двумя режимами терапии сунитинибом: прерывистом (4/2) в дозе 50 мг/сут и непрерывном в дозе 37,5 мг/сут по таким показателям, как общая выживаемость, время до появления признаков прогрессии опухоли, частота ответов и безопасность не было (УДД: 1b).
- Сочетанная терапия бевацизумабом и интерфероном-альфа у больных, ранее не получавших противоопухолевой терапии и относящихся к группе низкого или промежуточного риска, более эффективна, чем терапия одним лишь интерфероном-альфа (УДД: 1b).
- Пазопаниб при лечении больных с метастатическим ПКР, ранее не получавших противоопухолевой терапии или получивших терапию цитокинами, более эффективен по сравнению с плацебо (УДД: 1b).
- Пазопаниб при лечении больных со светлоклеточным ПКР, относящихся к группе низкого или промежуточного риска, не уступает по эффективности сунитинибу (УДД: 1b).
- Монотерапия темсиролимусом при лечении больных с метастатическим ПКР, относящихся к группе высокого риска, более эффективна, чем монотерапия интерфероном-альфа и сочетанная терапия темсиролимусом и интерфероном-альфа (УДД: 1b).
- Эверолимус увеличивает продолжительность жизни без признаков прогрессии опухоли у больных, у которых терапия одним или двумя ингибиторами тирозинкиназы оказалась неэффективной, при назначении в качестве препарата второй линии или после некоторого периода (УДД: 1b).

Рекомендации	УУР
Сунитиниб рекомендуется назначать в качестве терапии первой линии больным, относящимся к группе низкого или промежуточного риска.	A
Бевацизумаб в сочетании с интерфероном-альфа рекомендуется назначать в качестве терапии первой линии больным, относящимся к группе низкого или промежуточного риска.	A
Сорафениб в качестве препарата второй линии рекомендуется назначать больным с метастатическим ПКР, у которых терапия цитокинами оказалась неэффективной.	A
Пазопаниб рекомендуется назначать в качестве препарата первой линии или в тех случаях, когда терапия цитокинами у больных с низким или промежуточным риском оказалась неэффективной.	A

Больным ПКР, относящимся к группе высокого риска, рекомендуется терапия тесиролимусом в качестве препарата первой линии.	A
Назначать эверолимус в качестве препарата второй линии рекомендуется больным, у которых лечение ингибиторами тирозинкиназы не дало эффекта.	A
Акситиниб рекомендуется в качестве препарата второй линии больным, у которых терапия цитокинами или ингибиторами тирозинкиназы оказалась неэффективной.	A

### ДАЛЬНЕЙШЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Наблюдение больных после операции, выполненной по поводу ПКР, дает врачу возможность:

- выявить послеоперационные осложнения;
- оценить функцию почек;
- выявить местные рецидивы рака после резекции почки или аблативной операции;
- выявить рецидив опухоли в контра- или ипсилатеральной почке (после резекции почки);
- выявить метастазы рака почки.

Разработана послеоперационная номограмма для оценки вероятности отсутствия рецидивов опухоли к концу 5-го года наблюдения (239). Недавно была опубликована прошедшая валидацию предоперационная прогностическая модель, основанная на учете возраста, симптомах заболевания, стадии по системе TNM (240) (УДД: 3). Поэтому необходимо иметь также алгоритм наблюдения больных после лечения ПКР, в котором учитывается не только профиль риска больного, но и эффективность проведенного лечения (табл. 7.9).

Таблица 7.9. Рекомендуемый алгоритм наблюдения за больными после лечения ПКР, основанный на профиле риска и эффективности лечения

Профиль риска	Лечение	Наблюдение						
		6 мес.	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет	Более 5 лет
Низкий	Только РН/РП	УЗИ	КТ	УЗИ	КТ	УЗИ	КТ	Набл. прекращ.
Промежуточный	РН/РП/крио/РЧА	КТ	УЗИ	КТ	УЗИ	КТ	КТ	КТ каждые 2 года
Высокий	РН/РП/крио/РЧА	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ каждые 2 года

Cryo = cryotherapy; CT = computed tomography of chest and abdomen, or MRI = magnetic resonance imaging; PN = partial nephrectomy; RFA = radiofrequency ablation; RN = radical nephrectomy; US = ultrasound of abdomen, kidneys and renal bed.

Рекомендации	УДД	УУР
Наблюдение за больными ПКР после проведенного лечения следует проводить с учетом факторов риска и особенностей лечения.		C
У больных группы низкого риска к исследованию с помощью КТ или МРТ прибегают редко.	4	C
Наблюдение за больными группы промежуточного риска должно быть более интенсивным и включать в себя регулярное выполнение КТ или МРТ в соответствии с риском, определенным с помощью номограмм.	4	C
Наблюдение за больными группы высокого риска должно включать в себя регулярное выполнение КТ и МРТ.	4	C
При опухоли, превышающей в размере 7 см, риск местного рецидива		C

высок, если больному была выполнена органосохраняющая операция или если были выявлены опухолевые клетки на границе резекции. Наблюдение за этими больными должно быть более интенсивным.		
--	--	--

### ЛИТЕРАТУРА

1. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997 Oct; 183(2):131–3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9390023>
2. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; Dec; 176(6 Pt 1):2353–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085101>
3. International Agency for Research on cancer (IARC). WHO IARC monographs. Vol. 83, 2004. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/index.php> [Accessed January 2012].
4. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer—a quantitative review. *Br J Cancer* 2001 Sep; 85(7):984–90.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592770>
5. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006 Feb; 118(3):728–38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094628>
6. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008 Feb; 167(4):438–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048375>
7. Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, et al. Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer. *Cancer Causes Control* 2010 Nov; 21(11): 1905–10.
8. Clague J, Lin J, Cassidy A, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Mar; 18(3):801–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19240244>
9. Gudbjartsson T, Jónasdóttir TJ, Thoroddsen A, et al. A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. *Int J Cancer* 2002 Aug; 100(4): 476–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12115533>
10. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* 2002 Sep; 90(4):358–63.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175389>
11. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, et al. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol* 2004 Sep; 172(3):863–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310984>
12. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000 Feb; 163(2):426–30.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647646>
13. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998 Feb; 51(2):203–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495698>
14. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol* 2010 Oct; 58(4):588–95.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674150>
15. Lee CT, Katz J, Fearn PA, et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug; 7(4):135–40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474528>
16. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, et al. Correlation between symptom graduation, tumor



- characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003 Aug; 44(2):226–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875943>
17. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003 Nov; 170(5):1742–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532767>
  18. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002 Jan 1; 20(1):289–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773181>
  19. Sufrin G, Chasan S, Golio A, et al. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989 Aug; 7(3):158–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2690260>
  20. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001 Jul; 66(1):6–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435813>
  21. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006 Sep; 7(9):735–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945768>
  22. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* 2005 Aug; 236(2):441–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040900>
  23. Fan L, Lianfang D, Jinfang X, et al. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med* 2008 Jun; 27(6): 875–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499847>
  24. Correas JM, Tranquart F, Claudon M. [Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)-update 2008.] *J Radiol* 2009 Jan; 90(1 Pt 2):123–38. [Article in French] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212280>
  25. Mitterberger M, Pelzer A, Colleselli D, et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. *Eur J Radiol* 2007 Nov; 64(2):231–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881175>
  26. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics* 2008 Sep-Oct; 28(5):1325–38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794310>
  27. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol* 2009 May; 64(5):517–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19348848>
  28. Rosenkrantz AB, Hindman N, Fitzgerald EF, et al. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2010 Dec; 195(6): W421–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098174>
  29. Hindman N, Ngo L, Genega EM, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology* 2012 Nov; 265(2):468–77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23012463>
  30. Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics* 2008 Jul-Aug; 28(4):985–1003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635625>
  31. Gong IH, Hwang J, Choi DK, et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *J Urol* 2012 Jan; 187(1):344–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099987>
  32. Ferda J, Hora M, Hes O, et al. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT angiography. *Eur J Radiol* 2007 May; 62(2):295–301. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324548>

33. Shao P, Tang L, Li P, et al. Precise segmental renal artery clamping under the guidance of dual-source computed tomography angiography during laparoscopic partial nephrectomy. *Eur Urol* 2012 Dec; 62(6):1001–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22695243>
34. Hora M, Stránský P, Trávníček I, et al. Three-tesla MRI biphasic angiography: a method for preoperative assessment of the vascular supply in renal tumours—a surgical perspective. *World J Urol.* 2012 Apr 19. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22527675>
35. Adey GS, Pedrosa I, Rofsky NM, et al. Lower limits of detection using magnetic resonance imaging for solid components in cystic renal neoplasms. *Urology* 2008 Jan; 71(1):47–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242363>
36. Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging* 1991; 32(2):69–118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863349>
37. Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma.] *Radiologe* 1992; 32(3):121–6. [Article in German] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565792>
38. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol* 2010 Jun; 28(3):253–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458484>
39. Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 1991; 64(764):683–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1884119>
40. Putra LG, Minor TX, Bolton DM, et al. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology* 2009 Sep; 74(3):535–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19604560>
41. Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/ computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009 Mar; 103(5):615–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007371>
42. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1997; 24(3):507–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9275976>
43. Heidenreich A, Ravery V. European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004; 22(5):307–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290202>
44. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics* 2001; 21 Spec No: S237–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598260>
45. Miles KA, London NJ, Lavelle JM, et al. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol* 1991; 13(1):37–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1889427>
46. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1993; 150(4):1112–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371366>
47. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2001 Dec; 166(6):2126–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696720>
48. Marshall ME, Pearson T, Simpson W, et al. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology* 1990 Oct; 36(4):300–2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2219605>
49. Henriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F, et al. Skeletal metastases in 102 patients

- evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1992; 26(4):363–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1292074>
50. Seaman E, Goluboff ET, Ross S, et al. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol* 1996; 48(5):692–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911510>
51. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005 May; 95(7):939–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839908>
52. Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol* 1997 May; 157(5):1852–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112545>
53. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, et al. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *J Urol* 2004 May; 171(5):1802–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076280>
54. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol* 2008 Oct; 180(4):1257–61; discussion 1261. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707712>
55. Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol* 2008 May; 53(5):1003–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18061339>
56. Leuret T, Poulain JE, Molinie V, et al. Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. *J Urol* 2007 Oct; 178(4 Pt 1):1184–8; discussion 1188. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698122>
57. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, et al. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Feb; 188(2):563–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242269>
58. Volpe A, Mattar K, Finelli A, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol* 2008 Dec; 180(6):2333–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930274>
59. Wang R, Wolf JS Jr, Wood DP Jr, et al. Accuracy of percutaneous core biopsy in management of small renal masses. *Urology* 2009 Mar; 73(3):586–90; discussion 590–1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118884>
60. Veltri A, Garetto I, Tosetti I, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol* 2011 Feb; 21(2):393–401. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20809129>
61. Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol* 2011 Sep; 60(3):578–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704449>
62. Abel EJ, Culp SH, Matin SF, et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: comparison with nephrectomy assessment. *J Urol* 2010 Nov; 184(5):1877–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850148>
63. Breda A, Treat EG, Haft-Candell L, et al. Comparison of accuracy of 14-, 18- and 20-G needles in ex-vivo renal mass biopsy: a prospective, blinded study. *BJU Int* 2010 Apr; 105(7):940–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19888984>
64. Aribas BK, Arda K, Aktas E, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. *Neoplasma* 2011; 58(2):146–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21275465>
65. Beland MD, Mayo-Smith WW, Dupuy DE, et al. Diagnostic yield of 58 consecutive imaging-guided biopsies of solid renal masses: should we biopsy all that are indetermi-

- nate? *AJR Am J Roentgenol* 2007 Mar; 188(3):792–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312070>
66. Li G, Cuilleron M, Zhao A, et al. Combination of core biopsy and fine-needle aspiration increases diagnostic rate for small solid renal tumors. *Anticancer Res* 2012 Aug; 32(8):3463–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22843931>
67. Wunderlich H, Hindermann W, Al Mustafa AM, et al. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. *J Urol* 2005 Jul; 174(1):44–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947574>
68. Parks GE, Perkins LA, Zagoria RJ, et al. Benefits of a combined approach to sampling of renal neoplasms as demonstrated in a series of 351 cases. *Am J Surg Pathol* 2011 Jun; 35(6):827–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552112>
69. Wood BJ, Khan MA, McGovern F, et al. Imaging guided biopsy of renal masses: indications, accuracy and impact on clinical management. *J Urol* 1999 May; 161(5):1470–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210375>
70. Blumenfeld AJ, Guru K, Fuchs GJ, et al. Percutaneous biopsy of renal cell carcinoma underestimates nuclear grade. *Urology* 2010 Sep; 76(3):610–3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20163843>
71. Caoili EM, Bude RO, Higgins EJ, et al. Evaluation of sonographically guided percutaneous core biopsy of renal masses. *AJR Am J Roentgenol* 2002 Aug; 179(2):373–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130435>
72. Chyhray A, Sanjmyatav J, Gajda M, et al. Multi-colour FISH on preoperative renal tumour biopsies to confirm the diagnosis of uncertain renal masses. *World J Urol* 2010 Jun; 28(3):269–74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20390284>
73. Eshed I, Elias S, Sidi AA. Diagnostic value of CT-guided biopsy of indeterminate renal masses. *Clin Radiol* 2004 Mar; 59(3):262–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15037139>
74. Hara I, Miyake H, Hara S, et al. Role of percutaneous image-guided biopsy in the evaluation of renal masses. *Urol Int* 2001; 67(3):199–202.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598445>
75. Lechevallier E, André M, Barriol D, et al. Fine-needle percutaneous biopsy of renal masses with helical CT guidance. *Radiology* 2000 Aug; 216(2):506–10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924578>
76. Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, et al. Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. *AJR Am J Roentgenol* 2003 May; 180(5):1281–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12704038>
77. Sofikerim M, Tatlisen A, Canoz O, et al. What is the role of percutaneous needle core biopsy in diagnosis of renal masses? *Urology* 2010 Sep; 76(3):614–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110106>
78. Somani BK, Nabi G, Thorpe P, et al. Image-guided biopsy-diagnosed renal cell carcinoma: critical appraisal of technique and long-term follow-up. *Eur Urol* 2007 May; 51(5):1289–95; discussion 1296–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17081679>
79. Tan HJ, Jacobs BL, Hafez KS, et al. Understanding the role of percutaneous biopsy in the management of patients with a small renal mass. *Urology* 2012 Feb; 79(2):372–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22310755>
80. Vasudevan A, Davies RJ, Shannon BA, et al. Incidental renal tumours: the frequency of benign lesions and the role of preoperative core biopsy. *BJU Int* 2006 May; 97(5):946–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643475>
81. Thuillier C, Long JA, Lapouge O, et al. [Value of percutaneous biopsy for solid renal tumours less than 4 cm in diameter based on a series of 53 cases]. *Prog Urol* 2008 Jul;

- 18(7):435–9. [Article in French]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602603>
82. Shah RB, Bakshi N, Hafez KS, et al. Image-guided biopsy in the evaluation of renal mass lesions in contemporary urological practice: indications, adequacy, clinical impact, and limitations of the pathological diagnosis. *Hum Pathol* 2005 Dec; 36(12):1309–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16311125>
83. Reichelt O, Gajda M, Chyhray A, et al. Ultrasound-guided biopsy of homogenous solid renal masses. *Eur Urol* 2007 Nov; 52(5):1421–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306920>
84. Torp-Pedersen S, Juul N, Larsen T, et al. US-guided fine needle biopsy of solid renal masses-- comparison of histology and cytology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991; 137:41–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1947839>
85. Jaff A, Molinié V, Mellot F, et al. Evaluation of imaging-guided fine-needle percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Radiol* 2005 Aug; 15(8):1721–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15627185>
86. Kroeze SG, Huisman M, Verkooijen HM, et al. Real-time 3D fluoroscopy-guided large core needle biopsy of renal masses: a critical early evaluation according to the IDEAL recommendations. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012 Jun; 35(3):680–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822769>
87. Harisinghani MG, Maher MM, Gervais DA, et al. Incidence of malignancy in complex cystic renal masses (Bosniak category III): should imaging-guided biopsy precede surgery? *AJR Am J Roentgenol* 2003 Mar; 180(3):755–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591691>
88. Lang EK, Macchia RJ, Gayle B, et al. CT-guided biopsy of indeterminate renal cystic masses (Bosniak 3 and 2F): accuracy and impact on clinical management. *Eur Radiol* 2002 Oct; 12(10):2518–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12271393>
89. Al Nazer M, Mourad WA. Successful grading of renal-cell carcinoma in fine-needle aspirates. *Diagn Cytopathol* 2000 Apr; 22(4):223–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10787141>
90. Amendola MA, Bree RL, Pollack HM, et al. Small renal cell carcinomas: resolving a diagnostic dilemma. *Radiology* 1988 Mar; 166(3):637–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3277239>
91. Andonian S, Okeke Z, Okeke DA, et al. Number of needle passes does not correlate with the diagnostic yield of renal fine needle aspiration cytology. *J Endourol* 2008 Oct; 22(10):2377–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18937600>
92. Bielsa Gali O, Arango Toro O, Cortadellas Angel R, et al. [The preoperative diagnosis of complex renal cystic masses]. *Arch Esp Urol* 1999 Jan-Feb; 52(1):19–25. [Article in Spanish]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10101883>
93. Bishop JA, Hosler GA, Kulesza P, et al. *Diagn Cytopathol* 2011 Mar; 39(3):168–71. Fine-needle aspiration of renal cell carcinoma: is accurate Fuhrman grading possible on cytologic material? <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21319316>
94. Brierly RD, Thomas PJ, Harrison NW, et al. Evaluation of fine-needle aspiration cytology for renal masses. *BJU Int* 2000 Jan; 85(1):14–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619937>
95. Cajulis RS, Katz RL, Dekmezian R, et al. Fine needle aspiration biopsy of renal cell carcinoma. Cytologic parameters and their concordance with histology and flow cytometric data. *Acta Cytol* 1993 May-Jun; 37(3):367–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8498138>
96. Campbell SC, Novick AC, Herts B, et al. Prospective evaluation of fine needle aspiration of small, solid renal masses: accuracy and morbidity. *Urology* 1997 Jul; 50(1):25–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218014>
97. Civardi G, Cavanna L, Fornari F, et al. [Echographically guided, percutaneous, fine-

- needle puncture in the diagnosis of renal masses suspected of malignancy]. *Recenti Prog Med* 1986 Sep; 77(9):420–2. [Article in Italian]. [No abstract available]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3797794>
98. Cristallini EG, Paganelli C, Bolis GB. Role of fine-needle aspiration biopsy in the assessment of renal masses. *Diagn Cytopathol* 1991; 7(1):32–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2026081>
99. Elder DD, Orell SR, Sage MR, et al. The diagnosis and local staging of renal cancer--an appraisal. *Aust N Z J Surg* 1984 Jun; 54(3):219–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6590018>
100. García-Solano J, Acosta-Ortega J, Pérez-Guillermo M, et al. Solid renal masses in adults: image- guided fine-needle aspiration cytology and imaging techniques--"two heads better than one?". *Diagn Cytopathol* 2008 Jan; 36(1):8–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18064683>
101. Haubek A, Lundorf E, Lauridsen KN. Diagnostic strategy in renal mass lesions. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991; 137:35–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1947838>
102. Izumi K, Narimoto K, Sugimoto K, et al. The role of percutaneous needle biopsy in differentiation of renal tumors. *Jpn J Clin Oncol* 2010 Nov; 40(11):1081–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20601495>
103. Johnson PT, Nazarian LN, Feld RI, et al. Sonographically guided renal mass biopsy: indications and efficacy. *J Ultrasound Med* 2001 Jul; 20(7):749–53; quiz 755. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11444733>
104. Juul N, Torp-Pedersen S, Grønvald S, et al. Ultrasonically guided fine needle aspiration biopsy of renal masses. *J Urol* 1985 Apr; 133(4):579–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3884841>
105. Karp W, Ekelund L. Ultrasound, angiography and fine needle aspiration biopsy in diagnosis of renal neoplasms. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1979; 20(4):649–59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/525406>
106. Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. *Diagn Cytopathol* 1996 Feb; 14(1):14–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8834071>
107. Leiman G. Audit of fine needle aspiration cytology of 120 renal lesions. *Cytopathology* 1990; 1(2): 65–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2102349>
108. Li G, Cuilleron M, Cottier M, et al. The use of MN/CA9 gene expression in identifying malignant solid renal tumors. *Eur Urol* 2006 Feb; 49(2):401–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16387417>
109. Masoom S, Venkataraman G, Jensen J, et al. Renal FNA-based typing of renal masses remains a useful adjunctive modality: evaluation of 31 renal masses with correlative histology. *Cytopathology* 2009 Feb; 20(1):50–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18476991>
110. Mignon F, Mesurolle B, Ariche-Cohen M, et al. [Value of CT guided renal biopsies: retrospective review of 67 cases]. *J Radiol* 2001 Aug; 82(8):907–11. [Article in French] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11604686>
111. Mondal A, Ghosh E. Fine needle aspiration cytology (FNAC) in the diagnosis of solid renal masses--a study of 92 cases. *Indian J Pathol Microbiol* 1992 Oct; 35(4):333–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1344223>
112. Nadel L, Baumgartner BR, Bernardino ME. Percutaneous renal biopsies: accuracy, safety, and indications. *Urol Radiol* 1986; 8(2):67–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3024375>
113. Niceforo J, Coughlin BF. Diagnosis of renal cell carcinoma: value of fine-needle aspiration cytology in patients with metastases or contraindications to nephrectomy. *AJR Am J Roentgenol* 1993 Dec; 161(6):1303–5.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8249747>
114. Orell SR, Langlois SL, Marshall VR. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of solid renal and adrenal masses. *Scand J Urol Nephrol* 1985; 19(3):211–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3906863>
  115. Pilotti S, Rilke F, Alasio L, Garbagnati F. The role of fine needle aspiration in the assessment of renal masses. *Acta Cytol* 1988 Jan-Feb; 32(1):1–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336946>
  116. Renshaw AA, Lee KR, Madge R, et al. Accuracy of fine needle aspiration in distinguishing subtypes of renal cell carcinoma. *Acta Cytol* 1997 Jul-Aug; 41(4):987–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250289>
  117. Richter F, Kasabian NG, Irwin RJ Jr, et al. Accuracy of diagnosis by guided biopsy of renal mass lesions classified indeterminate by imaging studies. *Urology* 2000 Mar; 55(3):348–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699608>
  118. Strojjan Fležar M, Gutnik H, Jeruc J, et al. Typing of renal tumors by morphological and immunocytochemical evaluation of fine needle aspirates. *Virchows Arch* 2011 Dec; 459(6):607–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052200>
  119. Tikkakoski T, Päivänsalo M, Apaja-Sarkkinen M, et al. Ultrasound-guided aspiration cytology of renal expansions. *Rontgenblatter* 1990 Dec; 43(12):502–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2287877>
  120. Todd TD, Dhurandhar B, Mody D, et al. Fine-needle aspiration of cystic lesions of the kidney. Morphologic spectrum and diagnostic problems in 41 cases. *Am J Clin Pathol* 1999 Mar; 111(3): 317–28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078106>
  121. Truong LD, Todd TD, Dhurandhar B, et al. Fine-needle aspiration of renal masses in adults: analysis of results and diagnostic problems in 108 cases. *Diagn Cytopathol* 1999 Jun; 20(6):339–49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10352906>
  122. Zardawi IM. Renal fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1999 Mar-Apr; 43(2):184–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10097707>
  123. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2004.
  124. Pignot G, Elie C, Conquy S, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology* 2007 Feb; 69(2):230–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17275070>
  125. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001 Jun; 32(6):590–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431713>
  126. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009: pp. 255–257. <http://www.uicc.org/tnm>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692017>
  127. Kim SP, Alt AL, Weight CJ, et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol* 2011 Jun; 185(6):2035–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21496854>
  128. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, et al; SATURN Project-LUNA Foundation. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol* 2010 Oct; 58(4):588–95 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674150>
  129. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982 Oct; 6(7):655–63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7180965>

130. Lang H, Lindner V, de Fromont M, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer* 2005 Feb; 103(3):625–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611969>
131. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 2007 Mar; 109(5):868–74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17262800>
132. Sun M, Lughezzani G, Jeldres C, et al. A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009 Nov; 56(5):775–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573980>
133. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyons: IARC Press, 2004, p. 7.
134. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003 May; 27(5):612–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717246>
135. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005 Apr; 23(12):2763–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837991>
136. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int* 2009 Jun; 103(11):1496–500. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076149>
137. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001 Jun; 32(6):590–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431713>
138. Klatte T, Streubel B, Wrba F, et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. *Am J Clin Pathol* 2012 May; 137(5):761–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22523215>
139. Yang XJ, Tan MH, Kim HL, et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2005 Jul; 65(13):5628–37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994935>
140. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R, et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt 2):6282S–9S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448018>
141. Furge KA, Tan MH, Dykema K, et al. Identification of deregulated oncogenic pathways in renal cell carcinoma: an integrated oncogenomic approach based on gene expression profiling. *Oncogene* 2007 Feb; 26(9):1346–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322920>
142. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006 Mar; 175(3 Pt 1):859–63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469566>
143. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003 Nov; 170(5):1742–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532767>
144. Kim HL, Han KR, Zisman A, et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. *J Urol* 2004 May; 171(5):1810–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076282>
145. Patard JJ, Leray E, Cindolo L, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004 Sep; 172(3):858–62.



- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310983>
146. Sim SH, Messenger MP, Gregory WM, et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2012 Sep 25; 107(7):1131–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918393>
  147. Sabatino M, Kim-Schulze S, Panelli MC, et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 2009 Jun; 27(16):2645–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364969>
  148. Li G, Feng G, Gentil-Perret A, et al. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol* 2008 Aug; 180(2):510–3; discussion 513–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550116>
  149. Zhao H, Ljungberg B, Grankvist K, et al. Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. *PLoS Med* 2006 Jan; 3(1): e13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16318415>
  150. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005 Jan; 173(1):48–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592023>
  151. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001 Mar; 19(6):1649–57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250993>
  152. Frank I, Blute ML, Chevillie JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002 Dec; 168(6):2395–400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441925>
  153. Leibovich BC, Blute ML, Chevillie JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003 Apr; 97(7):1663–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655523>
  154. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004 Aug; 22(16):3316–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310775>
  155. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007 Apr; 25(11):1316–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416852>
  156. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol* 2010 Jan; 57(1):102–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19062157>
  157. Isbarn H, Karakiewicz PI. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2009 May; 19(3):247–57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19325492>
  158. Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol* 2008 Jun; 179(6):2146–51; discussion 2151. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423735>
  159. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009 Feb; 55(2):287–95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715700>
  160. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2004: p. 9–87.
  161. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, et al. Histopathology of surgically treated renal cell

- carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol* 2012 Aug; 188(2):391–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698625>
162. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009 Jun; 22 Suppl 2: S2-S23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494850>
163. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, et al. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma in Japan: a nationwide survey in Japan. *J Urol* 2006 Jul; 176(1):40–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753362>
164. Karakiewicz PI, Trinh QD, Rioux-Leclercq N, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: a matched analysis of 41 cases. *Eur Urol* 2007 Oct; 52(4):1140–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336449>
165. Abern MR, Tsivian M, Polascik TJ, et al. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. *Urology* 2012 Jul; 80(1):140–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22626576>
166. Husillos A, Herranz-Amo F, Subirá D, et al. [Collecting duct renal cell carcinoma]. *Actas Urol Esp* 2011 Jun; 35(6):368–71. [Article in Spanish]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450372>
167. Gupta R, Billis A, Shah RB, et al. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship. *Am J Surg Pathol* 2012 Sep; 36(9):1265–78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895263>
168. Hakimi AA, Koi PT, Milhoua PM, et al. Renal medullary carcinoma: the Bronx experience. *Urology* 2007 Nov; 70(5):878–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068443>
169. Watanabe IC, Billis A, Guimarães MS, et al. Renal medullary carcinoma: report of seven cases from Brazil. *Mod Pathol* 2007 Sep; 20(9):914–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17643096>
170. Walsh AM, Fiveash JB, Reddy AT, et al. Response to radiation in renal medullary carcinoma. *Rare Tumors*. 2011 Jul 11; 3(3): e32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22066039>
171. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001 Mar; 25(3):275–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11224597>
172. Molina AM, Tickoo SK, Ishill N, et al. Sarcomatoid-variant renal cell carcinoma: treatment outcome and survival in advanced disease. *Am J Clin Oncol* 2011 Oct; 34(5):454–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21127411>
173. Roubaud G, Gross-Goupil M, Wallerand H, et al. Combination of gemcitabine and doxorubicin in rapidly progressive metastatic renal cell carcinoma and/or sarcomatoid renal cell carcinoma. *Oncology* 2011; 80(3–4):214–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720184>
174. Kuroda N, Ohe C, Mikami S, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2012 Aug; 27(8):969–74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763870>
175. Webster WS, Thompson RH, Chevillie JC, et al. Surgical resection provides excellent outcomes for patients with cystic clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2007 Nov; 70(5):900–4. Discussion 904. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068445>
176. Gong K, Zhang N, He Z, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: an experience of clinical management for 31 cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008 Apr; 134(4):433–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17846788>
177. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology* 2005 Sep; 66(3):484–8. [no abstract available].

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140062>
178. Limb J, Santiago L, Kaswick J, et al. Laparoscopic evaluation of indeterminate renal cysts: long-term follow-up. *J Endourol* 2002 Mar; 16(2):79–82.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11962559>
179. Hora M, Hes O, Michal M, et al. Extensively cystic renal neoplasms in adults (Bosniak classification II or III)-possible ‘common’ histological diagnoses: multilocular cystic renal cell carcinoma, cystic nephroma, and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Int Urol Nephrol* 2005 Dec; 37(4): 743–50.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16362592>
180. Choueiri TK, Lim ZD, Hirsch MS, et al. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy for the treatment of adult metastatic Xp11.2 translocation renal cell carcinoma. *Cancer* 2010 Nov 15; 116(22):5219–25.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20665500>
181. Liu Y, Xu B, Chen F, et al. Recent Advances in Renal Cell Carcinoma Associated with Xp11.2 Translocations/TFE Gene Fusions. *N A J Med Sci* 2012; 5(1): 43–7.  
<http://www.najms.net/v5i1toc/>
182. Hora M, Hes O, Üрге T, et al. A Distinctive translocation carcinoma of the kidney [‘rosette-like forming’, t(6; 11), HMB45 positive renal tumor]. *Int Urol Nephrol* 2009 Sep; 41(3):553–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18998233>
183. Ishihara A, Yamashita Y, Takamori H, et al. Renal carcinoma with (6; 11)(p21; q12) translocation: report of an adult case. *Pathol Int* 2011 Sep; 61(9):539–45.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21884304>
184. Hes O, Hora M, Perez-Montiel DM, et al. Spindle and cuboidal renal cell carcinoma, a tumour having frequent association with nephrolithiasis: report of 11 cases including a case with hybrid conventional renal cell carcinoma/spindle and cuboidal renal cell carcinoma components. *Histopathol* 2002 Dec; 41:549–55.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460208>
185. Hora M, Hes O, Reischig T, et al. Tumours in end-stage kidney. *Transplant Proc* 2008 Dec; 40(10): 3354–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100388>
186. Neuzillet Y, Tillou X, Mathieu R, et al; Comité de Transplantation de l’Association Française d’Urologie; Comité de Cancérologie de l’Association Française d’Urologie. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *Eur Urol* 2011 Aug; 60(2):366–73.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21377780>
187. Gigante M, Neuzillet Y, Patard JJ, et al. The members of the Comité de Cancerologie de l’Association Française d’Urologie (CCAFU) and Comité de Transplantation de l’Association Française d’Urologie (CTAFU). Renal cell carcinoma (RCC) arising in native kidneys of dialyzed and transplant patients: are they different entities? *BJU Int* 2012 Jun 22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726451>
188. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, et al. Spectrum of epithelial neoplasm in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histological pattern distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006 Feb; 30(2):141–53.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434887>
189. Aydin H, Chen L, Cheng L, et al. Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2010 Nov; 34(11):1608–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20924276>
190. Adam J, Couturier J, Molinié V, et al. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: 24 cases of a distinct low-grade renal tumour and a comparative genomic hybridization array study of seven cases. *Histopathology* 2011 Jun; 58(7):1064–71.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21707708>
191. Klatte T, Marberger M. Renal cell carcinoma of native kidneys in renal transplant patients. *Curr Opin Urol* 2011 Sep; 21(5):376–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21730855>
192. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, et al. Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumour of the kidney: opposite ends of the spectrum of the same entity? *Eur Urol* 2008 Dec; 54(6):1237–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006141>
193. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, et al. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2003 Jul; 18(3):935–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12792905>
194. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol* 2009 May; 64(5):517–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19348848>
195. Bird VG, Kanagarajah P, Morillo G, et al. Differentiation of oncocytoma and renal cell carcinoma in small renal masses (<4 cm): the role of 4-phase computerized tomography. *World J Urol* 2011 Dec; 29(6):787–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20717829>
196. Kurup AN, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Renal oncocytoma growth rates before intervention. *BJU Int* 2012 Nov; 110(10):1444–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520366>
197. Kawaguchi S, Fernandes KA, Finelli A, et al. Most renal oncocytomas appear to grow: observations of tumor kinetics with active surveillance. *J Urol* 2011 Oct; 186(4):1218–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849182>
198. Sanz-Ortega J, Olivier C, Pérez Segura P, et al. [Hereditary renal cancer]. *Actas Urol Esp* 2009 Feb; 33(2):127–33. [Article in Spanish]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19418834>
199. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol* 2011 Feb; 35(2):161–76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263237>
200. Mues AC, Palacios JM, Haramis G, et al. Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. *J Endourol* 2010 Nov; 24(11):1883–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20919915>
201. Ramon J, Rimon U, Garniek A, et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol* 2009 May; 55(5):1155–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440125>
202. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002 Oct; 168 (4 Pt 1):1315–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352384>
203. Oesterling JE, Fisham EK, Goldman SM, et al. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1986 Jun; 135(6):1121–4. [No abstract available]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3520013>
204. Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, et al. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU Int* 2010 Jan; 105(1):101–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19493268>
205. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res* 2011 Jun; 17(12):4071–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21525172>
206. Staehler M, Sauter M, Helck A, et al. Nephron-sparing resection of angiomyolipoma after sirolimus pretreatment in patients with tuberous sclerosis. *Int Urol Nephrol* 2012

- Dec; 44(6):1657–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23054313>
207. Petersson F, Gatalica Z, Grossmann P, et al. Sporadic hybrid oncocytic/chromophobe tumor of the kidney: a clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. *Virchows Arch* 2010 Apr; 456(4):355–65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20300772>
208. Waldert M, Klatte T, Haitel A, et al. Hybrid renal cell carcinomas containing histopathologic features of chromophobe renal cell carcinomas and oncocytomas have excellent oncologic outcomes. *Eur Urol* 2010 Apr; 57(4):661–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19477583>
209. Urge T, Hes O, Ferda J, et al. Typical signs of oncocytic papillary renal cell carcinoma in everyday clinical praxis. *World J Urol* 2010 Aug; 28(4): 513–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20454896>
210. Hora M, Urge T, Eret V, et al. Tubulocystic renal carcinoma: a clinical perspective. *World J Urol* 2011 Jun; 29(3):349–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107846>
211. Amin MB, Gupta R, Ondrej H, et al. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2009 Mar; 33(3):393–400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047894>
212. Michal M, Hes O, Nemcová J, et al. Renal angiomyoadenomatous tumor: morphologic, immunohistochemical and molecular genetic study of a new entity. *Virchows Arch* 2009 Jan; 454(1): 89–99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020896>
213. Michal M, Hes O, Kuroda N, et al. Difference between RAT and clear cell papillary renal cell carcinoma/clear renal cell carcinoma. *Virchows Arch* 2009 Jun; 454(6):719. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19471960>
214. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004 Mar; 171(3):1071–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767273>
215. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet* 1999 Jan; 353(9146):14–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023944>
216. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002 Jan; 20(1):289–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773181>
217. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007 Dec; 370(9605):2103–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>
218. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 May; 356(22):2271–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>
219. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006 Dec; 12(24):7215–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189392>
220. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul; 349(5):427–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890841>
221. Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006 Apr; 49(4):633–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481093>

222. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009 Dec; 27(34):5794–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826129>
223. Harshman LC, Xie W, Bjarnason GA, et al. Conditional survival of patients with metastatic renal-cell carcinoma treated with VEGF-targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2012 Sep; 13(9):927–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877847>
224. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013 Feb; 14(2):141–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312463>
225. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan; 356(2):125–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>
226. Bellmunt J, Négrier S, Escudier B, et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 Jan; 69(1):64–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774306>
227. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 Jan; 24(1):16–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330672>
228. Figlin RA, Hutson TE, Tomczac P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2008. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl.): Abstr 5024. [http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=55&abstractID=32895](http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=32895)
229. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012 Apr 20; 30(12):1371–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22430274>
230. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase iii trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20; 28(6):1061–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962>
231. Nosov DA, Esteves B, Lipatov ON, et al. Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012 May 10; 30(14):1678–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493422>
232. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008 Nov 20; 26(33):5422–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936475>
233. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010 May 1; 28(13):2137–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368558>
234. Larkin JM, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006 Dec; 60(3):216–26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860997>
235. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebocontrolled phase

- III trial. *Lancet* 2008 Aug; 372(9637):449–56.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>
236. Négrier S, Gravis G, Pérol D, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011 Jul; 12(7):673–80.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664867>
237. Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA 3rd, et al. Phase II trial of bevacizumab and everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010 May 1; 28(13):2131–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368560>
238. Choueiri TK, Vaishampayan U, Rosenberg JE, et al. Phase II and Biomarker Study of the Dual MET/ VEGFR2 Inhibitor Foretinib in Patients With Papillary Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2013 Jan 10; 31(2):181–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213094>
239. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al. A postoperative nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005 Jan; 173(1):48–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592023>
240. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitano U, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009 Feb; 55(2); 287–95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715700>

# Глава 8

## Опухоли верхних мочевыводящих путей

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Уротелиальный рак занимает 4 место среди злокачественных опухолей после рака простаты (или молочных желез), легких и толстого кишечника (4,5). Опухоль может быть расположена в нижних мочевыводящих путях (мочевой пузырь и уретра) или верхних мочевыводящих путях (чашечно-лоханочная система почек и мочеточник). Опухоли МП составляют 90–95% случаев уротелиальной карциномы и являются наиболее частым видом злокачественных опухолей мочевыводящих путей (1,5). Однако УРВМП встречается довольно редко и составляет лишь 5–10% случаев уротелиальных карцином (4,6). Ежегодная заболеваемость УРВМП в западных странах составляет примерно 2 новых случая на 100000 человек.

Опухоли чашечно-лоханочной системы встречаются в 2 раза чаще опухолей мочеточника. В 17% случаев присутствует сопутствующий рак МП (7). Рецидив заболевания МП встречается у 22–47% пациентов, страдающих УРВМП (8–10), в то время как рецидив с противоположной стороны ВМП наблюдается в 2–6% случаев (11,12). Естественное развитие УРВМП отличается от такового при РМП: 60% уротелиальных опухолей ВМП являются инвазивными на момент постановки диагноза по сравнению с 15–25% опухолей МП (13,14).

Пик заболеваемости УРВМП приходится на людей в возрасте 70–80 лет, причем опухоль в 3 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин (15,16). Семейные/наследственные случаи УРВМП связаны с неполипозным раком толстого кишечника, передающегося по наследству (ННПРТК) (17). Случаи ННПРТК среди пациентов с УРВМП могут быть выявлены при сборе анамнеза (18). Подозрение на наличие наследственного УРВМП возникает, если возраст пациента менее 60 лет, в анамнезе рак, связанный с ННПРТК, родственники первой линии родства в возрасте менее 50 лет с наличием ННПРТК или второй линии родства с ННПРТК (18). Таким пациентам необходимо провести анализ ДНК для определения наследственно обусловленных случаев рака, которые были неправильно классифицированы как спорадические случаи рака, ввиду недостаточных клинических данных (19). Также необходимо оценить наличие других ННПРТК-ассоциированных раков. Такие пациенты должны быть под пристальным вниманием, им необходимо провести генетическое консультирование (17,19).

### ФАКТОРЫ РИСКА

Многие факторы окружающей среды способствуют развитию УРВМП (20,21).



Некоторые из них связаны с развитием РМП, в то время как другие более специфичны для УРВМП. Табакокурение и профессиональное облучение остаются основными экзогенными факторами риска развития этих опухолей. Курение увеличивает риск развития УРВМП с 2,5 до 7 раз (20,21). УРВМП связан с профессиональным воздействием некоторых ароматических аминов. Ароматические углеводороды используются во многих отраслях промышленности (например, лакокрасочная, текстильная, химическая, нефтяная, угольная, в производстве резины). Они отвечают за канцерогенность некоторых химических веществ, включая бензидин и  $\alpha$ -нафталин. Эти 2 вещества запрещены с 1960 года в большинстве индустриальных стран. В большинстве случаев УРВМП является вторичным по отношению к опухоли МП.

Средняя продолжительность воздействия, необходимая для развития УРВМП, составляет приблизительно 7 лет с латентным периодом около 20 лет после прекращения облучения. Предположительный риск (отношение шансов) развития уротелиальной карциномы после воздействия ароматических аминов составляет 8,3 (21,22). Опухоли ВМП в результате употребления фенаcetина практически не встречаются, так как данный продукт был запрещен в 1970-х годах (21).

Некоторые исследования обнаружили канцерогенный потенциал кислоты, содержащейся в *Aristolochia fangchi* и *Aristolochia clematis* (растения, произрастающие на Балканском полуострове). Эта кислота содержит ряд высокотоксичных производных нитрофенолата, которые обладают мощным мутагенным действием за счет их способности создавать ковалентные связи с ДНК клеток. D-аристолактам (производное кислоты) приводит к специфической мутации гена p53 в 139 кодоне. Эта мутация встречается очень редко в общей популяции и преобладает у пациентов с нефропатией из-за использования китайских трав или Балканской эндемической нефропатией, у которых выявляется УРВМП (21,23,24).

Различия в способности нейтрализовывать канцерогены могут обуславливать восприимчивость и риск развития уротелиальной карциномы. Поскольку определенный полиморфизм генов ассоциирован с увеличением риска развития и прогрессирования болезни, имеет значение вариабельность в индивидуальной восприимчивости к вышеперечисленным факторам риска. В настоящее время описано только 2 полиморфизма, специфичных для УРВМП (27,28). Вариант аллеля SULT1A1\*2, который уменьшает активность сульфотрансферазы, и полиморфизм, расположенный на T аллеле rs9642880 хромосомы 8q24, увеличивающий риск развития УРВМП.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация и морфология УРВМП аналогичны таковым при раке МП (13).

- Неинвазивные папиллярные опухоли.
  - ◇ Папиллярные уротелиальные опухоли с низким злокачественным потенциалом.
  - ◇ Низкодифференцированные папиллярные уротелиальные карциномы.
  - ◇ Высокодифференцированные УК.
- Плоские поражения:
  - ◇ Карцинома *in situ* (CIS).
- Инвазивные карциномы.

Все варианты уротелиальных опухолей, описанных для МП, могут также встречаться в ВМП (34).

### TNM-КЛАССИФИКАЦИЯ

В табл. 8.1 представлена TNM-классификация (2009), предложенная международным союзом по борьбе с раком, используемая в данных клинических рекомендациях (35). В соответствии с TNM-классификацией в качестве региональных лимфатических узлов необходимо рассматривать грудные, брюшные парааортальные, паракавальные ЛУ, а для мочеоточника — внутритазовые ЛУ. Сторона поражения не влияет на классификацию. Представляет интерес использование подклассификации pT3 почечной лоханки для различия между микроскопической инфильтрацией почечной паренхимы (pT3a) и макроскопической инфильтрации или инвазии околотазовой жировой клетчатки (pT3b) (34,36). У УРВМП в стадии pT3b наиболее агрессивные патологические характеристики и более высокий риск развития рецидива (34,36).

Таблица 8.1. TNM-классификация УРВМП 2009 года (35)

<b>T — первичная опухоль</b>
Tx — первичная опухоль не может быть оценена
T0 — нет признаков первичной опухоли
Ta — неинвазивная папиллярная карцинома
Tis — рак <i>in situ</i>
T1 — опухоль прорастает субэпителиальную соединительную ткань
T2 — опухоль поражает мышечный слой
T3 — (почечная лоханка) опухоль прорастает за пределы мышечной оболочки в околотазовую жировую клетчатку или почечную паренхиму (Мочеточник) опухоль прорастает за пределы мышечной оболочки в околомочеточниковую жировую клетчатку
T4 — опухоль прорастает соседние органы или через почку в околомочеточниковую жировую клетчатку
<b>N — региональные лимфатические узлы</b>
Nx — региональные ЛУ не могут быть оценены
N0 — нет метастазов в регионарные ЛУ
N1 — метастаз в 1 ЛУ, наибольший размер до 2 см
N2 — метастаз в 1 ЛУ, наибольший размер от 2 до 5 см или в несколько ЛУ, наибольший размер не более 5 см
N3 — метастаз в ЛУ, наибольший размер более 5 см
<b>M — отдаленные метастазы</b>
M0 — нет отдаленных метастазов
M1 — присутствуют отдаленные метастазы

\* Все рекомендации EAU основаны на TNM-классификации опухолей.

### СТЕПЕНЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

До 2004 года наиболее широко использовалась классификация ВОЗ 1973 г., в которой выделялись только 3 степени дифференцировки опухолей (G1, G2 и G3) (37). В последние годы данные молекулярной биологии позволили выявить больше различий между разными группами опухолей, что позволило разработать новую систему классификации, лучше отражающую потенциальный рост этих опухолей (38). Таким образом, классификация ВОЗ 2004 г. принимает во внимание гистологические данные, согласно которым выделяют 3 группы неинвазивных опухолей: папиллярная уротелиальная неоплазия с низким злокачественным потенциалом, низко дифференцированные и высоко дифференцированные карциномы. В ВМП практически нет опухолей с низким злокачественным потенциалом (29,30).

## ДИАГНОСТИКА

### Клиническая картина

Наиболее распространенным симптомом УРВМП является макро- или микрогематурия (70–80%) (40). Боль в боку встречается в 20–40% случаев, пальпируемое образование в поясничной области в 10–20% случаев (41,42). Однако системные проявления (изменение состояния здоровья, включая анорексию, снижение массы тела, недомогание, чувство усталости, повышение температуры тела, ночная потливость или кашель), связанные с УРВМП, должны служить причиной для более детального обследования с целью оценки метастатических поражений (41,42).

### Инструментальные методы исследования

#### КТ-урография

КТ-урография — метод визуализации с самой высокой диагностической точностью по определению УРВМП, заменивший внутривенную экскреторную урографию и УЗИ в качестве методов визуализации первой линии для обследования пациентов из группы высокого риска (40). Доказано, что чувствительность КТ-урографии по отношению к УРВМП находится в диапазоне от 0,67 до 1,0 и специфичность от 0,93 до 0,99 в зависимости от используемой техники проведения (43–50). Поэтому очень важно обращать внимание на технику проведения процедуры для получения оптимальных результатов. КТ-урография даёт, по меньшей мере, 1 изображение серии во время экскреторной фазы, обычно через 10–15 минут после внутривенного введения контрастного вещества (51). Быстрое получение тонких срезов позволяет получать изотропные изображения с высоким разрешением, которые можно рассматривать в нескольких проекциях, чтобы помочь в постановке диагноза (52,53). С помощью КТ-урографии можно определить утолщение стенки почечной лоханки или мочеточника, которое является признаком УРВМП, даже когда не обнаруживается образование в поясничной области, а плоские поражения не видны, если они не вызывают массивную инфильтрацию или утолщения уретелия (54). Вторичное проявление гидронефроза на изображении в присутствии УРВМП связано с прогрессированием заболевания и худшим прогнозом (51,55).

#### Магнитно-резонансная томография

МР-урография показана пациентам, которым не может быть проведена КТ-урография, когда облучение или введение контрастного вещества на основе йода противопоказано (56). Чувствительность МР-урографии составляет 75% для опухолей <2 см после введения контрастного вещества (56). МР-урография с введением контрастного вещества (гадолиния) противопоказана пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) из-за риска развития системного нефрогенного фиброза. КТ-урография предпочтительнее МР-урографии для диагностики УРВМП в связи с лучшей диагностической точностью, более низкой стоимостью и большей приемлемостью для пациента.

#### Цистоскопия и цитологическое исследование мочи

Положительные результаты цитологического исследования мочи говорят о высокой вероятности наличия УРВМП при нормальных результатах цистоскопии и если исключен рак *in situ* МП и простатической части уретры (проведена

биопсия подозрительного участка поражения; или можно руководствоваться фотодинамической диагностикой) (13,57). Цитологическое исследование менее чувствительно к УРВМП по сравнению с опухолями МП, даже для высокодифференцированных поражений, и в идеале должно быть выполнено «на месте» - в почечных лоханках (58).

Ретроградная уретеропиелография (через мочеточниковый катетер или во время уретероскопии) остается альтернативой для исключения опухоли в ВМП (44,59). Однако цитологическое исследование мочи из лоханок почек и просвета мочеточника предпочтительнее выполнять перед применением больших количеств контрастного вещества для ретроградной уретеро- и пиелографии, потому что это может привести к разрушению образцов для цитологического исследования.

Чувствительность флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для выявления молекулярных нарушений, характерных для УРВМП, сопоставима с таковой при РМП, но преобладание рецидива опухоли низкой степени дифференцировки в популяции, находящейся под наблюдением и получающей минимально-инвазивную терапию по поводу УРВМП, может ограничить его полезный эффект (60,61). Однако у FISH ограничены возможности для наблюдения за пациентами с УРВМП (60,61).

#### ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ УРЕТЕРОСКОПИЯ

Гибкий уретероскоп успешно используется для визуализации и проведения биопсии мочеточника, почечной лоханки и собирательной системы в 95% случаев. С помощью уретероскопической биопсии можно определить степень дифференцировки опухоли в 90% случаев с низким процентом ложноотрицательных результатов независимо от размера образца (62). Определение подстадии возможно при диагностической биопсии в случае, если выбраны органосохраняющие (сохраняющие почку) методы лечения (63). Уретероскопия также способствует избирательному забору проб из мочеточника для цитологического исследования на месте (59,64,65). Уретероскопию необходимо проводить, когда диагноз неясен, когда предполагается проведение консервативной терапии или у пациентов с единственной почкой. Если есть возможность, то уретероскопию и биопсию следует выполнять у пациентов с УРВМП при дооперационном обследовании.

Объединение данных уретероскопической биопсии с находками при диагностических методах визуализации, таких как гидронефроз и цитологическое исследование мочи, может помочь в принятии решения о проведении радикальной нефруретерэктомии или эндоскопического лечения (64,66). Техническое усовершенствование гибких уретероскопов и использование новых методов визуализации улучшает визуализацию и диагностику плоских поражений.

Рекомендации	СР
Цитологическое исследование мочи	A
Проведение цистоскопии для исключения сопутствующей опухоли МП	A
КТ-урография	A
Диагностическая уретероскопия и биопсия	C
Ретроградная уретеропиелография	C

#### ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

УРВМП, прорастающий мышечную стенку, обычно имеет очень плохой

прогноз. 5-летняя специфическая выживаемость составляет <50% для pT2/pT3 и <10% для pT4 (67,68). В данном разделе кратко описаны общепризнанные в настоящее время прогностические факторы (69).

### **Стадия и степень дифференцировки опухоли**

В соответствии с большинством современных классификаций первичными прогностическими факторами признаны стадия и степень дифференцировки опухоли (64,69–71). Распространение за пределы лимфатических узлов является мощным предиктором клинических исходов у пациентов с УРВМП и наличием метастазов в лимфатических узлах (72).

### **Возраст и пол**

Пол больше не рассматривается как независимый прогностический фактор, влияющий на показатель смертности от УРВМП (15,69,73). С другой стороны, возраст пациента до сих пор считается независимым прогностическим фактором, потому что более старший возраст на момент выполнения РНУ связан со снижением показателя опухоль-специфической выживаемости (УД: 3) (69,74). Большинство пожилых пациентов может быть вылечено с помощью РНУ (74). Это подтверждает то, что сам по себе хронологический возраст не является адекватным показателем результатов лечения у пожилых пациентов с УРВМП (74,75).

### **Этнический фактор**

Существуют различия в клинико-патологических характеристиках опухолей между пациентами, проживающими на Кавказе и в Японии. Однако расовая и этническая принадлежность далеко не всеми признаны в качестве независимых факторов по отношению к показателю выживаемости (УД: 3) (76).

### **Локализация опухоли**

Прогностическое значение локализация опухоли имеет тогда, когда установлена стадия опухоли: у опухолей мочеочника и мультифокальных опухолей худший прогноз, чем у опухолей почечной лоханки (69,78–80).

### **Табакочурение**

Интенсивность курения (длительное воздействие) на момент постановки диагноза увеличивает риск плохого прогноза опухоли (УД: 3) (81–83).

### **Инвазия в лимфатические сосуды**

Лимфоваскулярная инвазия встречается примерно в 20% случаев УРВМП и является независимым предиктором выживаемости (84,85). Наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии должно быть включено в гистологическое заключение всех образцов после РНУ (УД: 3) (84,86).

### **Хирургическое иссечение краев области поражения**

Недостаточное хирургическое иссечение краев области поражения после РНУ является важным фактором для развития последующих метастазов УРВМП (УД: 3). Патоморфологам необходимо тщательно описывать края резекции на границе

мочеточника и мочевого пузыря, особенно при стадии опухоли >T2 (87).

### ДРУГИЕ ФАКТОРЫ

Обширный некроз опухоли (некроз >10% площади опухоли) является независимым предиктором клинических исходов у пациентов, которые подверглись РНУ.

Строение опухоли (папиллярная или на широком основании) УРВМП связано с прогнозом после РНУ. Опухоли на широком основании ассоциированы с худшими результатами (УД: 3) (90,91). Наличие сопутствующего рака *in situ* у пациентов с УРВМП, не выходящим за пределы органа, связано с более высоким риском рецидивирования заболевания и показателем опухоль-специфической смертности (УД: 3) (92,93).

Уротелиальный рак НМП и сопутствующий рак *in situ* являются независимыми предикторами худших исходов опухоли, не выходящей за пределы органа (94). Наличие в анамнезе рака *in situ* МП связано с повышенным риском рецидивирования и смертности от УРВМП (УД: 3) (95).

Отмечена достоверная корреляция состояния пациента по шкале американского общества анестезиологов (ASA) и показателя опухоль-специфической выживаемости после РНУ (96), однако Guidelines EAU упоминают корреляцию только с показателем общей выживаемости (97).

Ожирение и повышенный индекс массы тела отрицательно влияют на опухоль-специфические исходы у пациентов с УРВМП (УД: 3) (98).

## ЛЕЧЕНИЕ

### Локализованный процесс

#### Радикальная нефроретерэктомия

Радикальная нефроретерэктомия с резекцией МП в зоне устья мочеточника — золотой стандарт лечения УРВМП независимо от расположения опухоли в ВМП (УД: 3) (14). РНУ должна проводиться в соответствии с онкологическими принципами, включающими предотвращение опухолевого отсева и попадания опухолевых клеток в МП во время удаления опухоли (14). Выполняется резекция дистального отдела мочеточника и зоны устья мочеточника, поскольку риск рецидивирования опухоли в этой части МП значительный. После удаления проксимальной части практически невозможна визуализация или эндоскопический доступ в период наблюдения. Недавно опубликованные сведения о показателе выживаемости после РНУ подтверждают, что удаление дистального отдела мочеточника и зоны его устья является наиболее предпочтительным (108–110). Мак Доналд и соавторы впервые представили технику этой операции в 1952 году, однако она не осуществлялась до 1995 года (111), так как подчеркивалась необходимость эндоскопического доступа к дистальному отделу мочеточника. Затем были пересмотрены некоторые альтернативные методики для упрощения резекции дистального отдела мочеточника: стриппинг, трансуретральная резекция интрамурального отдела мочеточника, методы инвагинации (11,109). Кроме экстирпации мочеточника ни один из представленных методов не уступает удалению зоны устья мочеточника (УД: 3) (74–76,78). Тем не менее, эндоскопический подход, несомненно, связан с более высоким риском развития рецидивов МП (112). Промедление между диагностикой и удалением опухоли может увеличить риск прогрессирования

заболевания. Однако до сих пор остается спорным вопрос отсрочки (45 дней или 3 месяца) (УД: 3) (113–115).

Лимфодиссекция, выполняемая при РНУ, представляет терапевтический интерес и обеспечивает оптимальное стадирование опухоли (УД: 3) (116,117). Техника выполнения ЛД оказывает большее влияние на показатели выживаемости пациентов, чем количество удаленных лимфатических узлов (118). ЛД можно не проводить в случаях Та-Т1 УРВМП, потому что показана частота рецидива в 2,2% случаев Т1 против 16% рТ2–4 опухолей (117). Кроме того, описано прогрессивное увеличение вероятности возникновения процесса в ЛУ согласно рТ классификации (117). ЛД может быть выполнена одновременно с дренированием лимфатической системы следующим образом: ЛД медиальнее мочеточника при мочеточниково-тазовой опухоли, забрюшинная ЛД в случае более высокого расположения опухоли мочеточника и/или опухоли почечной лоханки (например, с правой стороны граница – полая вена, с левой стороны граница – аорта) (116–118). Безопасность лапароскопической РНУ еще не получила весомых доказательств. Ранее сообщалось о ретроперитонеальной метастатической диссеминации и диссеминации по ходу троакара при выполнении операций на опухолях большого размера с созданием пневмоперитонеума (119,120). Должны быть приняты некоторые меры предосторожности при работе с пневмоперитонеумом во избежание диссеминации опухолевых клеток:

- необходимо избегать нарушения целостности мочевыводящих путей;
- следует избегать непосредственного контакта инструментов с опухолью;
- лапароскопическая РНУ должна производиться с использованием закрытой системы. Необходимо избегать морцелляции опухоли; для извлечения опухоли необходимо использовать специальные контейнеры;
- почка и мочеточник должны быть удалены единым блоком с зоной устья мочеточника;
- наличие инвазивных или больших опухолей (Т3/Т4 и/или N+/M+) является противопоказанием для проведения лапароскопической РНУ.

Последние исследования показали тенденцию к эквивалентным онкологическим исходам после лапароскопической или открытой РНУ (121–126). Более того, лапароскопический метод превосходит открытый хирургический доступ только по отношению к функциональным исходам (УД: 3) (121–126). Только одно проспективное рандомизированное исследование 80 пациентов предоставило доказательство того, что лапароскопическая РНУ не уступает открытой РНУ при неинвазивном УРВМП (УД: 2) (127). Показано, что исходы заболевания после проведения РНУ существенно не изменились за последние 3 десятилетия, несмотря на стадирование опухолей и усовершенствование хирургических методов лечения (УД: 3) (128).

Рекомендации	СР
<b>Показания для РНУ при УРВМП</b>	
Подозрение на инфильтративный рост УРВМП по данным инструментального обследования	В
Опухоль с высокой степенью злокачественности (по данным цитологического исследования)	В
Мультифокальная опухоль (при наличии 2-х функционирующих почек).	В
Неинвазивные, но большие опухоли ВМП (> 2 см)	В
<b>Методика выполнения РНУ при УРВМП</b>	
Открытый и лапароскопический доступы эквивалентны с точки зрения эффективности	В

Обязательное удаление зоны устья мочеточника	A
Приемлемы несколько методов удаления ткани периуретеральной зоны, за исключением стриппинга	C
В случае инвазивного УРВМП рекомендована лимфаденэктомия	C
Послеоперационные инстилляции (химиотерапия) рекомендованы после проведения РНУ во избежание рецидивирования опухоли в МП	B

### ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ

Органосохраняющие операции при УРВМП с низким риском позволяют сохранить ВМП, снижая показатели заболеваемости пациентов, связанные с радикальной операцией. Консервативное лечение УРВМП может быть рассмотрено в исключительных случаях (почечная недостаточность или единственная функционирующая почка) или избирательных случаях (когда функционирует почка с противоположной стороны), при наличии опухолей с низким злокачественным потенциалом (УД: 3) (110,129,130). Выбор метода зависит от технических ограничений, анатомического расположения опухоли и опыта хирурга.

#### Уретероскопия

Эндоскопическая абляция может быть осуществлена у тщательно отобранных пациентов в следующих ситуациях (131–133):

- при наличии гибкого, а не ригидного уретероскопа, лазерного генератора (134), щипцов для биопсии (УД: 3) (132,135);
- пациент проинформирован о необходимости тщательного, более строгого наблюдения;
- необходимо полное удаление опухоли;
- при эндоскопическом лечении очевиден риск занижения стадии опухоли.

#### Сегментарная резекция

Сегментарная резекция мочеточника с широким иссечением краев обеспечивает адекватный забор патологического материала для определения стадии и степени дифференцировки опухолевых клеток, сохраняя при этом ипсилатеральную почку.

Уретеростомия показана при:

- неинвазивных опухолях с низким злокачественным потенциалом проксимальной части мочеточника или его среднего отдела, которые не могут быть полностью удалены при эндоскопическом вмешательстве (например, из-за размера или многочисленных опухолей);
- при инвазивных опухолях;
- при опухолях с высоким злокачественным потенциалом, когда целью органосохраняющих операций на почках является сохранение функции почек (УД: 3).

Опухоли с высокой степенью злокачественности в проксимальной или средней части мочеточника должны быть подвергнуты РНУ с удалением зоны устья мочеточника, если есть такая возможность. Полная дистальная уретерэктомия и неоцистостомия показана при неинвазивных опухолях с низким злокачественным потенциалом, расположенных в дистальной части мочеточника, которые не могут быть полностью удалены эндоскопическим способом (например, из-за размера или многочисленных опухолей) и при локально инвазивных опухолях с высоким



злокачественным потенциалом (УД: 3) (136–138). Это необходимо для проведения уретероуретеростомии, полной дистальной уретерэктомии и неоцистостомии, чтобы гарантировать, что ткань вокруг опухоли не подвержена инвазии. Сегментарная резекция подвздошной и поясничной части мочеточника ассоциирована с худшими показателями в послеоперационном периоде, чем резекция дистальной тазовой части мочеточника (136–138). Открытая резекция опухолей почечной лоханки или чашечек практически не выполняется. Резекция опухолей чашечно-лоханочной системы технически трудно осуществима, а частота возникновения рецидивов выше, чем при опухолях мочеточника.

### Чрескожный доступ

Этот вариант лечения может быть осуществлен при опухолях с низким злокачественным потенциалом или неинвазивном УРВМП в полости почек (УД: 3) (132,139,140). Теоретический риск отсева существует при проколе стенки МП и перфорации, которая может возникнуть при проведении процедуры. Однако в настоящее время от такого подхода отходят в связи с улучшением материалов и прогресса в изготовлении дистального конца современных уретероскопов (132,139,140).

### АДЪЮВАНТНАЯ МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ

Антеградная инстиляция вакцины БЦЖ или митомицина С в ВМП через нефростому, трёхклапанную систему, открытую на 20 см (после полной эрадикации опухоли), технически осуществима после консервативной терапии УРВМП или при лечении рака *in situ* (УД: 3) (141). Также используются ретроградные инстиляции через мочеточниковый катетер или с помощью рефлюкса при наличии JJ стента (142). Однако это может быть опасным из-за возможной обструкции мочеточника и последующего пиеловенозного рефлюкса в процессе инстиляции/перфузии. Средние показатели за определенный период сходны с таковыми при лечении опухолей МП, но не подтверждены долгосрочными исследованиями (УД: 3) (141,142). В одном проспективном рандомизированном исследовании 144 пациентов представлены данные о том, что 1 доза внутривезикулярно введенного митомицина в послеоперационном периоде снижает риск (абсолютный риск на 11%) развития опухоли МП в течение 1 года наблюдения после РНУ (УД: 2) (143).

Рекомендации	СР
<b>Показания для консервативной терапии УРВМП</b>	
Монофокальная опухоль	В
Размер опухоли менее 1 см	В
Опухоль с низким злокачественным потенциалом (по данным цитологического исследования или биопсии).	В
Нет доказательств инфильтративного поражения по данным КТ-урографии	В
Тщательное наблюдение (возможность занижения стадии)	В
<b>Методы, используемые для консервативной терапии УРВМП</b>	
Необходимо использовать лазер при эндоскопическом лечении	С
Предпочтительнее использовать гибкий, а не ригидный уретероскоп	С
Чрескожный доступ остается методом выбора при небольших опухолях чашечек с низким злокачественным потенциалом, не подходящих для уретероскопического лечения	С
Уретеростомия показана при неинвазивных опухолях с низким злокачественным потенциалом проксимальной части мочеточника или его среднего отдела, которые не могут быть полностью удалены при эндоскопическом вмешательстве (например, из-за размера или многочисленных опухолей), а также при инвазивных или	С

опухолях с высоким злокачественным потенциалом, когда целью органосохраняющих операций на почках является сохранение функции почек.	
Полная дистальная уретерэктомия и нецистостомия показана при неинвазивных опухолях с низким злокачественным потенциалом, расположенных в дистальной части мочеточника, которые не могут быть полностью удалены эндоскопическим способом (например, из-за размера или многочисленных опухолей) и при локально инвазивных опухолях с высоким злокачественным потенциалом	С

### РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ПРОЦЕСС

#### НЕФРОУРЕТЕРЭКТОМИЯ

Нет преимуществ РНУ при метастатическом (M+) поражении, хотя данный вариант лечения может быть рассмотрен в качестве паллиативной терапии (УД: 3) (14,117).

#### ХИМИОТЕРАПИЯ

Поскольку УРВМП является уротелиальной опухолью, химиотерапия с использованием препаратов платины обеспечивает результаты, сходные с таковыми при лечении РМП. Было предложено несколько схем химиотерапии, основанных на препаратах платины (144). С увеличением токсического эффекта, обусловленного химиотерапией (особенно нефротоксического эффекта от препаратов платины), может быть связано снижение показателей выживаемости у пациентов с уже нарушенной функцией почек после оперативного вмешательства (145,146). Не все пациенты получают это лечение из-за наличия сопутствующих заболеваний и нарушенной функции почек после радикального хирургического лечения. В единственном исследовании, опубликованном до настоящего времени, нет данных об эффективности неoadъювантной химиотерапии УРВМП, вопреки тому, что было продемонстрировано при РМП (147). Адъювантная химиотерапия позволяет добиться снижения показателя безрецидивного периода до 50%, но не оказывает достоверного влияния на показатели выживаемости (148,149).

#### ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Адъювантная лучевая терапия (ЛТ) может улучшить локальный контроль над заболеванием (151). При проведении ЛТ в комбинации с цисплатином можно достигнуть увеличения показателей безрецидивной и общей выживаемости (152) (УД: 3). В настоящее время лучевая терапия рассматривается как самостоятельный вид лечения, а также в качестве адъювантной терапии в комбинации с химиотерапией (рис. 8.1).

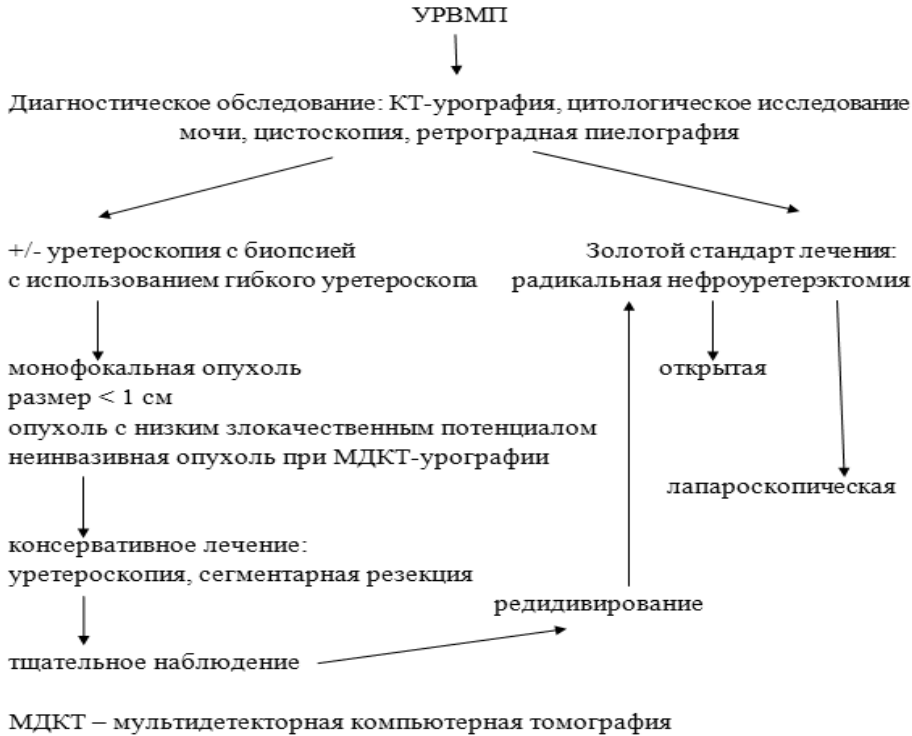


Рис. 8.1. Предполагаемая схема лечения УРВМП

### ДАЛЬНЕЙШЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Тщательное наблюдение за пациентами с УРВМП после хирургического лечения является обязательным для определения метакронных опухолей МП (во всех случаях), локального рецидивирования и отдаленных метастазов (в случае инвазивных опухолей). Если выполнялась РНУ, развитие локального рецидива маловероятно, а риск возникновения отдаленных метастазов напрямую связан с факторами риска, перечисленными выше. Представленный показатель рецидивирования опухоли МП после лечения первичного УРВМП значительно варьирует - от 22% до 47% (8,10). Поэтому во всех случаях необходимо обследование МП. Схема наблюдения основана на проведении цистоскопии и цитологического исследования мочи, по крайней мере, в течение 5 лет (8–10). Развитие рецидива опухоли в МП не должно быть рассмотрено как появление отдаленных метастазов. При проведении консервативного лечения необходимо тщательное наблюдение за состоянием ипсилатеральных ВМП в связи с высоким риском развития рецидива (129,133,135). Несмотря на значительное усовершенствование эндоурологической техники, наблюдение за пациентами, получающими консервативную терапию, представляет сложную задачу; необходимо проводить частое и повторное эндоскопическое исследование.

Рекомендации	СР
<b>После РНУ, по меньшей мере, в течение 5 лет</b>	
Неинвазивная опухоль	
Цистоскопия/цитологическое исследование мочи каждые 3 месяца, а затем ежегодно	С
КТ-урография ежегодно	С
Инвазивная опухоль	

**276** ОПУХОЛИ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Цистоскопия/цитологическое исследование мочи каждые 3 месяца, а затем ежегодно	С
КТ-урография каждые 6 месяцев в течение 2 лет, а затем ежегодно	С

# Глава 9

---

## Симптомы нижних мочевых путей и аденома предстательной железы

### ВВЕДЕНИЕ

Аденома предстательной железы (АПЖ) – крайне распространенное заболевание, вероятность выявления которого прямо пропорциональна возрасту и составляет более 90% среди мужчин 80 лет и старше. Морфологический диагноз АПЖ подразумевает наличие стромальной и эпителиальной гиперплазии.

Причина развития данной болезни до сих пор остается окончательно неустановленной, но общепризнанным является вклад двух факторов: изменения гормонального статуса мужчины и старения. Основываясь на многочисленных данных эпидемиологических и долгосрочных клинических рандомизированных исследований, аденома предстательной железы (АПЖ) рассматривается как хроническое прогрессирующее заболевание. Доказанными **факторами риска прогрессии** являются возраст, уровень простатоспецифического антигена (ПСА)  $\geq 1,5$  нг/мл, объем предстательной железы (ПЖ)  $\geq 30$  см<sup>3</sup> и симптомы со стороны нижних мочевых путей (СНМП) средней и тяжелой степени выраженности.

Целью терапии АПЖ является уменьшение выраженности СНМП и улучшение качества жизни, а также предотвращение развития осложнений, связанных с увеличением ПЖ и обструкцией, таких как острая задержка мочеиспускания (ОЗМ), рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, дилатация верхних отделов мочевого тракта и почечная недостаточность.

Клинически АПЖ проявляется рядом характерных симптомов, которые подразделяются на нарушения фазы накопления и фазы опорожнения. Одной из основных причин возникновения этих симптомов является увеличением простаты в размерах. Именно увеличение предстательной железы является неоспоримым доказательством наличия заболевания и наиболее частым проявлением его прогрессии. Мужчины с простатой объемом более 50 см<sup>3</sup> имеют в 5 раз больший риск развития умеренных или тяжелых СНМП и в 3 раза больший риск наличия выраженной инфравезикальной обструкции (ИВО), соответствующей снижению максимальной скорости потока мочи  $Q_{max} < 10$  мл/сек. Эти факты свидетельствуют в пользу наличия тесной связи между СНМП, ИВО и объемом простаты.

Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы (5АРИ) и  $\alpha$ -блокаторы ( $\alpha$ -АБ) составляют основу медикаментозного лечения аденомы простаты. Из числа обычно применяемых препаратов для консервативного лечения пациентов, страдающих АПЖ, лишь

5АРИ способны влиять на объем простаты. Это обусловлено тем, что пролиферативные процессы в предстательной железе находятся под влиянием андрогенов и, в частности, дигидротестостерона (ДГТ). Тестостерон (не активная гормональная форма) переходит в ДГТ под воздействием энзима 5"- редуктазы 1-го и 2-го типов. Подавление активности этого фермента приводит к снижению темпов роста простаты и даже к ее уменьшению.  $\alpha$ -АБ, напротив, не затрагивая механизмов роста предстательной железы, способствуют быстрому и эффективному уменьшению выраженности расстройств мочеиспускания.

Различные и комплементарные механизмы действия 5АРИ и  $\alpha$ -АБ — мощное, рациональное обоснование для их комбинированного применения. Такой тандем позволяет эффективно бороться с расстройствами фазы накопления и опорожнения и одобрен Европейской и Американской урологическими ассоциациями. Эффективность комбинированной медикаментозной терапии 5АРИ дутастеридом в сочетании с альфа-АБ тамсулозином была доказана при анализе результатов долгосрочного исследования CombAT в 2010г.

Международное, мультицентровое исследование CombAT — это первое широкомасштабное, длительное клиническое испытание, оценивающее эффективность и безопасность двойного ингибитора 5"-редуктазы Аводарта (дутастерида) в комбинации с альфа-АБ тамсулозином, и первое, исследующее долгосрочную эффективность комбинированной терапии у пациентов, имеющих **высокий риск прогрессии заболевания**: пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами АПЖ (IPSS  $\geq 12$ ), старше 50 лет, объемом простаты  $\geq 30$  см и с уровнем сывороточного ПСА  $\geq 1,5$ - $\leq 10$  нг/мл.

Комбинированная терапия дутастеридом и тамсулозином достоверно снижает относительный риск развития ОЗМ и необходимости оперативного лечения через 4 года на 66% по сравнению с монотерапией тамсулозином. Такой вариант лечения снижает относительный риск клинической прогрессии АПЖ и ухудшения симптоматики (4 балла по шкале IPSS) по сравнению с монотерапией каждым из препаратов. Значимо более выраженное улучшение суммарного балла по шкале IPSS, начиная с 3 месяца по сравнению с монотерапией дутастеридом и с 9 месяца по сравнению с терапией тамсулозином, сохранялось до 48 месяца наблюдения. На фоне комбинированной терапии зафиксировано статистически значимое увеличение Qmax через 48 месяцев лечения. В целом, отмечена хорошая переносимость комбинированной терапии в течение 4-х-летнего периода, и основные нежелательные эффекты соответствуют таковым при применении отдельных препаратов. Частота выбывания из исследования вследствие нежелательных явлений связанных с препаратами, была сходной во всех группах терапии.

Результаты 4-х-летнего исследования CombAT позволяют рекомендовать комбинацию 5АРИ Аводарта и АБ тамсулозина как терапии выбора для длительного лечения пациентов с СМНП, обусловленными АПЖ средней и тяжелой степени выраженности и имеющей высокий риск прогрессии.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

### Симптомы нижних мочевых путей (СНМП)

Клинически АПЖ проявляется различными симптомами, связанными с нарушением пассажа мочи по нижним мочевым путям: необходимостью просыпаться ночью, чтобы опорожнить мочевой пузырь, уменьшением напряжения струи мочи, ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания и наличием трудно сдерживаемых позывов на мочеиспускание. Зачастую к вышеперечисленным симптомам присоединяется

затруднение в начале акта мочеиспускания, более выраженное утром и заставляющее пациентов натуживаться чтобы начать мочиться. Все вышеперечисленные симптомы, как правило, объединяют под общим названием «симптомы нижних мочевых путей» или, сокращенно, СНМП. При отсутствии адекватного лечения, особенно на конечных стадиях заболевания, резко возрастает риск возникновения острой задержки мочеиспускания и почечной недостаточности.

СНМП встречаются не только при доброкачественном увеличении ПЖ, но могут присутствовать и при:

- инфекции мочевой системы;
- гематурии;
- нейрогенных расстройств мочеиспускания;
- раке мочевого пузыря;
- стриктуре уретры;
- раке ПЖ.

В соответствии с современными представлениями о классификации симптомов расстройств мочеиспускания при АПЖ их принято подразделять на три категории.

- Симптомы фазы накопления:
  - увеличение частоты мочеиспусканий;
  - наличие императивных позывов;
  - ноктурия;
  - безотлагательность;
  - инконтиненция.
- Симптомы фазы опорожнения:
  - вялая струя мочи;
  - разбрызгивание струи;
  - прерывание струи;
  - задержка начала мочеиспускания;
  - необходимость натуживания в начале мочеиспускания;
  - капельное окончание микции.
- Пост миктурические симптомы:
  - постмиктурическое подкапывание;
  - ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря.

Деление СНМП на симптомы нарушения фаз накопления и опорожнения условно, но помогают врачу при первичном осмотре выявить превалирующую симптоматику. СНМП различны, не являются специфичными и трактовка их специалистами различного уровня подготовки также различается. С внедрением в широкую практику различных элементов искусственного интеллекта, в частности различных экспертных систем и номограмм, значительно облегчился путь правильной диагностики. Совет Экспертов рекомендует более широкое внедрение номограмм в повседневную практику врачей урологов.

### **ДИАГНОСТИКА АДЕНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Тактика лечения пациента, страдающего АПЖ, должна определяться результатами обследования. В подавляющем большинстве случаев «стандартный» подход к обследованию и лечению пациента с СНМП обеспечивает хороший конечный результат. Необходимо отметить, что у части пациентов, не попадающих в разряд «стандартных пациентов», должен применяться индивидуальный подход к диагностике и должны использоваться

«дополнительные» методы обследования.

Критерии исключения из понятия «стандартный больной»:

- возраст менее 50 и более 80 лет;
- наличие рака простаты;
- проводившаяся ранее терапия по поводу аденомы простаты, не принесшая положительных результатов;
- резистентный к терапии сахарный диабет, диабетическая нейропатия;
- наличие в анамнезе или при физикальном обследовании признаков неврологического заболевания;
- наличие в анамнезе хирургических вмешательств или травм в области таза;
- прием лекарственных препаратов, влияющих на мочевой пузырь.

**Данные рекомендации должны применяться только к пациентам, не отвечающим вышеприведенным критериям.** Ранняя постановка точного диагноза АПЖ обеспечивает лучший исход терапии и во многом предопределяет выбор метода лечения. Диагностические тесты должны быть разбиты на три категории: рекомендованные, дополнительные и не рекомендованные.

#### **РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Подлежат обязательному выполнению у каждого «стандартного» пациента:

- Сбор анамнеза

Используется с целью исключения других причин возникновения СНМП.

- Заполнение шкалы симптомов

Необходимо с целью выбора тактики лечения и последующей оценки его эффективности. Шкала IPSS является самой рекомендуемой во всем мире.

- Определение уровня ПСА крови

Помимо риска наличия рака простаты (РП), этот показатель, уровень которого зависит от объема простаты, является фактором, определяющим риск развития ОЗМ и необходимости оперативного вмешательства.

ПСА может использоваться не только как маркер в диагностике РП, но и как прогностический критерий риска прогрессии АПЖ.

- Осмотр

Обязательно включает пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и базовое неврологическое обследование. ПРИ используется для определения размеров простаты и возможного наличия другой патологии, помимо АПЖ

- Исследование уровня креатинина крови

АПЖ может вызывать расширение чашечно-лоханочных систем почек и приводить к возникновению хронической почечной недостаточности (ХПН) (риск подобных осложнений ранее несколько преувеличивался). Минимально необходимым исследованием верхних мочевых путей является измерение уровня креатинина или проведение ультразвукового исследования (УЗИ).

- Анализ мочи

Позволяет исключить инфекционную природу СНМП

- Урофлоуметрия

Позволяет выявить нарушение мочеиспускания. Необходимо выполнить не менее двух урофлоуметрий с объемом мочеиспускания не менее 150 мл.

- Ультразвуковое исследование верхних мочевых путей, мочевого пузыря и предстательной железы



УЗИ проводится для исключения обструктивных нарушений со стороны верхних мочевых путей, наличия сопутствующих заболеваний (мочекаменная болезнь, новообразования и т.д.) и определения количества остаточной мочи в мочевом пузыре. Для большей объективизации необходимо выполнить не менее двух измерений количества остаточной мочи. Трансабдоминальное или трансректальное (предпочтительно) УЗИ предстательной железы выполняется с целью определения вида предстоящего оперативного вмешательства — ТУРП, ТУИП, открытая простатэктомия. Это исследование показано при назначении ингибиторов 5АРИ и перед минимально инвазивным лечением АПЖ.

- **Заполнение дневника мочеиспускания**

Позволяет получить информацию о частоте и объеме мочеиспусканий. Обычно заполняется на протяжении 72 часов. Дневник мочеиспускания должен включать в себя следующую информацию: время мочеиспускания, объем выделенной мочи, наличие императивного позыва к мочеиспусканию, возможную потерю мочи и информацию о прерывании сна для осуществления акта мочеиспускания. Последний пункт имеет большое значение для больных со сменным или ночным графиком работы.

### **Дополнительные исследования**

Они не обязательны в диагностике и при первичном обследовании, но могут помочь на этапе выбора тактики лечения:

- **Исследование давления/поток**

Единственная возможность дифференцировать инфравезикальную обструкцию от гипотонии детрузора. Это исследование необходимо выполнить в следующих случаях:

- объем мочеиспускания при урофлоуметрии стабильно меньше 150 мл;
- максимальная скорость потока мочи ( $Q_{max}$ ) при урофлоуметрии более 15 мл/с;
- СНМП у пациентов старше 80 лет;
- объем остаточной мочи более 300 мл;
- подозрение на нейрогенную дисфункцию мочеиспускания;
- после радикальных операций на органах малого таза;
- после безуспешного инвазивного лечения АПЖ.

- **Эндоскопическое исследование**

Уретроцистоскопия рекомендуется к выполнению перед минимально инвазивными вмешательствами с целью определения формы и размеров простаты, оказывающих влияние на выбор тактики лечения. Она также показана пациентам, у которых в анамнезе имелись эпизоды гематурии, стриктура уретры, рак мочевого пузыря и операции на нижних мочевых путях.

### **НЕ РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Они не должны использоваться в ходе стандартного обследования при АПЖ:

- экскреторная урография;
- цистометрия;
- ретроградная уретрография;
- компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

### **ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Цель лечения состоит в том, чтобы улучшить качество жизни пациента, уменьшить выраженность СНМП и предотвратить развитие осложнений АПЖ.

### ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Рекомендуется пациентам со слабовыраженными симптомами, если эти симптомы оказывают минимальное влияние или вообще не оказывают влияния на качество жизни пациента. Для принятия решения о возможности динамического наблюдения необходимо оценить выраженность симптоматики, влияние ее на социальную активность пациента и провести анализ экономической эффективности альтернативных методов лечения. Обязательными элементами такого лечения является «образование пациента» и изменение его жизненного распорядка, гарантия возможности повторного обращения при ухудшении состояния и периодическое выполнение контрольных обследований и бесед с пациентом.

Изменение жизненного распорядка подразумевает:

- ограничение приема жидкости перед сном или в ситуациях, когда учащение мочеиспускания не желательно;
- ограничение в это время потребления алкоголя, кофе и других продуктов с диуретической активностью;
- устранение запоров;
- коррекция списка лекарств, которые регулярно потребляет пациент;
- дыхательные упражнения и гимнастика, направленные на укрепление мышц мочеполовой диафрагмы и др.

### МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

В последние годы медикаментозная терапия расстройств мочеиспускания, обусловленных АПЖ, находит все более широкое применение. С одной стороны, это связано с появлением новых лекарственных препаратов, а с другой, с увеличением мирового опыта медикаментозной терапии СНМП и оптимизации ее назначения. Возможности медикаментозной терапии крайне разнообразны:

### МОНОТЕРАПИЯ

**Ингибиторы 5AP** применяются у пациентов, имеющих средний и тяжелый уровень симптоматики при увеличении простаты в размерах. В настоящее время доступны два препарата этой фармакологической группы – дутастерид и финастерид. Дутастерид является ингибитором 5альфа-редуктазы первого и второго типов и вызывает более выраженное снижение уровня дигидротестостерона в простате, чем финастерид, ингибирующий только 2 тип фермента. Оба препарата, за счет воздействия на уровень дигидротестостерона, активируют процессы естественного апоптоза в простате и вызывают уменьшение ее объема.

Согласно данным международных исследований после 6–12 месяцев терапии ингибиторами 5альфа-редуктазы объем простаты уменьшается на 15–25%, при этом уровень ПСА снижается на 50%. Последний факт очень важен при скрининге пациентов на рак простаты: **полученные через 6 и более месяцев непрерывной терапии 5АРИ показатели ПСА необходимо удваивать для определения его истинного уровня.** При этом 5АРИ не уменьшают диагностической ценности ПСА как маркера в диагностике рака простаты.

Как уже говорилось выше, минимальный период времени, после которого эффект терапии 5АРИ становится очевиден, составляет 6–12 месяцев, однако оптимальных результатов можно добиться только при длительной (многолетней) терапии. Так, 2–4-х-летний курс лечения дает уменьшение балла IPSS на 15–30%, уменьшение объема простаты на 18–28% и увеличение максимальной скорости потока мочи на 1,5–2,0 мл/с.

Терапия 5АРИ в отличие от альфа-АБ позволят снизить риск развития ОЗМ и необходимости оперативного вмешательства. Профилактика прогрессии АПЖ при назначении 5АРИ доказана у пациентов с объемом простаты более 30 см. При назначении подобной терапии с пациентом следует обсудить ее длительность (не менее одного года), побочные эффекты, стоимость, особенности, связанные с диагностикой рака простаты.

Назначение  $\alpha$ -АБ является наиболее распространенным вариантом медикаментозной терапии у пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми СНМП при отсутствии факторов риска прогрессирования АПЖ. Все альфа-АБ (альфузозин, доказозин, тамсулозин и теразозин) обладают равной клинической эффективностью, выпускаются в формах для однократного приема в течение суток и отличаются лишь вероятностью развития побочных эффектов, число которых ниже на фоне применения альфузозина и тамсулозина. Международные и отечественные данные свидетельствуют, что балл IPSS на фоне применения альфа-АБ уменьшается в среднем на 35–40%, а максимальная скорость потока мочи — на 20–25%. В открытых исследованиях эти показатели были еще выше — 50% и 40% соответственно. Учитывая быстрое начало действия, допускается использование альфа-АБ в качестве средств для прерывистого курсового лечения пациентов с волнообразным течением болезни (периодическими ухудшениями и улучшениями симптоматики).

**Антагонисты мускариновых рецепторов** традиционно применяются для лечения расстройств мочеиспускания, причина которых кроется в нарушении иннервации мочевого пузыря. Основной принцип их действия — нарушение проводимости по волокнам парасимпатической нервной системы и, соответственно, уменьшение выраженности расстройств накопительной фазы. Кроме того, блокаторы мускариновых рецепторов уже более 20 лет применяются в лечении гиперактивного мочевого пузыря. Назначение этих препаратов у мужчин с ИВО в настоящее время официально не рекомендуется. В режиме монотерапии при наличии СНМП и АПЖ без признаков обструкции использовались только два препарата этой группы — толтеродин и фезотеродин. Продолжительность таких единичных исследований не превышала 25 недель, а в большинстве случаев равнялась 12 неделям. При этом отмечалась положительная динамика со стороны ноктурии, частоты дневных мочеиспусканий и выраженности ургентности. Отмечено также некоторое уменьшение балла IPSS.

Эти препараты не являются стандартом медикаментозной терапии у больных АПЖ, накопленный опыт их применения пока не большой. Если препараты этой фармакологической группы и назначаются у пациентов с СНМП и АПЖ старшей возрастной группы, то делать это надо с осторожностью, под контролем динамики балла IPSS и ультразвукового мониторинга количества остаточной мочи.

**Препараты из растительного сырья.** Долгие годы для медикаментозного лечения СНМП использовались препараты, содержащие растительные экстракты. Одним из основных их преимуществ традиционно считался благоприятный профиль безопасности. В последние годы в медицинской науке все больше сторонников “доказательной медицины”. Согласно ее принципам, эффективность и безопасность тех или иных препаратов должны быть доказаны в ходе мультицентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, проводящихся с соблюдением принципов GCP (Качественной клинической практики), нормы которой закреплены Международной Конвенцией (ICH GCP). В настоящее время, учитывая отсутствие доказательной базы, разнообразие растительного сырья и сложность учета дозировки активного действующего вещества, препараты, содержащие растительные экстракты, не могут быть

рекомендованы для лечения больных АПЖ. Эта точка зрения нашло свое отражение в рекомендациях Европейской и Американской Урологических Ассоциаций. Их место должно быть уточнено в ходе длительных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

**Аналоги вазопрессина** (десмопрессин) — синтетический аналог антидиуретического гормона, позволяющий значительно увеличить реабсорбцию в канальцах и снизить объем выделяемой мочи. Препарат является эффективным методом борьбы с ноктурией, если ее причиной является полиурия. Препарат не оказывает влияния на все прочие составляющие СНМП. Применять следует с осторожностью, контролируя уровень натрия в сыворотке крови через 3 дня, неделю, месяц после начала использования и далее каждые 3–6 месяцев при постоянном приеме. Назначать этот препарат лучше после консультации и под контролем терапевта.

### **Комбинированная медикаментозная терапия**

#### **Комбинированное применение 5АРИ и $\alpha$ -АБ**

Работами последних лет доказан сложный патогенез расстройств мочеиспускания у больных АПЖ. Причинами нарушения мочеиспускания являются ИВО и ослабление функции детрузора.

Известно, что действие ингибиторов 5"-редуктазы основывается на снижении активности тканевых факторов роста и активации апоптоза, что при длительном применении способствует уменьшению простаты в размерах и снижению выраженности механического компонента ИВО. Выше приводилась информация о способности 5АРИ снижать риск прогрессии АПЖ. В основе механизма действия альфа-АБ лежит расслабление гладкой мускулатуры шейки МП и уретры вследствие блокады "1-адренорецепторов и устранение динамического компонента ИВО. При этом действие альфа-АБ сказывается вскоре после начала лечения. Очевидно, комбинированное назначение препаратов двух различных фармакологических групп позволяет оказывать воздействие на сложные механизмы патогенеза СНМП и вызывать существенное улучшение качества жизни больных АПЖ.

В последние годы всё больше урологов уделяют особое внимание комбинированному лечению АПЖ. Наиболее значительные результаты в этой области достигнуты благодаря исследованиям МТОPS и CombAT. В первом риск прогрессии АПЖ на фоне комбинированной терапии финастеридом и доксазолином оказался на 64% ниже чем в плацебо группе, а вероятность оперативного вмешательства ниже на 67%. Результаты 4-х-летнего комбинированного назначения ингибитора обоих типов 5"-редуктазы — дутастерида и суперселективного альфа-АБ тамсулозина (исследование CombAT) показали, что общий риск прогрессии АПЖ снизился на 41%, вероятность развития ОЗМ — на 68%, а необходимость оперативного вмешательства — на 71%. Необходимо отметить, что CombAT - единственное в своем роде исследование, включавшее пациентов высокого риска прогрессии АПЖ. В МТОPS и CombAT было доказано однозначное преимущество длительной комбинированной терапии над монотерапией 5АРИ и альфа-АБ по всем исследуемым параметрам — динамике СНМП, показателю качества жизни и риску прогрессии заболевания. Причем, эффективность комбинированной терапии была доказана для всех пациентов, включенных в исследование, вне зависимости от исходных данных: исходной степени тяжести симптомов, исходного объема простаты, предыдущей терапии, возраста пациента, исходного значения ПСА и других факторов.

Это оптимальная медикаментозная терапия для пациентов высокого риска прогрессии заболевания: пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами АПЖ (IPSS  $\geq 12$ ), старше 50 лет, объемом простаты  $\geq 30$  см<sup>3</sup> и с уровнем сывороточного ПСА  $\geq 1,5$  нг/мл. но в пределах нормальных значений. До начала лечения необходимо оговорить с пациентом длительный характер такого лечения — более 12 месяцев. У больных с умеренно выраженными СНМП может обсуждаться возможность последующей (по прошествии 6 месяцев) отмены альфа-АБ.

### **Комбинированное применение $\alpha$ -адреноблокаторов и антагонистов мускариновых рецепторов**

Для понимания патогенеза СНМП определенный интерес представляет теория, объясняющая значение мышцы мочевого пузыря (детрузора) в процессе формирования симптомов расстройства мочеиспускания. Доказано, что спонтанные сокращения детрузора приводят к возникновению частых, а иногда и императивных позывов к мочеиспусканию. Такая совокупность симптомов расстройства фазы накопления объединяется понятием «гиперактивный мочевой пузырь» (ГМП). Современные эпидемиологические исследования указывают на широкую распространенность симптомов ГМП у взрослого населения Европы. До сих пор предметом обсуждения является первичность или вторичность гиперактивности мочевого пузыря у пациентов с ИВО, но никто из специалистов не отрицает наличие причинно-следственной связи между этими двумя состояниями.

Одним из перспективных направлений медикаментозного лечения СНМП является комбинированное назначение альфа-АБ и средств с антимускариновой активностью. Первый класс препаратов эффективно устраняет симптомы ИВО, в то время как второй способен значительно снизить выраженность накопительных расстройств. Немногочисленные работы по комбинированному назначению этих препаратов освещают опыт применения доксазозина, тамсулозина и теразозина с оксibuтинином, пропивериним, солифенацином и толтеродиним. Такое лечение может быть рекомендовано пациентам со средней и тяжелой симптоматикой при отсутствии эффекта от монотерапии этими препаратами. Больным, у которых имеется выраженная ИВО, это лечение следует назначать с осторожностью, под контролем количества остаточной мочи.

### **ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

Хирургическое лечение показано пациентам, имеющим осложнения АПЖ, симптомы, не поддающиеся медикаментозной коррекции или отказывающимся от консервативного лечения. Более подробно показания к оперативному вмешательству приведены ниже. Выбор метода оперативного лечения зависит от нескольких параметров, но ведущим, бесспорно, является объем простаты.

Хирургическое вмешательство показано, если:

- нет эффекта от медикаментозного лечения;
- пациент не желает получать медикаментозную терапию и настаивает на более радикальном лечении;
- имеются строгие показания (не разрешающаяся задержка мочи, ХПН вследствие АПЖ, камни мочевого пузыря, персистирующая мочевиная инфекция, повторные эпизоды гематурии, рефрактерные к терапии ингибиторами 5АРИ).

Согласно рекомендациям Международного согласительного комитета по проблеме АПЖ, абсолютными показаниями к оперативному лечению являются:

- задержка мочеиспускания (невозможность помочиться после хотя бы одной катетеризации, либо при невозможности катетеризации);
- повторная массивная гематурия, связанная с АПЖ;
- почечная недостаточность, обусловленная АПЖ;
- камни мочевого пузыря;
- повторная инфекция мочевых путей, обусловленная АПЖ;
- большой дивертикул мочевого пузыря.

В настоящее время применяются 3 основных вида оперативного вмешательства:

- трансуретральная резекция простаты (ТУРП);
- открытая простатэктомия;
- трансуретральная инцизия (рассечение) простаты (ТУИП).

**Трансуретральная резекция простаты (ТУРП)** показана больным с объемом простаты 30–80 см. В отдельных клиниках, в которых накоплен большой опыт ТУРП, эта операция может выполняться пациентам с объемом простаты до 100 см.

подавляющее большинство операций по поводу АПЖ в мире выполняется в настоящее время посредством ТУР. Данную методику называют «золотым стандартом» оперативного лечения АПЖ». Резектоскоп с диатермической петлей вводится в уретру, участки гиперплазированной ткани срезаются и удаляются. Сформированная полость эпителизируется в течение 4–6 недель. Улучшение качества мочеиспускания происходит у 70–90% пациентов, а максимальная скорость потока мочи устанавливается на уровне 15–20 мл/с.

**Открытое оперативное вмешательство (позадилонная или чреспузырная аденомэктомия)** должно выполняться пациентам с предстательной железой больших размеров (> 80–100 см<sup>3</sup>).

**Трансуретральная инцизия простаты (ТУИП)** показана пациентам с объемом простаты менее 30 см без средней доли. ТУИП почти также эффективна, как и ТУР в уменьшении клинической симптоматики и может вызывать такое же увеличение скорости потока мочи. В то же время вероятность необходимости повторного хирургического вмешательства при ТУИП несколько выше, чем после ТУРП.

**Трансуретральная электровапоризация простаты (ТУВП)** является альтернативой ТУРП у пациентов с высоким риском оперативного вмешательства и небольшим объемом предстательной железы

**Операции с применением лазера (VLAP, ILC, гольмиевого лазера, а также лазерная вапоризация с помощью калий-титинал, фосфатного аппарата (Green Light PV, Laserscope)** показаны пациентам, которым необходимо хирургическое вмешательство, но риск стандартных операции слишком высок, а также пациентам с высоким риском интраоперационного кровотечения (больным, получающую системную терапию антикоагулянтами и т.д.).

Операции с применением лазера и указанных аппаратов являются альтернативой ТУРП и открытому вмешательству независимо от анатомических особенностей простаты.

**Трансуретральная микроволновая терапия (ТУМТ)** может быть зарезервирована для пациентов, которые хотят избежать инвазивного хирургического лечения, но при этом не отвечают на медикаментозную терапию или не имеют желания ее длительно получать. ТУМТ также показана пациентам с высоким риском осложнений операции, у которых имеет место рецидивирующая задержка мочи.

**Простатические стенты применимы** у избранных пациентов с высоким

риском осложнений оперативного вмешательства, у которых имеет место рецидивирующая задержка мочи как альтернатива катетеризации и при этом противопоказаны другие методы оперативного лечения. Весьма вероятно развитие осложнений: хронической боли, инкрустации стента солями, рецидивирующей мочевои инфекции.

**Новые методы лечения**, находящиеся на стадии изучения: высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU), хемоабляция простаты, водноиндуцированная термотерапия (WIT), использование энергии плазмы в растворе (Плазмакинетический эффект®) могут применяться только в рамках научных клинических исследований.

Баллонная дилатация, трансуретральная и трансректальная гипертермия не рекомендуются к применению у больных АПЖ, так как их эффективность с позиций доказательной медицины не установлена.

### НАБЛЮДЕНИЕ В ХОДЕ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕРАПИИ ИЛИ ПОСЛЕ ЕЕ ОКОНЧАНИЯ

Все пациенты, получившие лечение по поводу АПЖ, должны находиться под постоянным наблюдением уролога. Порядок наблюдения зависит от вида проведенного или проводимого лечения (табл. 9.1).

Таблица 9.1. Рекомендуемая периодичность наблюдения пациентов при лечении аденомы предстательной железы

Вид терапии	Первый год теарапи			
	6 недель	12 недель	6 месяцев	Затем ежегод-но
Динамическое наблюдение	–	–	+	+
Ингибиторы 5α-редуктазы	–	+	+	+
α-блокаторы	+	–	+	+
Хирургическое и минимально инвазивное лечение	+	+	+	+

Для повышения качества оказания помощи больным АПЖ Совет Экспертов рекомендует внедрение различных образовательных программ по диагностике и выбору лечения больных с СНМП.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аденома предстательной железы (АПЖ) является актуальной проблемой, затрагивающей значительную часть мужчин среднего и пожилого возраста. АПЖ развивается из переходной зоны простаты и приводит к нарушению акта мочеиспускания вследствие увеличения простаты в размерах, изменения тонуса гладких мышц простаты, шейки мочевого пузыря, задней уретры и детрузора.

Многочисленные методы диагностики АПЖ направлены, в первую очередь, на оценку выраженности симптомов нарушения мочеиспускания в фазах накопления и опорожнения, измерение размеров предстательной железы и скорости потока мочи, а также риска прогрессии заболевания в последующем. В настоящее время не существует стандартного метода лечения АПЖ, подходящего для любого больного. В зависимости от целого ряда признаков, применяются динамическое наблюдение, медикаментозное лечение в режиме моно- и комбинированной терапии, хирургическое лечение, а также различные малоинвазивные методики. Выбор метода лечения должен определяться врачом индивидуально для каждого пациента с учетом всех сопутствующих факторов (медицинских и социальных) и при активном участии самого пациента.

# Глава 10

## Мочекаменная болезнь

Мочекаменная болезнь (МКБ) как у взрослых так и детей, продолжает занимать важное место в повседневной практике урологов и врачей общего профиля. В основе развития МКБ лежат нарушения обменных процессов в организме, зачастую возникающие на фоне морфологических и функциональных изменений в мочевыделительной системе, наследственной предрасположенности или заболеваний эндокринной системы. Средний риск заболеваемости МКБ колеблется в пределах 5–10%. Заболеваемость МКБ выше среди мужчин, чем среди женщин (соотношение около 3:1), болезнь наиболее часто манифестирует в возрасте 40–50 лет.

### КЛАССИФИКАЦИЯ КАМНЕЙ

Конкременты могут быть классифицированы в соответствии с размером, локализацией, рентгенологическими характеристиками, составом и риском повторного камнеобразования (1–4).

#### РАЗМЕР КАМНЕЙ

Размер камней обычно указывается в одном или двух измерениях, и подразделяется в результате этих измерений на три группы 5, 5–10, 10–20, и >20 мм соответственно (в наибольшем диаметре).

#### ЛОКАЛИЗАЦИЯ КАМНЕЙ

Камни могут быть классифицированы в соответствии с их анатомическим расположением: верхняя, средняя или нижняя чашечка, почечная лоханка; верхний, средний или дистальный отделы мочеточника, мочевого пузыря и уретра. Возможны сочетания (камень почки и камень мочеточника). Лечение камней мочевого пузыря и уретры в данных рекомендациях не рассматривается.

#### РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Камни могут быть классифицированы в соответствии с их рентгенологическими характеристиками (табл. 10.1), которые зависят от их минерального состава (3). Однако в большинстве случаев камни имеют смешанный состав. Компьютерная томография без контрастного усиления дает наглядное представление о структуре камня в различных его отделах, может быть использовано для классификации камней в соответствии с их плотностью, внутренней структурой и составом. Эти данные могут иметь важное значение при выборе тактики лечения (2,3).

Таблица 10.1. Рентгенологические характеристики

Рентгеноконтрастность	Низкая рентгеноконтрастность	Рентгенопрозрачность
Дигидрат оксалата кальция	Фосфат магния-аммония	Мочевая кислота
Моногидрат оксалата каль-	Апатит	Урат аммония



ция		
Фосфат кальция	Цистин	Ксантин
		2,8-дигидроксиадеин
		Лекарственные конкременты

### ЭТИОЛОГИЯ ФОРМИРОВАНИЯ КАМНЕЙ

Камни могут быть классифицированы на те, которые образовались вследствие инфекции, и те, образование которых вызвано неинфекционными причинами (инфекционные и неинфекционные камни), а также камни, возникающие вследствие генетических дефектов и конкременты формирование которых связано с побочными эффектами лекарственных средств (лекарственные).

#### Этиологическая классификация камней

- Неинфекционные камни:
  - оксалат кальция;
  - фосфат кальция;
  - мочевая кислота.
- Инфекционные камни:
  - фосфат магния-аммония;
  - апатит;
  - урат аммония.
- Генетические причины:
  - цистин;
  - ксантин;
  - 2,8-дигидроксиадеин.
- Лекарственные камни.

### СОСТАВ КОНКРЕМЕНТОВ

Метаболический фактор играет важную роль в камнеобразовании, поэтому для исключения подобных нарушений необходимо провести оценку состояния обмена веществ. Анализ метаболических нарушений служит основой для принятия дальнейших решений в части диагностики и лечения. Часто конкременты имеют смешанный состав.

В табл. 10.2 перечислены клинически наиболее значимые вещества и их минеральные компоненты

Таблица 10.2. Состав конкрементов

Название химического вещества	Название минерала	Химическая формула
Моногидрат оксалата кальция	Вевеллит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Дигидрат оксалата кальция	Ведделлит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Фосфат кальция	Апатит	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \cdot (\text{OH})_2$
Гидроксофосфат кальция	Гидроксиапатит	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$
$\beta$ -трехкальциевый фосфат	Витлокит	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Фосфат карбонатапатита	Даллит	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$
Гидрогенфосфат кальция	Брушит	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Карбонат кальция	Арагонит	$\text{CaCO}_3$
Восьмикальциевый фосфат		$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
Дигидрат мочевой кислоты	Урицит	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$
Урат аммония		$\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$
Кислый урат натрия моногидрат		$\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Фосфат магния-аммония	Струвит	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
Кислый фосфат магния тригидрат	Ньюберит	$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Название химического вещества	Название минерала	Химическая формула
Фосфат магния-аммония дигидрат	Диттмарит	$MgNH_4(PO_4) \cdot 1H_2O$
Цистин		$[SCH_2CH(NH_2)COOH]_2$
Гипс	Сульфат кальция дигидрат	$CaSO_4 \cdot 2H_2O$
	Фосфат цинка тетрагидрат	$Zn_3(PO_4)_2 \cdot 4H_2O$
Ксантин		
2,8-дигидроксиаденин		
Белки		
Холестерин		
Кальцит		
Урат калия		
Трехмагнийевый фосфат		
Меламин		
Матрикс		
Лекарственные камни	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Активные соединения, кристаллизующиеся в моче</li> <li>● Вещества, ухудшающие состав мочи</li> </ul>	
Конкременты из инородных тел		

### Группы риска камнеобразования

Степень риска камнеобразования представляет особый интерес, так как определяет не только вероятность рецидива или роста конкрементов, но и необходимость фармакологического лечения.

Примерно у 50% пациентов с рецидивирующими камнями наблюдается лишь один рецидив камнеобразования в течение жизни (4,5). Даже при успешно выполненном удалении камня рецидив наблюдается через год у 10%, а через 5 лет у 40% больных, нередко в более тяжелой форме. H.G.Tiselius, et and.(2006). Тип конкремента и тяжесть заболевания определяют степень риска повторного камнеобразования (6,7).

#### Высокий риск камнеобразования (6–12)

- Общие факторы.
  - ◇ Врожденные аномалии и заболевания МПС при рождении ребенка.
  - ◇ Семейный анамнез.
  - ◇ При Подагре и высоком уровне мочевой кислоты крови.
  - ◇ Хроническая инфекция МПС.
  - ◇ Единственная почка (сама по себе единственная почка не является фактором риска камнеобразования, однако наличие единственной почки обуславливает большую клиническую значимость профилактики рецидива).
- Заболевания, связанные с камнеобразованием.
  - ◇ Гиперпаратиреозидизм.
  - ◇ Нефрокальциноз.
  - ◇ Желудочно-кишечные заболевания (еюноилеальный обходной анастомоз, резекция кишечника, болезнь Крона, мальабсорбция, кишечная гипероксалурия после отведения мочи) и бариатрическая хирургия.
  - ◇ Саркоидоз.
- Камнеобразование обусловленное генетическими причинами.
  - ◇ Цистинурия (типы А, В, АВ).

- ◇ Первичная гипероксалурия (ПГ).
- ◇ Почечный канальцевый ацидоз (ПКА) 1-го типа.
- ◇ 2,8-дигидроксиадеин.
- ◇ Ксантинурия.
- ◇ Синдром Леша–Нихена.
- ◇ Муковисцидоз.
- Лекарственные препараты, способствующие камнеобразованию.
- Анатомические и уродинамические нарушения, способствующие камнеобразованию.
  - ◇ Медуллярная губчатая почка (тубулярная эктазия).
  - ◇ Абструзия лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС).
  - ◇ Дивертикул чашечки, киста чашечки.
  - ◇ Стриктура мочеточника.
  - ◇ Пузырно-мочеточниково-почечный рефлюкс.
  - ◇ Подковообразная почка.
  - ◇ Уретероцеле.

## ДИАГНОСТИКА

### ВИЗУАЛИЗАЦИЯ КОНКРЕМЕНТА

Отсутствие ежегодной диспансеризации и наблюдения за больными группы риска приводит к тому, что мочекаменная болезнь диагностируется лишь при появлении у больного почечной колики, или случайно при профосмотре. Пациенты с конкрементами почек обычно отмечают характерную боль в пояснице, рвоту, озноб иногда сопровождающийся повышением температуры тела. Однако заболевание может также протекать бессимптомно. Стандартное обследование должно включать подробное изучение анамнез развития болезни и физикальное обследование. Клинический диагноз обязательно должен быть подтвержден лучевыми методами диагностики позволяющими визуализировать конкремент.

В качестве первичного метода визуализации следует использовать ультразвуковое исследование (УЗИ почек и мочевых путей). УЗИ является безопасным (не используется радиоактивное излучение), воспроизводимым и недорогим методом выявления конкрементов. УЗИ позволяет визуализировать конкременты в чашечках, лоханке, лоханочно-мочеточниковом и пузырно-мочеточниковом сегментах, а также диагностировать расширение верхних мочевыводящих путей. Результат УЗИ диагностики во многом предопределяется профессионализмом специалиста и тщательностью исследования. При почечных конкрементах размером >5 мм чувствительность метода составляет 96%, а специфичность — почти 100% (1). При диагностике конкрементов любой локализации чувствительность и специфичность УЗИ ниже — 78% и 31% соответственно (1).

Чувствительность и специфичность обзорной рентгеновского снимка органов мочевой системы (урограммы) зависит от многих факторов и поэтому составляет 44–77% и 80–87% соответственно (2). Не следует назначать обзорный снимок пациентам которым планируется проведение КТ (3). Обзорная рентгенография может быть полезна для дифференциальной диагностики рентгеннегативных и рентгенпозитивных конкрементов и для сопоставления во время последующего наблюдения. Наиболее информативным и чувствительным методом при МКБ является МСКТ с контрастированием с специфичностью до 100% и

чувствительностью до 99%.и которая дает максимально полную информацию о анатомо-функциональном состоянии почек и стереометрии и плотности камней

### Обследование пациентов с острой поясничной болью (почечной колике)

В настоящее время стандартным методом диагностики при острой боли в боку (пояснице) является бесконтрастная КТ. Этот метод пришел на смену экскреторной урографии (ЭУ которая долгое время считалась «золотым стандартом» диагностики. КТ позволяет определить размер конкремента, его локализацию и плотность. Если конкремент не диагностирован, следует провести другие исследования для выявления причины боли.

При диагностике конкрементов мочевыводящих путей бесконтрастная КТ обладает более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с ЭУ (табл. 10.3) (4–9).

Таблица 10.3. Сравнение бесконтрастной компьютерной томографии и экскреторной урографии

Ссылка	Бесконтрастная КТ		ЭУ
	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность
Miller (5)	96	100	87
Niall (7)	100	92	64
Sourtzis (4)	100	100	66
Yilmaz (6)	94	97	52
Wang (8)	99	100	51

Бесконтрастная КТ способна выявить конкременты, рентгеннегативные камни — содержащие мочевую кислоту и ксантин. конкременты, вызванные препаратом индинавиром, не обнаруживаются при КТ (11).

Бесконтрастная КТ позволяет определить плотность конкремента, его внутреннюю структуру и расстояние от конкремента до кожи — параметры, влияющие на возможность применения дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) (12–15).

Тем не менее, наряду с преимуществами бесконтрастной КТ следует иметь ввиду, что она, в отличии от МСКТ, не предоставляет данных о функции почек и анатомических особенностях мочевыводящей системы, а также сопровождается высокой лучевой нагрузкой на пациента (табл. 10.4).

Таблица 10.4. Лучевая нагрузка при различных визуализирующих исследованиях (19–22)

Метод	Доза облучения (мЗв)
Обзорный снимок органов мочевой системы	0,5–1
ЭУ	1,3–3,5
Обычная бесконтрастная КТ	4,5–5
Низкодозная бесконтрастная КТ	0,97–1,9
КТ с контрастированием	25–35

Лучевую нагрузку можно снизить благодаря использованию низкодозной КТ (16). У пациентов с индексом массы тела (ИМТ) <30 чувствительность низкодозной КТ при диагностике конкрементов в мочеточнике <3 мм составляет 86%, а при диагностике конкрементов >3 мм — 100% (17). По результатам мета-анализа проспективных исследований (18), средняя чувствительность низкодозной КТ при диагностике МКБ равнялась 96,6% (95% ДИ: 95,0–97,8), а специфичность — 94,9% (92,0–97,0).

После купирования почечной колики, для выяснения полной клинической картины и анатомо-функционального состояния почек больному целесообразно выполнить МСКТ с контрастированием, которое заменит большое количество снимков выполняемых при ЭУ.

Рекомендации	УД	СР
Пациентам с высокой температурой тела или единственной почкой, а также когда диагноз МКБ вызывает сомнение, показано немедленное проведение диагностики направленной на визуализацию конкремента	4	A*
Для подтверждения диагноза МКБ у пациентов с острой болью в боку следует проводить бесконтрастную КТ, так как она более информативна, чем (Обз. снимок)ЭУ (10)	1a	A
При обследовании пациентов с ИМТ <30 бесконтрастную КТ следует применять в низкодозном режиме	1b	A
Контрастное исследование рекомендуется в случае, если планируется удаление камня и необходимо оценить анатомические особенности функции собирающей системы почек	3	A*
Применение КТ с контрастом предпочтительно, т.к. с ее помощью можно получить объемную реконструкцию собирающей системы почки, а также измерить плотность конкремента и расстояние от камня до кожи. При отсутствии МСКТ, ЭУ также может быть использована в данном случае.		

\* Рекомендация отнесена к более высокому УД по согласованному мнению рабочей группы .

### ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Всем пациентам с осложнениями требующими неотложной медицинской помощи наряду с методами визуализации камня необходимо назначать клинико-лабораторное и биохимическое исследование мочи и крови. При клинико-лабораторных признаках и наличия данных за развитие обструктивного пиелонефрита необходимо принимать решение о выборе метода дренирования почки либо открытом оперативном вмешательстве. На данном этапе рекомендации в части диагностики одинаковы для пациентов низкого и высокого риска (табл. 10.5).

Таблица 10.5. Основные лабораторные анализы у пациентов с неотложными проявлениями уrolитиаза (1–4)

Рекомендации	СР
<b>Моча</b>	
Исследование осадка мочи <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ эритроциты;</li> <li>▪ лейкоциты;</li> <li>▪ Цистин, Ураты;</li> <li>▪ рН мочи.</li> </ul> Бактериальный посев или микроскопическое исследование мочи	A*
<b>Кровь</b>	
Анализ сыворотки крови: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ креатинин;</li> <li>▪ мочевая кислота;</li> <li>▪ ионизированный кальций;</li> <li>▪ натрий;</li> <li>▪ калий.</li> </ul> Общий анализ крови С-реактивный белок	A*
При планировании или вероятности инвазивного лечения: коагулограмма (АЧТВ и МНО)	A*

\* Рекомендация отнесена к более высокому УД по согласованному мнению рабочей группы.  
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.

### ОСНОВНЫЕ ПЛАНОВЫЕ АНАЛИЗЫ (У ПАЦИЕНТОВ НЕ ТРЕБУЮЩИХ ЭКСТРЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ)

Биохимические исследования назначаются всем пациентам с МКБ в

одинаковом объеме. Однако, если активное удаление камня не планируется, можно не проводить определение уровня натрия, калия, С-реактивного белка и времени свертывания крови.

Более тщательному обследованию следует подвергать только пациентов с высоким риском рецидивного камнеобразования, у молодых пациентов и при рецидивных и двухсторонних камнях (4).

Самым надежным способом определения химического состава камня является анализ отошедшего или удаленного конкремента. На основании его минерального состава можно косвенно установить соответствующие нарушения метаболизма, но которые должны быть в последующем подтверждены обменными нарушениями в крови и моче больного.

### АНАЛИЗ СОСТАВА КАМНЕЙ

Анализ химического состава конкремента следует проводить во всех случаях первичной диагностики МКБ.

В клинической практике повторный анализ состава конкремента необходим в случае:

- рецидива на фоне медикаментозной профилактики;
- раннего рецидива после полного удаления конкрементов;
- позднего рецидива после длительного отсутствия камней в мочевых путях (6).

Пациента следует проинформировать о том, что необходимо процеживать мочу, для того чтобы получить конкремент для анализа. Для анализа конкремента предпочтительно использовать следующие методы: инфракрасная спектроскопия или метод дифракции рентгеновских лучей (5,7–10).

Также можно применять поляризационную микроскопию, но только в медицинских центрах с опытом применения данного метода. Жидкостный химический анализ считается устаревшим методом (5).

Рекомендации	УД	СР
Во всех случаях первичной диагностики МКБ следует проводить анализ химического состава конкремента с помощью достоверного метода (дифракции рентгеновских лучей или инфракрасной спектроскопии)	2	А
Повторить анализ конкрементов у пациентов: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ с рецидивом на фоне медикаментозной профилактики;</li> <li>▪ ранним рецидивом после полного удаления конкремента;</li> <li>▪ поздним рецидивом после длительного отсутствия камней, поскольку состав конкремента может измениться (3).</li> </ul>	2	В

## ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНОЙ КОЛИКОЙ

### Почечная колика

#### Купирование боли

Первый этап лечения при почечной колике — купирование боли (1,2).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) эффективны у пациентов с почечной коликой (3–6) и оказывают лучший анальгезирующий эффект, чем опиаты. Пациентам, принимающим НПВС, реже требуется дальнейшая анальгезия в краткосрочной перспективе.

Применение опиатов по сравнению с НПВС связано с более частым развитием рвоты и чаще требует проведения повторной анальгезии (7,8).

При камнях мочеточника, сопровождающихся симптомами почечной колики, возможно проведение срочной ДУВЛ в качестве терапии первой линии (УД: 1b)

(9).

**Профилактика почечной колики? – отсутствие камней в почках или его удаление!!**

Методы, способствующие отхождению конкрементов подробно рассматриваются в разд. «Камнеизгоняющая терапия (КИТ)».

У пациентов с конкрементами мочеточника, которые могут отойти самостоятельно, назначение НПВС в таблетированной форме или в форме суппозитория (диклофенак натрия, 100–150 мг/сут в течение 3–10 дней) снижает риск повторного возникновения боли (8,10,11). Диклофенак может негативно влиять на почечную функцию у пациентов с почечной недостаточностью (УД: 1b) (12).

Согласно результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования повторные приступы почечной колики отмечались значительно реже у пациентов, получавших НПВС (по сравнению с пациентами, не получавшими терапии) в течение первых 7 дней лечения (11).

Ежедневный прием альфа-адреноблокаторов также снижает вероятность повторного эпизода почечной колики (УД: 1a) (см. разд. «Камнеизгоняющая терапия (КИТ)») (13,14).

Если обезболивание не может быть достигнуто лекарственными средствами, и нет эффекта от проводимой консервативной терапии необходимо прибегнуть к ДЛТ или КУЛ. При осложняющих моментах в виде пиелонефрита или невозможности применить малоинвазивные методы (ДЛТ или КУЛ), следует выполнить дренирование почки при помощи внутреннего мочеточникового стента или нефростомы (ЧН).

Рекомендации	УД	СР
При почечной колике следует незамедлительно купировать болевой синдром		A
При выборе препарата 1-й линии терапии следует по мере возможности отдавать предпочтение НПВС		A
1-я линия терапии: лечение следует начинать с назначения таких НПВС, как диклофенак натрия*, индометацин, ибупрофен**	1b	A
2-я линия терапии: гидроморфин, трамадол	4	C
Для уменьшения вероятности возникновения повторных приступов почечной колики рекомендуется использовать альфа-адреноблокаторы	1a	A

\* Диклофенак натрия неблагоприятно влияет на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с почечной недостаточностью (15) (УД: 2a).

\*\* Рекомендуется для купирования повторного болевого приступа при мочеточниковой колике.

**Лечение гнойного пиелонефрита, сепсиса при обструкции почки**

Обструкция почки со всеми признаками инфекции мочевыводящих путей требует неотложных мероприятий. При инфицированном гидронефрозе, развившемся вследствие односторонней или двусторонней обструкции мочевых путей конкрементом, необходимо выполнить срочное дренирование почки для предотвращения дальнейших осложнений.

**Дренирование почки**

Выполнение стентирования мочеточника, может снизить необходимость проведения экстренной нефростомии у пациентов с обструктивным инфицированным гидронефрозом. В определенных случаях пункционная нефростомия, несомненно, является более эффективным методом дренирования и сохраняет свою актуальность [1–8].

В настоящее время существуют 2 метода дренирования почки при обструкции ВМП:

- установление мочеточникового стента; (внутреннего либо наружного);
- чрескожная установка нефростомической трубки.

Для декомпрессии ЧЛС одинаково эффективны мочеточниковые стенты и чрескожные нефростомические катетеры (УД: 1b). При любом виде дренирования почки, особенно у больных с пиелонефритом, необходимо выполнять забор мочи на посев, до назначения антибактериальных препаратов

Окончательное лечение, направленное на удаление камней, следует начинать только после полноценного курса противомикробной терапии и купирования пиелонефрита (не раньше чем через 10–14 дней после нормализации показателей крови) (6,7).

В редких, тяжелых случаях, при крупном камне в  $\frac{2}{3}$  мочеточника и доказанности гнойно-деструктивного пиелонефрита (карбункул, абсцесс почки), может потребоваться выполнение экстренной операции удаление камня и дренирование почки.

### ДАЛЬНЕЙШИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

После дренирования почки в случае инфекции, возникшей на фоне обструкции мочевыводящих путей, необходимо незамедлительно назначить курс антибиотиков. Схему лечения необходимо скорректировать с учетом результатов бактериального посева и антибиотикограммы. Может возникнуть необходимость в проведении интенсивной дезинтоксикационной терапии.

Рекомендация	УД	СР
Септическим пациентам с обструкцией показана срочная декомпрессия ЧЛС при помощи мочеточникового стента либо чрескожного дренирования	1b	A
Лечение, направленное на удаление камней, следует начинать только после устранения активного инфекционного процесса	1b	A
После декомпрессии рекомендуется выполнить посев мочи		A*
После этого следует незамедлительно начать лечение антибиотиками (интенсивная терапия в случае необходимости)		
После получения результатов антибиотикограммы следует скорректировать схему лечения антибиотиками		
При констатации гнойно-деструктивного процесса в почке (абсцесс, карбункул) возможно применение открытой операции – удаление камня и нефростомия)		

\* Рекомендация отнесена к более высокому УД по согласованному мнению рабочей группы

### УДАЛЕНИЕ КОНКРЕМЕНТОВ

При выборе между активным удалением конкремента и консервативным лечением — назначением камнеизгоняющей терапии (КИТ) необходимо учитывать все индивидуальные особенности пациента, способные повлиять на тактику лечения (1).

### НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С КОНКРЕМЕНТАМИ В МОЧЕТОЧНИКЕ

#### Частота отхождения конкрементов

В настоящее время в литературе нет точных, убедительных данных о вероятности самостоятельного отхождения конкрементов в зависимости от их размера (2,3). В частности, вероятность отхождения конкрементов мочеточника размером <10 мм исследовалась в метаанализе у 328 больных (табл. 10.6) (2). Исследования включенные в метаанализ имели некоторые ограничения, например в ряде исследований отсутствовал стандартный метод измерения размера конкремента, в других исследованиях не проводился анализ локализации конкремента и фактов самостоятельного отхождения конкрементов.



Таблица 10.6. Вероятность отхождения камней мочеточника (2)

Размер камня	Среднее время отхождения	Процент отхождения (95 ДИ)
<5 мм (n = 224)		68 (46–85 )
>5мм (n = 104)		47 (36–58 )
<2 мм	31 день	
2–4 мм	40 дней	
4–6 мм	39 дней	

95 конкрементов до 4 мм проходят в течение 40 дней (3).

Рекомендации	УД	СР
Для пациентов с впервые диагностированным конкрементом мочеточника <10 мм при отсутствии показаний к активному удалению камня (см. разд. Показания к активному удалению конкрементов и выбор операции), возможным методом первичного лечения является динамическое наблюдение	1а	А
Во время наблюдения таким пациентам необходимо назначать лекарственную терапию для облегчения отхождения камня		

### НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С КОНКРЕМЕНТАМИ В ПОЧКАХ

Наблюдение за пациентами с конкрементами в почках, особенно при их локализации в чашечках, зависит от течения заболевания (см. разд. «Естественное течение МКБ при конкрементах в чашечках»).

Остается спорным вопрос о том, следует ли лечить пациента с бессимптомным камнем расположенным в почечной чашечке, размеры которого не изменяются в течение 6 мес, или же в таких случаях предпочтительно проводить ежегодное обследование пациента (УД: 4).

Рекомендации	СР
К активному лечению следует прибегать в случае роста конкрементов, при появлении признаков обструкции и нарушения пассажа мочи, присоединения инфекции и острой и возникновении хронической боли	А
При выборе тактики лечения необходимо учитывать сопутствующие заболевания и предпочтения пациента	С
В случае, когда принимается решение не прибегать к активному лечению, пациента необходимо исследовать метаболические нарушения, посев мочи и проводя метафизиологию наблюдать в динамике	А

### КАМНЕИЗГОНЯЮЩАЯ ТЕРАПИЯ (КИТ)

Считается, что действие препаратов, способствующих отхождению конкрементов, заключается в расслаблении гладкой мускулатуры мочеточника посредством блокирования кальциевых каналов или  $\alpha_1$ -адренорецепторов (4,5).

Существуют убедительные доказательства, подтверждающие, что КИТ способствует самостоятельному отхождению конкремента мочеточника или его фрагментов, образующихся после дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ), а также уменьшает боль (УД: 1а) (4–16).

По данным метаанализа, у пациентов с конкрементами мочеточника (особенно в  $n\sqrt{3}$ ), принимающих  $\alpha$ -адреноблокаторы или нифедипин, вероятность отхождения конкремента больше а вероятность возникновения почечной колики ниже, чем у пациентов, не получающих такого лечения (4,5).

Немаловажное значение в литокинетической терапии имеет назначение физиотерапевтического и бальнеологического лечения минеральными водами.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Тамсулозин — один из наиболее часто используемых  $\alpha$ -аденоблокаторов (4,6,17–20). Однако по результатам 1 некрупного исследования тамсулозин, теразозин и доксазозин продемонстрировали одинаковую эффективность (21).

Эффективность этой группы препаратов также подтверждается несколькими исследованиями, продемонстрировавшими увеличение частоты отхождения конкрементов на фоне приема доксазозина (4,21,22), terazозина (21,23), альфузозина (24–27) нафтопидила (28,29), и силодозина (УД: 1b) (30,31).

Что касается эффективности блокаторов кальциевых каналов, из препаратов этой группы исследованиям подвергался только нифедипин (УД: 1a) (4,9–11,32,33).

Назначение тамсулозина и нифедипина безопасно и эффективно у пациентов с почечной коликой при конкрементах локализованных в дистальном отделе мочеточника. Однако тамсулозин значительно лучше, чем нифедипин, купирует приступ почечной колики, облегчает и ускоряет отхождение камней мочеточника (11,32,33).

К сожалению, ограниченное количество пациентов принимавших участие в исследованиях (34,35) (УД: 1b), не позволяет сформировать четких рекомендаций относительно применения кортикостероидов в качестве монотерапии или в комбинации с альфа-адреноблокаторами при проведении КИТ

### **ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КИТ (ТАМСУЛОЗИНОМ)**

#### **Размер конкремента**

В виду высокой вероятности самостоятельного отхождения конкрементов размером около 5 мм применение КИТ может лишь незначительно увеличить частоту отхождения камней этого размера (5,36–39) (УД: 1b). Тем не менее, применение КИТ снижает необходимость приема анальгетиков (4,6) (УД: 1a).

#### **Локализация конкремента**

подавляющее большинство исследований было посвящено изучению конкрементов в дистальном отделе мочеточника (4). В ходе одного РКИ оценивалась эффективность  $\alpha$ -адреноблокатора тамсулозина для облегчения самостоятельного отхождения конкрементов размером 5–10 мм из проксимального отдела мочеточника. Основным эффектом тамсулозина было продвижение конкрементов в более дистальные отделы мочеточника либо его отхождение (40) (УД: 1b).

#### **КИТ после дистанционной ударно-волновой литотрипсии**

Согласно результатам клинических исследований и нескольких метаанализов проведение ЛКТ после ДУВЛ при конкрементах в мочеточнике или почках позволяет ускорить отхождение и увеличить частоту полного избавления от камней, а также снизить необходимость применения анальгетиков (7,12,41–49) (УД: 1a).

#### **КИТ после уретероскопии**

Проведение КИТ после трансуретральной контактной литотрипсии увеличивает частоту полного избавления от камней и снижает частоту приступов почечной колики в послеоперационном периоде (УД: 1b) (50).

**КИТ и стентирование мочеточника (см. разд. «Стентирование перед и после УРС»)**

#### **Продолжительность КИТ**

Большая часть исследований проводилась в течение 30 дней. В экспериментах доказано, что нахождение камня в одном месте мочеточника уже к 14 суткам приводит к выраженному отеку интерстиция, гиперплазии уротелия, перимускулярному склерозу (Кудрявцев Ю.В., 2004). Эти же причины влияют на неэффективность как ДЛТ так и КУЛ. В связи с этим лечение больных должно быть максимально активным и под наблюдением уролога.

Рекомендации	УД	СР
При проведении КИТ рекомендуется назначать $\alpha$ -адреноблокаторы	1а	A
Пациентов следует проинформировать о рисках, сопутствующих КИТ, включая побочные эффекты препаратов, а также о том, что такое применение препаратов не предусмотрено их инструкцией**		A*
У пациентов, которые принимают решение в пользу самостоятельного отхождения конкремента или КИТ, следует надлежащим образом купировать боль, исключить клинические признаки острого воспалительного процесса и убедиться в достаточной функции почек		A
В дальнейшем пациентов следует обследовать в промежутке между 1–м и 14–м днем на предмет продвижения конкремента и наличия гидронефроза	4	A*

\* Рекомендация отнесена к более высокому УД по согласованному мнению рабочей группы.

\*\* Неизвестно, оказывает ли тамсулозин вредное влияние на плод, а также обнаруживается ли он в грудном молоке. ЛКТ не может быть рекомендована у детей из-за ограниченного количества сведений по этой группе населения.

### ХЕМОЛИТИЧЕСКОЕ РАСТВОРЕНИЕ КАМНЕЙ

Пероральный гемолиз конкрементов и их фрагментов, при правильном его проведении может быть эффективной терапией 1-й линии. Также его можно применять в качестве дополнительного метода к ДУВЛ, чрескожной нефролитолапаксии (ЧНЛ), уретерореноскопии (УРС) или открытому оперативному вмешательству для облегчения элиминации камня.

Комбинированное лечение ДУВЛ + гемолиз – самый малоинвазивный способ лечения пациентов с коралловидными «инфекционными» камнями, полностью или частично выполняющими ЧЛС, которым не показана ЧНЛТ. Дробление конкремента приводит к увеличению поверхности конкремента что повышает эффективность гемолиза (или литолиза).

Применение гемолиза возможно только при определенном составе конкрементов (см. ниже)

### ЧРЕСКОЖНЫЙ ХЕМОЛИЗ

Чрескожный гемолиз может применяться в качестве способа лечения инфекционных камней и конкрементов, состоящих из мочевой кислоты (табл. 10.7) (1,2).

Таблица 10.7. Методы чрескожного гемолиза (этот метод не применим, а препарата не сертифицированы в России)

Состав конкремента	Ссылки	Раствор для промывания	Примечания
Струвит Карбонатапатит	1–6	10 гемиацидрина (Hemiacidrin) с рН = 3,5–4 Раствор Суби G (Suby's G) (димонная кислота, окись магния, углекислый натрий)	В сочетании с ДУВЛ при коралловидных камнях Риск остановки сердечной деятельности вследствие гипермагниемии
Брушит	7	Гемиацидрина Раствор Суби G	Возможно применение при резидуальных камнях
Цистин	8–13	Тригидроксиметиламинометан (0,3 или 0,6 моль/л) с рН = 8,5–9,0 N-ацетилцистеин (200 мг/л)	Требует значительно более длительного времени, чем для конкрементов из мочевой кислоты Применяется для уда-

			ления резидуальных фрагментов
Мочевая кислота	10,14–18	Тригидроксиметиламинометан (0,3 или 0,6 моль/л) с рН = 8,5–9,0	Предпочтительно применять пероральный гемолиз

По мнению специалистов, чрескожный гемолиз применяется редко, вероятно из-за технической сложности его выполнения и возможных побочных эффектов.

### ПЕРОРАЛЬНЫЙ ХЕМОЛИЗ

Пероральный гемолиз эффективен только при конкрементах из мочевой кислоты. В основе лечения лежит ощелачивание мочи посредством перорального приема цитратных смесей или двууглекислого натрия (3–6).

При планировании гемолиза следует отрегулировать уровень рН в диапазоне 7,0–7,2. Для профилактики камнеобразования достаточно поддерживать рН в диапазоне 6,4–6,8. Следует назначать Блеморен или Уралит не по однократному исследованию рН мочи, а по средним показателям суточного колебания рН (утро, обед, вечер), за 2–3 дня исследования. В пределах этих значений гемолиз наиболее эффективен, при более высоких значениях рН, возрастает риск формирования конкрементов из фосфата кальция.

В случае обструкции мочевыводящих путей конкрементом из мочевой кислоты целесообразно назначить пероральный гемолиз в сочетании с дренированием мочевыводящих путей внутренним катетером стент. (7). Следует полагать, что комбинация ощелачивания мочи и применения тамсулозина позволяет достичь более высокой частоты полного избавления пациента от конкрементов расположенных в дистальном отделе мочеточника (8).

Рекомендации	СР
При мочекислых камнях первым этапом осуществляется пероральный гемолиз под контролем рН мочи при помощи тест-полосок через равные промежутки времени в течение дня	А
С целью обеспечения достаточного орошения ЧЛС хемолитическим препаратом, предотвращения его попадания в мочевой пузырь и снижения риска повышения внутрипочечного давления, при проведении чрескожного гемолиза следует использовать не менее 2 нефростомических дренажей, *.	
По возможности следует использовать системы с регулируемым давлением	
Дозу ощелачивающего препарата необходимо корректировать в каждом конкретном случае с учетом уровня рН мочи пациента	А
Необходимо измерять уровень рН мочи при помощи тест-полосок через равные промежутки времени в течение дня. Также следует измерить уровень рН утренней мочи	А
Врач должен четко объяснить пациенту важность точного соблюдения предписаний	А

\* Поочередное использование нефростомического катетера с JJ-стентом и катетера мочевого пузыря может служить проточной системой, предотвращающей повышение внутрипочечного давления, но может способствовать инфицированию мочи и др. осложнениям, за счет длительности курса.

### ДИСТАНЦИОННАЯ УДАРНО-ВОЛНОВАЯ ЛИТОТРИПСИЯ

Появление ДУВЛ в начале 1980-х годов ознаменовало начало новой эры в лечении МКБ. Усовершенствование литотриптеров и принципов лечения кардинально изменило подходы к лечению больных МКБ. Современные литотриптеры имеют меньший размер и зачастую встроены в универсальное рабочее место уролога. Они позволяют выполнять не только ДУВЛ, ПНЛ и КУЛ, но и другие диагностические и лечебные манипуляции.

ДУВЛ у взрослых пациентов позволяет устранить более 90% конкрементов (1–3). Тем не менее, эффективность ДУВЛ зависит и таких факторов как:

- размер, локализация (в мочеточнике, лоханке или чашечке) и плотности конкремента (см. разд. «Показания к активному удалению конкрементов и выбор операции»);
- конституциональные особенности пациента и длительности стояния камня в одном месте (см. разд. «Показания к активному удалению конкрементов и выбор операции»);
- технологии проведения ДУВЛ (применение передового опыта см. ниже).

Каждый из этих факторов оказывает большое влияние на частоту повторных сеансов лечения и исход ДУВЛ.

#### **Противопоказания к дистанционной ударно-волновой литотрипсии**

- Беременность (4).
- Нарушения свертываемости крови (гемофилия, прием антикоагулянтов, период мензис у женщин). (5).
- Активная фаза воспалительного процесса мочевыводящих путей
- Деформации опорно-двигательного аппарата или тяжелая степень ожирения, не позволяющие правильно позиционировать пациента и точно навести ударную волну на конкремент.
- Аневризма аорты или любой артерии, расположенная в зоне действия ударной волны (6).
- Обструкция мочевыводящих путей ниже места расположения камня.

#### **Стентирование перед проведением дистанционной ударно-волновой литотрипсии**

##### **Стентирование при конкрементах почек**

Стентирование мочеточника перед проведением ДУВЛ выполняется не для повышения частоты полного избавления от конкрементов (УД: 1b) (7), а для создания условий восстановления функции почки в ближайшем послеоперационном периоде предотвращая преждевременную обструкцию мочеточника. Использование двойного J-образного стента уменьшает риск возникновения приступа почечной колики, и снижает риск образования «каменной дорожки» в раннем послеоперационном периоде и развития инфекционных осложнений. (8).

Установка стента диаметром 5–6 Сн, или стента с бороздками снаружи «Мерседес» не препятствует активному отхождению фрагментов (до 3мм.) вдоль внешней стенки стента. Установка катетера стент должна осуществляться только под рентген-телевизионным контролем. В некоторых случаях, неправильно подобранный и установленный стент может сопровождаться дизурией, рефлюксом, миграцией в мочеточник, развитием острого пиелонефрита, что требует немедленного его замены или установки нефростомы. Длительное же его нахождение особенно в условиях щелочной мочи может привести к его инкрустации. Если эти осложнения сопровождаются развитием острого пиелонефрита, несмотря на правильно установленный стент, необходимо удалить стент и заменить его новым или выполнить чрескожное дренирование почки, даже если при УЗИ не выявляется расширение ЧЛС

##### **Стентирование при конкрементах в мочеточнике**

В Рекомендациях по конкрементам мочеточника, изданных совместно ААУ и ЕАУ в 2007 г., отмечается, что при ДУВЛ по поводу конкрементов мочеточника не рекомендуется обязательное стентирование (9). Однако это бывает у тех больных которым ранее был установлен стент. В тоже время установка внутреннего стента в обход камня или заведение камня в почку, создает более

благоприятные условия для эффективного дробления (10).

### **Передовой клинический опыт**

#### **Кардиостимулятор**

Пациентам с кардиостимулятором можно выполнять ДУВЛ при условии предварительной консультации кардиолога. Особенно внимательного подхода требуют пациенты с имплантированным кардиовертером, поэтому некоторые приборы на время проведения ДУВЛ необходимо выключать. Тем не менее, этого может не требоваться при использовании литотриптеров нового поколения (11).

Частота импульсов выбирается с учетом дыхательной экскурсии почки и выраженностью смещения камня в фокусе ударной волны. Так при значительном смещении камня из фокальной зоны приводит к тому, что более 50% ударной волны проходит мимо камня на почечную ткань, что может привести к травматическим ее повреждениям.

#### **Количество импульсов ударной волны, мощность и повторные сеансы ДУВЛ**

Количество импульсов ударной волны, которые можно использовать за 1 сеанс, зависит от типа литотриптера, мощности применяемой энергии ударной волны и исходного состояния почечной паренхимы, размера и плотности камня. При сниженной функции почки (выраженное замещение ее склеротической тканью), тем меньше должно применяться количество высокоэнергетичных импульсов и количество импульсов в сеансе. При нормальной функции почки и отсутствии obstructивных осложнений, восстановление функции почки осуществляется на 7–8 сутки, при снижении функции и применении высоких энергий ДЛТ восстановление более длительное 12–14 дней. С учетом особенностей первого сеанса, повторное дробление камней почки может быть осуществлено не ранее чем через 7 дней. При дроблении камней мочеточника интервал может быть сокращен до 1–2 дней.(8,12,16).

#### **Улучшение проведения ударной волны**

Большое значение имеет система водоподготовки и контроль за ее состоянием. Со временем в жидкости ударно-волновой головки накапливаются газы, которые гасят ударно-волновой импульс, что снижает эффективность дробления. Использование контактного геля между головкой импульсника и телом пациента препятствует образованию воздушных пузырьков. Оптимальным доступным контактным веществом для литотрипсии считается гель для УЗИ (27).

#### **Контроль результата**

Результаты лечения зависят от врача, выполняющего процедуру; более эффективные результаты достигаются урологами с максимальным опытом и владеющего знаниями влиянии высоких энергий на биологические ткани человека. Контроль за нахождением камня в фокусе, дроблением и его эффективностью должен осуществляться рентген-телевизионным методом через каждые 200–250 имп. При УЗИ наведении контроль осуществляется постоянно

#### **Обезболивание**

На литотриптерах с пьезокерамикой возможно проведение ДЛТ без наркоза. Боль во время литотрипсии формируется в кожных рецепторах при воздействии на них ударно-волновых импульсов, и для их ликвидации не требуется эндотрахеального, эпидурального наркоза, но в тоже время во время процедуры необходимо обеспечить адекватное обезболивание, чтобы не допустить движение пациента и увеличение дыхательных экскурсий (30–32).

#### **Антибактериальная профилактика**

Перед ДУВЛ не рекомендуется проводить рутинную антибактериальную

терапию не зная микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам, а так же при нарушенном оттоке мочи. Тем не менее, профилактику рекомендуется проводить пациентам с мочеточниковым стентом и с высокой вероятностью инфекционных осложнений, при малейшем нарушении оттока после ДЛТ (например, постоянный катетер, нефростомическая трубка, инфекционные конкременты) (33,34).

### **Камнеизгоняющая терапия после дистанционной ударно-волновой литотрипсии**

Проведение КИТ после ДУВЛ при конкрементах мочеточника или почек позволяет ускорить отхождение и увеличить частоту полного избавления от конкрементов, а также снизить необходимость в дополнительных анальгетиках (35–45) (см. разд. «КИТ после дистанционной ударно-волновой литотрипсии»).

### **Осложнения дистанционной ударно-волновой литотрипсии**

Если сравнивать метод ДУВЛ с ЧНЛ и уретероскопией, ДУВЛ сопряжена с меньшей частотой осложнений (табл. 10.8) (46,47). Особое внимание должно быть уделено заболеваниям желудочно-кишечного тракта т.к. выполнение ДЛТ и прохождении ударных волн через острую язву, колит, может спровоцировать кровотечение, разрыв. Так же при прохождении ударных волн через воздушную среду (легкие, аэроколия), на границе вода воздух возникает травматический кавитационный эффект и как следствие разрыв слизистой, кровотечение. Все эти знания специалисты получаю при прохождении сертификационного цикла по ДЛТ.

Таблица 10.8. Осложнения, связанные с дистанционной ударно-волновой литотрипсией (1,4,46–48)

<b>Осложнения</b>			
Обусловленные наличием фрагментов камней		«Каменная дорожка»	4–7
		Рост резидуальных фрагментов	21–59
		Почечная колика	2–4
Инфекционные		Бактериурия при неинфекционных конкрементах	7,7–23
		Сепсис	1–2,7
Повреждение тканей	Почечные	Гематома, сопровождающаяся клиническими проявлениями	<1
		Бессимптомная гематома	4–19
	Сердечно-сосудистые	Нарушения ритма	11–59
		Жизнеугрожающие кардиогенные состояния	Единичные случаи
	Желудочно-кишечные	Перфорация кишечника	Единичные случаи
		Гематомы печени и селезенки	Единичные случаи

Связь между ДУВЛ, артериальной гипертензией и диабетом остается неясной. Опубликованные данные противоречивы и не дают возможности сделать четкие выводы (9,61–63).

<b>Рекомендации</b>	<b>УД</b>	<b>СР</b>
При лечении конкрементов в мочеточнике с помощью ДУВЛ рутинное стентирование не рекомендуется	1b	A
Оптимальная частота ударной волны составляет 1,0–1,5 Гц (16)	1a	A
Необходимо обеспечить правильное использование контактного геля, так как от этого непосредственно зависит эффективность проведения ударной волны (26)	2a	B
Проводите процедуру под тщательным рентгеноскопическим и/или ультразвуковым контролем	4	A*
Следует применять адекватную анестезию, поскольку это благоприятно сказывается на результатах лечения, предупреждая вызванные болью движения пациента и увеличение дыхательной экскурсии	4	C

В случае инфекционных конкрементов или бактериурии перед ДУВЛ необходим прием антибиотиков	4	С
--	---	---

\* Рекомендация отнесена к более высокому УД по согласованному мнению рабочей группы

## ЭНДОУРОЛОГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

### ЧРЕСКОЖНАЯ НЕФРОЛИТОТРИПСИЯ

С 1980-х годов ЧНЛТ была разработана в качестве стандартной лечебной процедуры при крупных конкрементах в почках. В настоящее время доступны различные гибкие и ригидные эндоскопы, выбор которых основывается главным образом на личных предпочтениях хирурга. Диаметр стандартного канала составляет 24–30 Шр. Так называемая "мини-ЧНЛТ" первоначально применялась в педиатрической практике, но позже стала популярной и среди взрослого населения. Термин «мини- ЧНЛТ», не имеет четкого определения, обычно к этой категории относят использование нефроскопов с диаметром 18 Шр. Преимущества применения таких инструментов остаются спорными (1,2).

#### Контактная литотрипсия

Существует несколько методов контактного дробления конкрементов. При проведении ЧНЛТ, как правило, используются ультразвуковые или пневматические литотриптеры. Гибкие эндоскопы требуют проведения лазерной литотрипсии для поддержки отклонения наконечника. Гольмиевый лазер на сегодняшний день стал стандартом при применении эндоскопических методов (3). Электрогидравлическая литотрипсия высокоэффективна, однако из-за частого повреждения окружающих тканей, ее больше не применяют в качестве терапии 1-й линии. (4).

#### Инструменты для извлечения конкрементов

Конкременты и их фрагменты извлекаются из почки через просвет кожуха нефроскопа при помощи щипцов или корзинки. Современные корзинки из нитинола (сплава никеля и титана) имеют дополнительные преимущества по сравнению с корзинками из стальной проволоки. Они обладают повышенной гибкостью. Также разработаны нитиноловые корзинки без наконечника, которые применяют для извлечения конкрементов из чашечек.

#### Передовой клинический опыт

##### *Противопоказания*

К противопоказаниям к ЧНЛТ следует отнести все противопоказания к общей анестезии. Также она противопоказана пациентам получающим антикоагулянтную терапию. Последние должны тщательно наблюдаться до и после операции. Антикоагулянтная терапия должна быть прекращена перед проведением ЧНЛ. (за 2–3 дня) (5).

Другие важные противопоказания:

- неконтролируемую ИМП;
- атипичную интерпозицию кишечника;
- опухоль в зоне предполагаемого операционного доступа;
- потенциально злокачественную опухоль почек;
- беременность.

##### *Предоперационная визуализация*

Описание различных методов визуализации приведено в разд. «Визуализация конкремента». Что касается ЧНЛ, информацию об органах, расположенных по



ходу прохождения инструментов при осуществлении доступа к ЧЛС (например, селезенке, печени, толстом кишечнике, плевре, легком), можно получить с помощью УЗИ или КТ (6).

#### *Положение пациента*

Традиционно, пациент при ЧНЛ находится в положении лежа на животе. Также возможно выполнение операции в положении лежа на спине с подложенным под поясницу валиком или без него. Оба положения одинаково безопасны. Достоинствами положения лежа на спине при ЧНЛТ являются: (7,8):

- меньшая длительность операции;
- возможность одновременного ретроградного трансуретрального вмешательства;
- более удобная позиция хирурга;
- более легкая анестезия.

Больные с заболеваниями сердечно-сосудистой и легочно систем, не позволяющих длительно находиться на животе.

#### *Пункция*

Расположение толстой кишки на пути доступа к почке может привести к ее повреждению. Хотя такие повреждения случаются довольно редко, они более вероятны при операции на левой почке. Предоперационная МСКТ с контрастированием либо интраоперационное УЗИ позволяют идентифицировать ткани, расположенные между кожей и почкой, уменьшая риск повреждений кишечника. (9–11). Пункция лоханки должна осуществляться только под рентгентелевизионным контролем с предварительной ретроградной пиелографией, либо под УЗИ наведением

#### *Дилатация*

Расширения чрескожного доступа осуществляется с помощью металлических телескопических бужей, одиночных или баллонного тefлоновых дилататоров. Разница в результатах в большей степени зависит от подготовленности и опыта оперирующего хирурга, чем от выбора инструмента (12).

#### *Нефростомия и стентирование*

Решение вопроса об оставлении нефростомического дренажа после ЧНЛТ, зависит от нескольких факторов, среди которых:

- наличие резидуальных конкрементов;
- вероятность повторной нефроскопии в ближайшем послеоперационном периоде;
- значительная интраоперационная кровопотеря;
- мочевого затек;
- обструкция мочеточника;
- возможная стойкая бактериурия из-за инфекционных конкрементов;
- единственная почка;
- геморрагический диатез;
- планируемый чрескожный гемолиз.

Бездренажной (tubless) ЧНЛТ называется ЧНЛТ, которая выполняется без установки нефростомического дренажа. Если не устанавливается ни нефростомический дренаж, ни мочеточниковый стент, такую операцию называют полностью бездренажной (total tubless) ЧНЛТ. Выполнение полностью бездренажной ЧНЛТ возможна при МИНИ-ПЕРКе и в несложных случаях, что позволяет сократить время пребывания в стационаре без каких-либо отрицательных последствий для пациента (13–16).

#### **Лечение осложнений**

К наиболее распространенным послеоперационным осложнениям ЧНЛТ относятся: ранение сосудов, пункция и бужирование межщечного пространства, перфорация лоханки, ранение прилежащих органов (кишечник, легкое, печень, селезенка), мочевые затеки, подтекание мочи по свищу, осложнения вызванные резидуальными конкрементами, лихорадка и кровотечение. Недавний обзор осложнений ЧНЛТ использовавший действующую классификацию хирургических осложнений по Клавиен-Диндо продемонстрировал нормальное неосложненное послеоперационное течение у 76,7% пациентов перенесших ЧНЛТ (Clavien 0) (25) (табл. 10.9). См. также Руководство EAU: Отчетность и классификация осложнений после хирургических процедур (17).

Таблица 10.9. Осложнения, связанные с чрескожной нефролитотрипсией

Осложнения	Диапазон	N = 11,929	УД
Гемотрансфузия	0–20	7	1а
Эмболизация	0–1,5	0,4	
Мочевой затек	0–1	0,2	
Лихорадка	0–32,1	10,8	
Сепсис	0,3–1,1	0,5	
Торакальные осложнения	0–11,6	1,5	
Поверждения органов	0–1,7	0,4	
Смерть	0–0,3		

Предпочтительными методами контроля осложнений являются эндоскопический и рентгенологический. При отсутствии полной уверенности, минимизировать вероятность осложнений можно путем проведения стандартной ЧНЛТ вместо бездренажной.

Лихорадка в послеоперационном периоде может возникать даже при стерильном предоперационном посеве мочи и предоперационной антибиотикопрофилактике, так как источником инфекции могут быть сами конкременты, а так же инструментарий. Поэтому выполнение интраоперационного посева мочи и фрагментов конкремента может быть полезным при послеоперационном выборе антибиотика (18,19). Давление ирригационной жидкости во время операции менее 30 мм рт.ст. и адекватное послеоперационное дренирование мочевыводящих путей является важными факторами предотвращения послеоперационного сепсиса. Правильная установка специально разработанного для этих операций нефростомического кожуха позволяет предотвратить высокое внутрилоханочное давление ирригационной жидкости (20). Адекватно установленный дренаж является залогом гладкого течения и реабилитации почки.

Кровотечение после ЧНЛ можно остановить с помощью непродолжительного пережатия нефростомической трубки (тампонада лоханки). В случае тяжелого кровотечения могут возникнуть показания к селективной эмболизации почечных артерий или к открытому оперативному вмешательству.

#### **УРЕТЕРОРЕНОСКОПИЯ (ВКЛЮЧАЯ РЕТРОГРАДНЫЙ ДОСТУП К ЧАШЕЧНО-ЛОХАНОЧНОЙ СИСТЕМЕ)**

Уретерореноскопия (УРС) внесла кардинальные изменения в подходы к лечению конкрементов мочеточника. Ригидная УРС может применяться во всех отделах мочеточника. (21). В настоящее время, как правило, применяются небольшие ригидные эндоскопы диаметром <8 Шр. Основной прогресс был, достигнут в усовершенствовании ретроградной интратаренальной хирургии это привело к появлению гибкой УРС (22–24). Применения цифровых эндоскопов

показало что благодаря улучшению качества визуализации удается сократить продолжительность вмешательства (25–27). В Европе гибкая УРС проводится, главным образом, при операциях на собирательной системе почек и в случаях нетипичного анатомического строения верхних мочевых путей.

### **Передовой клинический опыт проведения уретерореноскопии**

#### *Предоперационное обследование и подготовка*

Перед операцией необходимо сделать следующее (УД: 4):

- изучить анамнез;
- провести врачебный осмотр, так как анатомические аномалии могут усложнить сделать невозможными ретроградные вмешательства;
- прекратить лечение ингибиторами агрегации тромбоцитов/антикоагулянтами. Эта мера в ряде случаев может быть необязательной, поскольку УРС может проводиться пациентам с нарушением свертываемости крови, при этом отмечается лишь умеренное увеличение осложнений (5,28);
- выполнить визуализирующие методы обследования.

#### *Противопоказания*

Кроме общих противопоказаний, например относящихся к общей анестезии или неконтролируемой ИМП, или наличие аденомы предстательной железы больших размеров, УРС может проводиться всем пациентам без каких-либо особых ограничений. Специфические проблемы, такие как стриктура, выраженная фиксированная девиация мочеточника, может, не позволить успешно выполнить ретроградные вмешательства на мочеточнике.

#### *Доступ к верхним отделам мочевыводящих путей*

Применение инструментов меньшего размера, позволяет использовать внутривенную седацию с такой же эффективностью (29).

Внутривенная седация при использовании миниатюрных инструментов особенно хорошо подходит пациентам-женщинам с локализацией конкрементов в нижней трети мочеточника. Однако при применении местной или внутривенной анестезии более выражены дыхательные движения почки, что может помешать работе гибкого уретерореноскопа.

В случае крупных вколоченных конкрементов в проксимальном отделе мочеточника возможно выполнение антеградной УРС (30) (см. разд. «Чрескожная антеградная уретероскопия»).

#### *Безопасность*

УРС должна выполняться в рентгеноперационной и под контролем рентгентелевизионного мониторинга. Несмотря на то, что как показывают результаты некоторых исследований, УРС может выполняться и без страховочного проводника, настоятельно рекомендуется проводить все вмешательства с его использованием (31,32). Использование страховочного проводника предупреждает возникновение ложного хода в случае перфорации мочеточника и обеспечивает возможность установки двойного J-образного стента в трудных случаях.

Как правило, ретроградный доступ к верхним отделам мочевыводящих путей осуществляется под видеоконтролем.

В случае затрудненного доступа к мочеточнику альтернативой его дилатации может служить установка J-J стента с последующим проведением УРС через 7–14 дней.

#### *Кожухи для доступа в мочеточник*

Кожухи с гидрофильным покрытием для доступа в мочеточник, обычно имеют

внутренний диаметр 9 Шр и выше, их можно вводить в мочеточник при помощи проводника и устанавливать их в проксимальный отдел мочеточника.

Кожухи обеспечивают свободный многократный доступ к верхним мочевыводящим путям, а также значительно облегчают проведение УРС. Использование кожных для доступа в мочеточник помогает улучшить качество изображения за счет постоянного оттока жидкости, снижая при этом внутрипочечное давление и уменьшая потенциальную продолжительность операции (33,34).

Применение кожных для доступа в мочеточник может приводить к повреждениям мочеточника, однако в настоящее время нет доступных данных, свидетельствующих о долгосрочных последствиях (37). Использование кожных для доступа в мочеточник определяется предпочтениями хирурга.

#### *Извлечение конкрементов*

Цель УРС заключается в полном удалении конкрементов конкрементов мочеточника. Тактика оставления в мочеточнике фрагментов конкрементов должна быть ограничена случаями лечения крупных конкрементов почек.

Конкременты можно извлекать с помощью эндоскопических щипцов или корзинок только под эндоскопическим контролем зрения. Щипцы позволяют безопасно отпустить конкремент, если он застрянет в мочеточнике, однако при этом извлечение занимает больше времени, чем при использовании корзинок. При гибкой УРС можно применять только корзинки из нитинола (38).

Нитиновые корзинки не повреждают дефлекционный механизм гибкого уретероскопа, а конструкция корзинки без наконечника снижает риск повреждения слизистой оболочки.

Конкременты, которые нельзя извлечь целиком, необходимо предварительно раздробить. Если конкремент, подлежащий дроблению, расположен в нижнем полюсе почки и доступ к нему затруднен, можно переместить его в более доступную чашечку (см. разд. «Камни в нижней почечной чашечке») (43).

#### *Контактная литотрипсия*

Наиболее эффективной системой литотрипсии считается гольмиевая лазерная система, ставшая «золотым стандартом» как для ригидной, так и для гибкой УРС (см. выше разд. «Контактная литотрипсия»), потому что она эффективна для всех типов камней (3,39–41). Пневматическая и ультразвуковая системы могут быть использованы с высокой эффективностью при ригидной УРС, но с наличием фактов травматического действия при соприкосновении со слизистой мочеточника (42–44). Однако весьма распространенной проблемой является смещение конкремента почку, что может быть предотвращено установкой специальных инструментов проксимальнее конкремента. (45).

#### *Стентирование перед и после УРС*

В настоящее время стентирование перед УРС необязательно. Тем не менее, предварительное стентирование облегчает проведение уретероскопии, повышает частоту полного избавления от конкрементов и снижает уровень осложнений (46).

Большинство урологов стандартно устанавливают двойной J-образный стент после УРС, хотя, как показывают результаты нескольких рандомизированных проспективных исследований, обязательное стентирование после неосложненной УРС (с полным удалением конкрементов) не требуется (УД: 1a); стентирование может быть связано с более высокой частотой послеоперационных осложнений (47–49). С тем же успехом возможна установка постоянного катетера в мочеточник на более короткое время (1 день).

Стент следует устанавливать пациентам с повышенным риском развития

осложнений (например, при резидуальных фрагментах, кровотечениях, перфорации, ИМП и беременности). Также стент следует устанавливать во всех сомнительных случаях, чтобы избежать стрессовых неотложных ситуаций. Оптимальная продолжительность стентирования неизвестна. Большинство урологов предпочитают устанавливать его после УРС на 1–2 недели. Впоследствии пациентам следует проводить обзорный снимок органов мочевой системы, КТ или УЗИ.

Альфа-адреноблокаторы уменьшают неприятную симптоматику, связанную со стентированием мочеточника, и улучшают его переносимость (УД: 1a) (51). Недавно опубликованный метаанализ приводит доказательства в пользу улучшения переносимости стентирования мочеточника при приеме тамсулозина (52).

### Осложнения

Средняя частота осложнений УРС составляет 9–25% (21,53) (табл. 10.10). Большинство из них незначительны и не требуют вмешательства. Отрыв и стриктура мочеточника являются серьезными осложнениями, но в настоящее время среди опытных хирургов они отмечаются крайне редко (<1%). Предшествующие перфорации являются наиболее важным фактором риска осложнений. Неконтролируемое введение ирригационной жидкости может привести к пиеловенозному рефлюксу с развитием острого пиелонефрита или сепсиса.

Таблица 10.10. Осложнения уретерореноскопии\*

Осложнения	Частота ( )
<b>Внутриоперационные</b>	3,6
Повреждение слизистой оболочки	1,5
Перфорация мочеточника	1,7
Значительное кровотечение	0,1
Отрыв мочеточника	0,1
<b>Ранние осложнения</b>	6,0
Лихорадка или уросепсис	1,1
Стойкая гематурия	2,0
Почечная колика	2,2
<b>Поздние осложнения</b>	0,2
Стриктура мочеточника	0,1
Стойкий пузырно-мочеточниковый рефлюкс	0,1

\*Из Geavlete, et al.(53).

Рекомендации	УД	СР
При проведении контактной литотрипсии в течение ЧНЛТ рекомендуется использовать ультразвуковые, пневматические и гольмиевые литотриптеры		A*
Если говорить о гибких инструментах, в настоящее время наиболее эффективным аппаратом считается гольмиевый лазер		
Перед ЧНЛТ обязательно проведение визуализации мочевых путей с контрастированием для получения полной информации о камне, анатомических особенностях ЧЛС и обеспечения безопасного доступа к конкременту почки		A*
В несложных случаях бездренажная или полностью ЧНЛТ является безопасным альтернативным методом	1b	A
Следует назначать непродолжительный профилактический курс антибиотиков (27).	4	A*
Рекомендуется установка в мочеточник страховочного проводника		A*
Не следует выполнять извлечение конкрементов с помощью корзинки без эндоскопической визуализации («слепое» извлечение корзинкой)	4	A*
При выполнении гибкой УРС предпочтительно использовать литотрипсию гольмиевым лазером	3	B

\* Рекомендация отнесена к более высокому УД по согласованному мнению рабочей группы

**ОТКРЫТОЕ И ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЕ УДАЛЕНИЕ КАМНЕЙ ПОЧЕК****ОТКРЫТЫЕ ОПЕРАЦИИ**

Эффективность ДУВЛ и эндоурологической хирургии (УРС и ЧНЛ) значительно уменьшили количество показаний к открытым операциям, которые теперь являются методами терапии 2-й и 3-й линии применяются только в 1,0–5,4% случаев (1–5). Открытые операции составляют около 1,5% от всех вмешательств по поводу удаления конкрементов в развитых странах, а в развивающихся государствах процент таких операций за последние годы упал с 26% до 3,5% (3,5).

Однако открытые операции все еще необходимы в сложных случаях, когда требуются навыки и опыт выполнения таких открытых хирургических вмешательств на почках и мочеточнике, как обширная пиелолитотомия, пиелонефролитотомия, анатрофическая нефролитотомия, множественная радиальная нефротомия, резекция почки и операции на почках с гипотермией (6–10).

Недавно для определения бессосудистых участков в паренхиме почек, расположенных близко к конкременту или чашечкам, были применены интраоперационное сканирование в В-режиме и доплерография. Это позволяет удалять крупные коралловидные конкременты с помощью множества небольших радиальных разрезов без потери почкой ее функции.

Оценка эффективности открытых операций по сравнению с малоинвазивными методами при сравнении частоты полного избавления от конкрементов должна проводиться на основании данных анамнеза. Однако в настоящий момент нет доступных данных сравнительных исследований в этой области (13–16).

**Показания к открытой операции**

Существует единодушное мнение специалистов, что наиболее сложные случаи МКБ, включая случаи коралловидных конкрементов, должны лечиться в первую очередь при помощи ЧНЛТ или комбинации ЧНЛ и ДУВЛ. Если велика вероятность, что допустимое количество чрескожных вмешательств окажется неэффективным, или если неоднократные эндоурологические операции не привели к желаемому результату, то приемлемым способом лечения является открытая операция.

*Показания к открытой операции*

- Камень сложной формы
- Неэффективность проведения ДУВЛ и/или ЧНЛТ, а также уретероскопической операции.
- Анатомические аномалии почки: инфундибулярный стеноз, конкремент в дивертикуле чашечки (особенно в передней чашечке), обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента, стриктура.
- Тяжелая степень ожирения.
- Деформация опорно-двигательного аппарата, контрактуры, стойкая деформация таза и нижних конечностей.
- Сопутствующие заболевания.
- Сопутствующие открытые операции.
- Нефункционирующий нижний полюс (резекция почки), нефункционирующая почка (нефрэктомия).
- Выбор пациента после неэффективной минимально инвазивной операции (пациент может отдать предпочтение одной операции, чтобы не подвергаться риску многократных вмешательств).
- Конкремент в аномально расположенной почке, при которой чрескожный

доступ и ДУВЛ может быть затруднен или невозможен.

- В педиатрии учитываются те же факторы, что и при лечении взрослых пациентов.

### **ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ**

Открытые операции стремительно вытесняются лапароскопическими вмешательствами. В настоящее время лапароскопическая хирургия применяется для удаления конкрементов как почек, так и мочеточников в определенных ситуациях, например при сложных формах конкрементов, при неэффективности проведенной ДУВЛ и/или эндоурологических операций, анатомических аномалиях и тяжелой степени ожирения, а также если запланирована нефрэктомия по поводу нефункционирующей почки с конкрементом. Несмотря на то, что пиелолитотомия применяется редко (см. ниже), в отдельных случаях может выполняться лапароскопическое удаление камня с резекцией и пластикой расширенной лоханки (17) или конкремента дивертикула передней чашечки (18). Частота полного избавления от конкрементов при ЧНЛТ и лапароскопической ретроперитонеальной пиелолитотомии представляется одинаковой, однако при применении лапароскопического доступа более высок риск осложнений (17). Кроме того, лапароскопическая нефролитотомия, как малоинвазивный способ, эффективна при удалении сложных коралловидных камней. ЧНЛТ является методом выбора, в то время как лапароскопическое удаление конкрементов следует отнести к резервным методам применяемым в отдельных случаях (19,20).

Это довольно несложная операция, при которой, при условии наличия опыта лапароскопической хирургии, частота полного избавления от конкрементов достигает 100%, (21–24). В большинстве случаев она может заменить открытую операцию. (15,16). В специальной литературе описаны как ретроперитонеальный, так и трансперитонеальный лапароскопические доступы ко всем участкам мочеточника (24–30). Лапароскопическая уретеролитотомия в дистальном отделе мочеточника несколько уступает по эффективности операции в среднем и проксимальном отделах, но размер конкремента не влияет на результат операции. Несмотря на свою эффективность, в большинстве случаев лапароскопическая уретеролитотомия не считается терапией 1-й линии в виду ее инвазивности, более длительного срока восстановления и более высокого риска осложнений по сравнению с ДУВЛ и УРС (21–24).

#### **Показания к лапароскопическому удалению конкремента**

Показания к лапароскопическому удалению камней почек включают:

- камень сложной формы;
- неэффективность проведенной ДУВЛ и/или эндоурологических операций;
- анатомические аномалии;
- тяжелая степень ожирения;
- нефрэктомия по поводу нефункционирующей почки.

Показания к лапароскопическому удалению камней мочеточника включают:

- крупные вколоченные конкременты мочеточника;
- необходимость хирургического вмешательства по поводу сопутствующих заболеваний;
- когда другие неинвазивные или малоинвазивные вмешательства оказались неэффективными;
- в отношении камней верхнего отдела мочеточника лапароскопическая уретеролитотомия имеет более высокую частоту полного избавления от конкрементов по сравнению с УРС и ДУВЛ (31) (УД: 1b).

Рекомендации	УД	СР
Лапароскопическую или открытую операцию по поводу конкрементов можно выполнять отдельных случаях, когда ДУВЛ и УРС либо оказались неэффективными, либо имеют низкие шансы на успех	3	С
При наличии соответствующего опыта, прежде чем рассматривать открытую операцию, следует отдать предпочтение лапароскопическому вмешательству. Исключения составляют сложная форма и/или локализация конкрементов почек	3	С
Лапароскопическое удаление камней мочеточника рекомендуется при наличии крупных вколоченных конкрементов либо в тех случаях, когда эндоскопическая литотрипсия и ДУВЛ оказались неэффективными	2	В

### ПОКАЗАНИЯ К АКТИВНОМУ УДАЛЕНИЮ КОНКРЕМЕНТОВ И ВЫБОР ОПЕРАЦИИ

В отличие от камней мочеточника, конкременты почек могут существовать длительное время, не причиняя пациенту никаких неудобств. Миграция камня в мочеточник в большинстве случаев приводят к возникновению острой боли (почечной колики). Решение об активном удалении конкрементов верхних отделов мочевыводящих путей принимается на основании таких факторов как состав и размер камня, а также симптоматика.

#### Показания к активному удалению камней мочеточника (1–3)

- Конкременты с низкой вероятностью самостоятельного отхождения
- Рецидивирующая или некупируемая боль, несмотря на адекватное обезболивание.
- Сохраняющаяся обструкция.
- Нарушение функции почек (почечная недостаточность, двусторонняя обструкция, или единственная почка).
- Отсутствие эффекта литокинетической терапии несмотря на правильное лечение.

#### Показания к активному удалению камней почек (4)

- Камни приводящие к нарушению функции почки и уродинамики ВМП.
- Конкременты у пациентов с высоким риском камнеобразования.
- Обструкция вызванная конкрементом.
- Инфекция.
- Конкременты, сопровождающиеся клиническими проявлениями (например, боль или гематурия).
- Конкременты >15 мм.
- Конкременты <15 мм, если наблюдение не является предпочтительной тактикой.
- Желание пациента.
- Сопутствующие заболевания.
- Социальный статус пациента (например, профессия или путешествия).

#### ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ МКБ ПРИ КОНКРЕМЕНТАХ В ЧАШЕЧКАХ

Естественное течение МКБ при небольших, не вызывающих обструкции и клинических проявлений конкрементах нижней чашечки изучено недостаточно, по этой причине риск прогрессирования остается неясным. Показаниями к лечению таких камней служат рост конкремента, появление обструкции, присоединение инфекции и острая и/или хроническая боль (УД: 3) (4–6).

В ретроспективном исследовании Hubner и Porraszy было показано, что 83%



конкрементов чашечек потребуют оперативного вмешательства в течение 5 лет после постановки диагноза (9). Inci и соавторы провели исследование камней нижней чашечки и заметили, что в течение последующих 52,3 мес, у девяти (33,3%) пациентов наблюдался рост конкрементов, а троем (11%) потребовалось оперативное лечение (10).

В ходе проспективного РКИ с периодом клинического наблюдения 2,2 года Keeley и соавт. исследовали две группы пациентов с бессимптомными конкрементами нижних чашечек <15 мм. Пациентам первой группы выполнялась ДУВЛ, а пациенты второй группы подвергались динамическому наблюдению. При оценке показателя полного отсутствия камней (stone free), симптомов, необходимости дополнительного лечения, качества жизни, функции почек и частоты госпитализации авторы не обнаружили существенной разницы между группами (7,9,12).

Osman et al. показали, что в течение пяти лет после проведения ДУВЛ, 21,4% пациентов с небольшими резидуальными фрагментами будут нуждаться в лечении. Похожие цифры приводят и Rebusk и соавт. Несмотря на то, что эти исследования включали пациентов с резидуальными камнями после ДУВЛ и УРС, они могут служить источником информации о естественном течении МКБ (13,14).

После удаления небольших конкрементов чашечек с помощью ДУВЛ, ЧНЛ и УРС отмечаются высокие показатели полного избавления от конкрементов и купирования боли, что свидетельствует о необходимости удаления конкрементов чашечек, сопровождающихся клиническими проявлениями (12–14).

Рекомендации	СР
Как правило, при бессимптомных конкрементах чашечек выбирается тактика активного наблюдения с ежегодной оценкой симптомов и состояния конкремента при помощи соответствующих методов (обзорный снимок, УЗИ, бесконтрастная КТ) в течение первых 2–3 лет, по прошествии этого периода следует назначать лечение при условии, что пациент надлежащим образом проинформирован о возможных исходах лечения	С
Тактика наблюдения сопряжена с более высоким риском выполнения впоследствии более инвазивных вмешательств	

## **ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ УДАЛЕНИИ КОНКРЕМЕНТОВ**

### **Инфекция**

Если планируется активное удаление конкрементов, в обязательном порядке следует провести лечение инфекции мочевыводящих путей. Пациентам с клинически значимой инфекцией и обструкцией, перед удалением конкрементов следует в течение нескольких дней дренировать верхние мочевыводящие пути при помощи стента или чрескожной нефростомии.

### **Антикоагулянты и лечение мочекаменной болезни**

Пациенты с геморрагическим диатезом или пациенты, получающие терапию антикоагулянтами, должны направляться на консультацию к терапевту для принятия соответствующих терапевтических мер перед и в течение удаления конкремента (1–3). Пациентам с некорректированным геморрагическим диатезом противопоказаны:

- ДУВЛ;
- ЧНЛ;
- чрескожная нефростомия;

**314** МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

- лапароскопическая хирургия;
- открытые операции (4–6).

Несмотря на то, что проведение ДУВЛ вполне безопасно после коррекции коагулопатии (7–9), УРС может служить в качестве альтернативного метода, связанного с меньшей частотой осложнений. По сравнению с ДУВЛ и ЧНЛ, при проведении УРС проблема нарушения свертываемости менее выражена.

**ОЖИРЕНИЕ**

Ожирение может быть фактором повышенного риска с точки зрения анестезиологического пособия, а также в связи с меньшей эффективностью ДУВЛ и ЧНЛ (см. разд. «Дистанционная ударно-волновая литотрипсия»).

В случае тяжелого ожирения УРС является более приемлемым вмешательством, чем ДУВЛ (УД: 2b).

**ПЛОТНЫЕ КОНКРЕМЕНТЫ**

Камни, состоящие из брушита, оксалата кальция моногидрата или цистина – обладают особой твердостью (10). Чрескожная нефролитотомия или гибкая УРС являются альтернативными методами удаления крупных камней резистентных к ДУВЛ.

**РЕНТГЕННЕГАТИВНЫЕ КОНКРЕМЕНТЫ**

Камни, состоящие из мочевой кислоты, кроме уратов натрия и аммония, могут быть растворены при помощи орального хемолиза. Послеоперационный мониторинг рентгенопрозрачных камней во время хемолиза производится при помощи УЗИ, однако может потребовать выполнения повторной бесконтрастной КТ

**«КАМЕННАЯ ДОРОЖКА»**

«Каменная дорожка» представляет собой скопление фрагментов камней в мочеточнике, которые не отходят в течение определенного времени и препятствуют пассажу мочи (11,12). Она образуется в 4–7% случаях после ДУВЛ (13), главный фактор её формирования – размер камня (14).

Установка мочеточникового стента перед ДУВЛ конкрементов диаметром >15 мм позволяет предотвратить образование «каменной дорожки» (15). «Каменная дорожка» может не вызывать никаких симптомов, а может сопровождаться клинической картиной почечной колики, лихорадкой, тошнотой и рвотой либо симптомами раздражения мочевого пузыря. Основная опасность заключается в обструкции мочеточника, которая может быть бессимптомной в 23% случаев (16) и может приводить к почечной недостаточности (17). При образовании «каменной дорожки» в единственной почке в 5% случаев отмечается анурия (16).

Если «каменная дорожка» не вызывает симптомов, начинать лечение следует с применения консервативных методов, в зависимости от предпочтений пациента и его готовности придерживаться протокола динамического наблюдения (табл. 10.11).

Таблица 10.11. Лечение «каменной дорожки»

Без клинических проявлений	УД	С клиническими проявлениями	УД	С клиническими проявлениями и лихорадкой	УД
1. ЛКТ	1b	1. УРС	3	1. ЧН	1
2. ДУВЛ	3	1. ЧН	3	2. Стентирование	2

3. УРС	3	1. ДУВЛ	3		
		2. Стентирование	3		

Нумерация от 1 до 3 означает 1, 2 и 3-ю линии терапии.

- Литокинетическая терапия увеличивает частоту отхождения конкрементов при «каменной дорожке» (УД: 1b) (15).
- Если спонтанное отхождение камней маловероятно, назначается дальнейшее лечение.
- ДУВЛ показана в случаях с клиническими проявлениями и без них, при отсутствии признаков инфекции мочевыводящих путей и наличии крупных фрагментов (19).
- Уретероскопия имеет одинаковую с ДУВЛ эффективность лечения «каменной дорожки» (20,21).
- Установка чрескожной нефростомы или мочеточникового стента назначается при обструкции мочеточника, сопровождаемой клиническими проявлениями, при наличии или отсутствии ИМП.

Рекомендации	УД	СР
Перед началом какого-либо лечения следует обязательно произвести бактериальный посев мочи и микроскопию осадка мочи		A*
Перед удалением конкремента следует прекратить антикоагулянтную терапию, включающую салицилаты	3	B
В случае, если необходима оперативное удаление конкрементов, а терапию салицилатами нельзя прерывать, предпочтительно выполнение ретроградной уретероскопии		
Перед выбором метода удаления камня следует обратить внимание на его состав (учитывая историю болезни пациента, ранее выполненный анализ конкрементов у данного больного, плотность в единицах Хаунсфилда). Камни плотностью >1,000 HU с меньшим успехом поддаются дроблению с помощью ДУВЛ (10)	2a	B
Обязателен тщательный мониторинг рентгеннегативных камней во время/после операции		A*
ЧПНС показана при наличии подтвержденной ИМП/лихорадки, вызванной «каменной дорожкой»	4	C
ДУВЛ показана для лечения «каменной дорожки» при наличии крупных фрагментов	4	C
Уретероскопия показана при «каменной дорожке», сопровождающейся клиническими проявлениями, и при неэффективности другого лечения	4	C

\* Рекомендация отнесена к более высокому УД по согласованному мнению рабочей группы

## ВЫБОР МЕТОДА АКТИВНОГО УДАЛЕНИЯ ПОЧЕЧНЫХ КОНКРЕМЕНТОВ

### КАМНИ ПОЧЕЧНОЙ ЛОХАНКИ ИЛИ ВЕРХНЕЙ/СРЕДНЕЙ ЧАШЕЧКИ

Ударно-волновая литотрипсия, ЧНЛТ и гибкая УРС являются доступными способами лечения камней почек. Эффективность ЧНЛТ сильно зависит от размера конкремента, тогда как частота полного избавления от конкрементов после ДУВЛ или УРС обратно пропорциональны размеру камня (1–4). Ударно-волновая литотрипсия позволяет достиг отличных показателей полного избавления от конкрементов при лечении камней до 20 мм, за исключением камней, расположенных в нижней чашечке (3,5). Поэтому ДУВЛ остается методом выбора для лечения таких камней. Более крупные конкременты >20 мм следует лечить в первую очередь при помощи ЧНЛТ, так как при ДУВЛ часто требуется проведение нескольких процедур, и имеется риск возникновения обструкции мочеточника (колика или «каменная дорожка») с необходимостью дополнительных вмешательств (рис. 10.1) (6). Ретроградное вмешательство не может быть рекомендовано в качестве терапии первой линии для камней >20 мм, при которых могут понадобиться многоэтапные вмешательства (7,8). Однако, гибкая УРС может выполняться с большим успехом в высокоспециализированных центрах (4,9).



Рис. 10.1. Алгоритм лечения почечных конкрементов

### КАМНИ В НИЖНЕЙ ПОЧЕЧНОЙ ЧАШЕЧКЕ

Частота полного избавления от конкрементов при ДУВЛ более низкая для камней в нижней чашечке, чем для камней других локализаций. Эффективность фрагментации камня не зависит от локализации однако резидуальные фрагменты часто остаются в чашечке и вызывают рецидив камнеобразования. Показатель полного избавления от конкрементов при ДУВЛ для нижней чашечки составляет 25–85%. Предпочтительное использование эндоскопических операций остается спорным вопросом (1–6).

Следующие факторы могут снижать эффективность ДУВЛ:

- резистентные к ДУВЛ камни (оксалат кальция моногидрат, брушит или цистин);
- острый угол между чашечкой и лоханкой;
- длинная шейка нижней чашечки (>10 мм);
- узкая шейка чашечки (<5 мм) (7,8,10–14).

Дополнительные анатомические параметры пока не установлены. Ценность вспомогательных исследований, таких как инверсия, вибрация или гидратация, остается спорной (7,8).

Результаты ДУВЛ камней нижней чашечке часто неудовлетворительны, поэтому для конкрементов >15 мм рекомендуется проводить эндоскопические операции (ЧНЛТ и/или гибкую УРС). При наличии неблагоприятных для ДУВЛ прогностических факторов, ЧНЛТ и гибкая УРС могут быть альтернативой даже при лечении конкрементов меньшего размера.

Эффективность ретроградных вмешательств на почках сравнима с ДУВЛ (5,6). Результаты недавних клинических исследований с использованием уретерореноскопов последнего поколения показали преимущества УРС перед ДУВЛ, однако, этот метод более инвазивен (17,18). В зависимости от квалификации хирурга камни до 3 см могут быть удалены с помощью гибкой УРС (9,17,19–22). В сложных случаях может быть показана комбинация антеградного и ретроградного доступов (23–25). Однако, в таком случае часто требуются многоэтапные операции.

В сложных случаях МКБ в качестве возможной альтернативы прибегают к открытому и лапароскопическому вмешательствам (см. соответствующие главы).

Рекомендации	СР
ДУВЛ остается методом для лечения камней <2 см, расположенных в почечной лоханке или верхней/средней почечных чашечках. Конкременты большего размера следует лечить с помощью ЧНЛТ	В*
Гибкая УРС не рекомендуется в качестве терапии 1-й линии, особенно для камней >1,5 см, расположенных в почечной лоханке, верхней или средней чашечках, так как снижается эффективность последующей ДУВЛ и становятся необходимы многоэтапные вмешательства	В*
Для конкрементов нижней чашечки рекомендуется ЧНЛТ и гибкая УРС, даже для камней >1,5 см, так как эффективность ДУВЛ ограничена (зависит от благоприятных и неблагоприятных факторов ДУВЛ).	В*

\*Рекомендация отнесена к более высокому УД по согласованному мнению рабочей группы

## ВЫБОР МЕТОДА АКТИВНОГО УДАЛЕНИЯ КАМНЕЙ МОЧЕТОЧНИКА

### ДИСТАНЦИОННАЯ УДАРНО-ВОЛНОВАЯ ЛИТОТРИПСИЯ И УРЕТЕРОСКОПИЯ

В исследованиях при локализации конкрементов в верхней трети мочеточника после ДУВЛ и УРС не отмечалось различий показателя полного избавления от камней. Однако после проведения стратификации исследования по размеру конкремента при локализации конкремента <10 мм в верхней трети мочеточника (n = 1285) ДУВЛ позволила получить более высокие показатели избавления от камней по сравнению с УРС, а при конкрементах >10 мм (n = 819), лучшие показатели были получены после УРС. Это различие объясняется тем, что при лечении с помощью УРС конкрементов, расположенных в проксимальном отделе мочеточника, данный показатель практически не зависит от размера конкремента, тогда как после ДУВЛ его значение обратно пропорционально размеру конкремента.

При анализе лечения конкрементов средней трети мочеточника УРС оказалась более эффективным методом, по сравнению с ДУВЛ; однако стратификация по размеру конкремента не позволила получить статистически значимые данные из-за небольшого числа пациентов принявших участие в исследовании. При локализации конкрементов в дистальном отделе мочеточника УРС демонстрирует более высокие показатели избавления от камней, чем другие методы активного удаления конкрементов независимо от их размера.

### Показатель полного избавления от конкрементов

В табл. 10.12 представлены результаты метаанализа изучавшего показатели полного избавления от конкрементов (ЧИК). Результаты представлены в виде

**318** МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

медианы апостериорного распределения (срединное значение) с 95% ДИ. В таблице указаны обновленные данные метаанализа, проведенного при совместной разработке рекомендаций ЕАУ и АУА (1). Результаты не показывают значительных изменений.

Таблица 10.12. Частота полного избавления от конкрементов после первичного лечения с помощью ДУВЛ и УРС в общей группе пациентов (1–5)

Локализация и размер конкремента	ДУВЛ		УРС
	Количество пациентов	ЧИК/95 ДИ	Количество пациентов
Дистальный отдел мочеточника	7217	74 (73–75)	10,372
<10 мм	1684	86 (80–91)	2,013
>10 мм	966	74 (57–87)	668
Средний отдел мочеточника	1697	73 (71–75)	1,140
<10 мм	44	84 (65–95)	116
>10 мм	15	76 (36–97)	110
Проксимальный отдел мочеточника	6682	82 (81–83)	2,448
<10 мм	967	89 (87–91)	318
>10 мм	481	70 (66–74)	338

К сожалению, на настоящий момент проведено недостаточное количество рандомизированных исследований, посвященных сравнению этих методов лечения. Тем не менее, апостериорные распределения, полученные в результате метаанализа, можно вычестить и получить распределение для разницы между этими методами. Если ДИ этого результата не включает 0, то различие между результатами можно считать значительным. Эти расчеты являются математически обоснованными, но ненадежными с практической точки зрения: если учесть, что разные пациенты получали различные виды лечения или использовались разные принципы оценки результатов, расчеты могут оказаться бесполезными. Тем не менее, при сравнении УРС и ДУВЛ показатели избавления от камней после УРС были значительно выше, чем после ДУВЛ при лечении конкрементов размерами  $\leq 10$  мм и  $>10$  мм в дистальном отделе мочеточника, а также размерами  $>10$  мм в проксимальном отделе мочеточника. При лечении конкрементов в среднем отделе мочеточника с помощью ДУВЛ и УРС значительных различий не отмечалось.

В табл. 10.13 представлены методы лечения в зависимости от размера и локализации камней.

Таблица 10.13. Рекомендуемые методы лечения (если показано активное удаление камней) (СР А\*)

Локализация и размер конкремента	1-я линия	2-я линия
Проксимальный отдел мочеточника <10 мм	ДУВЛ	УРС
Проксимальный отдел мочеточника >10 мм	УРС (ретроградная или антеградная) или ДУВЛ	
Дистальный отдел мочеточника <10 мм	УРС или ДУВЛ	
Дистальный отдел мочеточника >10 мм	УРС	ДУВЛ

ка >10 мм		
-----------	--	--

\* Рекомендация отнесена к более высокому УД по согласованному мнению рабочей группы

В настоящее время недостаточно данных для получения статистически значимых результатов сравнения гибкой и жесткой УРС при проксимальной локализации конкрементов мочеточника, более высокие показатели частоты полного избавления от конкрементов отмечались при использовании гибкой УРС (87%) по сравнению с ригидной и полуригидной УРС (77%) (1). По мере распространения гибкой УРС и ее дальнейшего технического усовершенствования данные показатели, вероятно, будут улучшаться.

#### **Осложнения**

Несмотря на то, что выполнение УРС эффективно при камнях мочеточника, она несет более высокий риск развития осложнений. На современном этапе развития эндоурологии, в следствие появления возможности использовать новые, тонкие ригидные и гибкие инструменты и мелкокалиберные контактные литотриптеры, уровень осложнений от уретероскопии значительно снизился (6).

Пациентов следует информировать о том, что вероятность избавления от камня за одну операцию выше при УРС, однако это связано с более высоким риском развития осложнений (см. соответствующие разделы).

#### **Чрескожная антеградная уретероскопия**

Чрескожное антеградное удаление камней мочеточника возможно в особых случаях. Например, в случае больших (>15 мм) вколоченных конкрементов, расположенных в проксимальном отделе мочеточника (7–10), или в случаях когда ретроградное вмешательство невозможно (11–13). В исследованиях было оценено преимущество данного метода по сравнению со стандартными техниками, показатель полного избавления от конкрементов при этом составил 85–100% (7,10,11,14,15). Частота осложнений была более низкой и не отличалась от таковой при других чрескожных операциях. Однако, чрескожное антеградное удаление камней мочеточника связано с большей длительностью операции, пребывания в стационаре и более поздним возвращением к нормальному образу жизни (10) (11–13).

#### **Другие методы удаления камней мочеточника**

Удалению конкрементов с помощью лапароскопической и открытой операции (см. разд. «Открытое и лапароскопическое удаление камней почек») посвящено мало исследований. Данные операции обычно применяются лишь в особых случаях, поэтому, представленные результаты нельзя использовать для сравнения друг с другом этой методики с ДУВЛ и УРС.

<b>Рекомендации</b>	<b>СР</b>
Чрескожное антеградное удаление камней мочеточника следует выполнять в случаях, когда ДУВЛ не показана или оказалась неэффективной, или когда состояние верхних мочевыводящих путей не позволяет выполнить ретроградное вмешательство	A
Выбор метода лечения следует делать основываясь на размере и локализации камня, наличии доступного оборудования и предпочтениях пациента	A

# Глава 11

---

## Урологические инфекции

### ВВЕДЕНИЕ

Инфекция мочевых путей (ИМП) является одним из наиболее широко распространенных инфекционных заболеваний, требующих значительных финансовых затрат. В США ИМП является причиной более 7 миллионов обращений к врачу в год (1). На долю ИМП приходится более 100000 госпитализаций в год, преимущественно по поводу пиелонефрита (1). У 25% пациентов с установленным в течение 7 и более дней мочевым катетером развивается бактериурия, при этом риск ее развития увеличивается на 5–7% ежедневно (5,6). У 10–12% пациентов, госпитализированных в урологические стационары, развивается нозокомиальная (внутрибольничная) инфекция (ВБИ).

### РАЗВИТИЕ МИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

В настоящее время вызывает опасения развитие микробной резистентности (8). Еще более тревожными являются данные недавно опубликованных сообщений о наличии фекальных бактерий, продуцирующих фермент  $\beta$ -лактамаза (ген  $\beta$ -лактамаза NDM-1), обеспечивающий их резистентность ко всем группам антибиотиков, включая карбопенемы. Особенно опасным является увеличение резистентности к антибиотикам широкого спектра действия, таким как фторхинолоны и цефалоспорины, из-за чрезмерного их использования и параллельного развития ко-резистентности к другим антибиотикам (11). Разумное использование имеющихся в настоящее время антибиотиков является единственным способом задержки развития микробной резистентности (9).

### ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Микроорганизмы могут попадать в мочевые пути гематогенным или лимфогенным путем, однако согласно многочисленным клиническим и экспериментальным данным, ИМП чаще всего возникает при восходящем пути распространения микроорганизмов из уретры, особенно бактерий кишечной группы (*E. coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*). Это является логическим объяснением более высокой частоты ИМП у женщин, чем у мужчин, и повышенного риска инфицирования после катетеризации мочевого пузыря или других инструментальных вмешательств. Гематогенное инфицирование обусловлено относительно редко встречающимися микроорганизмами, такими как *Staphylococcus aureus*, *Candida sp.*, *Salmonella sp.* и *Mycobacterium tuberculosis*, которые первично поражают какой-либо другой орган. Концепция бактериальной вирулентности или патогенности в отношении мочевых путей



предполагает, что не все виды бактерий способны в равной степени вызывать развитие инфекционного процесса. Некоторые штаммы бактерий в пределах одного вида обладают особыми факторами вирулентности, например, различными типами пилей, которые облегчают их проникновение восходящим путем.

### **МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ**

Для диагностики ИМП необходимо определить количество бактерий в исследуемом материале. Как указано в приложении 16.1., клинически значимыми являются следующие показатели бактериурии (количество бактерий):

- >10 КОЕ/мл в средней порции мочи (СПМ) при остром неосложненном цистите у женщин;
- >10 КОЕ/мл в СПМ при остром неосложненном пиелонефрите у женщин;
- >10 КОЕ/мл в СПМ у женщин или >10 КОЕ/мл в СПМ у мужчин, или в моче у женщин, полученной с помощью катетера, при осложненной ИМП.

Обнаружение любого количества бактерий в моче, полученной при надлобковой пункции мочевого пузыря, является клинически значимым. Асимптоматическая бактериурия диагностируется в случае выделения одного и того же штамма бактерий (в большинстве случаев определяют только род бактерий) в 2 образцах, взятых с интервалом >24 ч, а количество бактерий достигает значения >10 КОЕ/мл. В повседневной клинической практике при постановке диагноза необходимо учитывать следующие основные критерии:

- клинические симптомы;
- результаты лабораторных анализов (кровь, моча, секрет предстательной железы);
- доказательства наличия микроорганизмов с помощью бактериального и других методов исследования.

Большинство из этих исследований могут быть проведены в любой лаборатории.

Важно сообщать не только полученные результаты, но и применявшиеся в ходе исследования методы и стандарты. Гистологическое исследование может помочь в диагностике специфического воспаления, наблюдаемого при туберкулезе и актиномикозе, а также при определении тактики лечения.

### **КЛАССИФИКАЦИЯ**

Традиционно ИМП классифицируются на основании клинических симптомов, лабораторных данных и результатов микробиологического исследования. С практической целью они были подразделены на неосложненные и осложненные ИМП, и сепсис. В настоящих клинических рекомендациях представлен краткий обзор предварительной улучшенной классификации ИМП, основанной на:

- анатомическом уровне поражения;
- степени тяжести;
- основных факторах риска;
- микробиологических данных.

Симптомы, проявления и лабораторные данные свидетельствуют об анатомическом уровне поражения и степени тяжести инфекционного процесса.

### **АНАТОМИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ ПОРАЖЕНИЯ**

**322** УРОЛОГИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ

Симптомы, представленные в приложении 16.1, свидетельствуют об уровне поражения:

- уретра — уретрит;
- мочевого пузыря — цистит;
- почки — пиелонефрит;
- кровяное русло — сепсис.

Рис. 11.1 иллюстрирует основные стратегии диагностики и лечения ИВП.

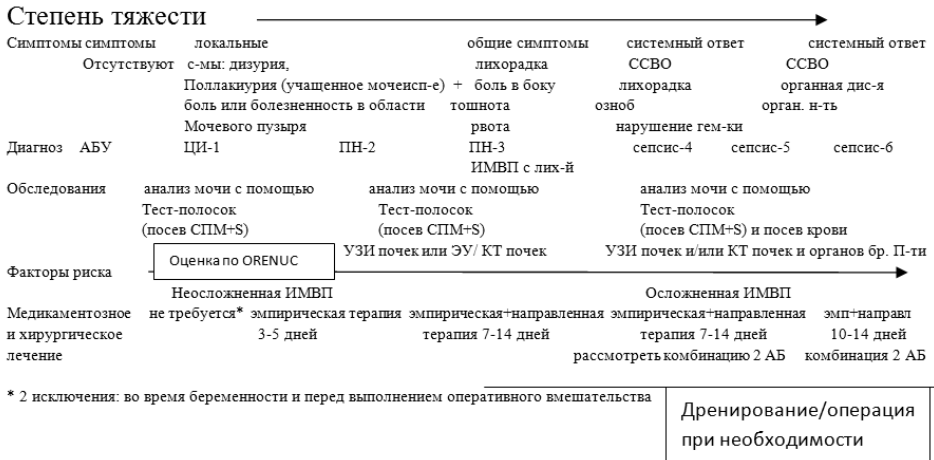


Рис. 11.1. Классификация инфекций мочевыводящих путей, предложенная секцией EAU по инфекционным заболеваниям в урологической практике (ESIU)

**СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ**

Степень тяжести оценивается по шкале от 1 до 6, которая соотносится с риском возникновения летального исхода (табл. 11.1).

Таблица 11.1. Факторы риска (со стороны макроорганизма) при инфекциях мочевыводящих путей

Тип	Категория фактора риска	Примеры факторов риска
O	Не известно/сопутствующие ФР	Здоровая женщина в пременопаузальном периоде
R	ФР рецидивирующей ИМВП, но без риска тяжелого исхода	Половое поведение и использование контрацептивов Недостаток гормонов в постменопаузальном периоде Секреторный тип определенных групп крови Контролируемый сахарный диабет
E	Экстраурогенитальные ФР с более тяжелым исходом	Беременность Мужской пол Плохо контролируемый сахарный диабет Выраженная иммуносупрессия* Болезни соединительной ткани* Недоношенные, новорожденные дети
N	Нефропатия с риском более тяжелого исхода	Выраженная почечная недостаточность* Поликистозная нефропатия
U	Урологические ФР с более тяжелым исходом, которые могут быть устранены во	Обструкция мочеточника (камень, стриктура)

	время лечения	Кратковременно установленный катетер Асимптоматическая бактериурия** Контролируемая нейрогенная дисфункция мочевого пузыря Урологическая операция
С	Наличие постоянного мочевого катетера и неустраняемые урологические ФР с более тяжелым исходом	Длительное лечение с использованием катетера Неустраненная обструкция МВП Плохо контролируемый нейрогенный МП

\*Точно не определены.

\*\*Обычно в комбинации с другими факторами риска (беременность, урологические вмешательства).

Объединяя различные параметры, можно классифицировать ИМП следующим образом (1):

- СУ-1R: *E. coli* (a): простой цистит, но рецидивирующий с чувствительностью к стандартным антибиотикам;
- РN-3U: *K. pneumonia* (b): пиелонефрит тяжелой степени (с высокой температурой и рвотой) с сопутствующими урологическими заболеваниями (камни или обструкция), обусловленный *Klebsiella sp.* со средней степенью антибиотикорезистентности;
- US-5C: *Enterococcus sp.* (a): тяжелый уросепсис у пациентов с постоянным катетером, вызванный антибиотикочувствительным *Enterococcus sp.*

### НЕОСЛОЖНЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ВЗРОСЛЫХ

Острые неосложненные ИМП у взрослых включают в себя эпизоды острого цистита и острого пиелонефрита у практически здоровых людей.

#### Этиология

*E. coli* является возбудителем заболевания в 70–95% случаев, а *Staphylococcus saprophyticus* — в 5–10% случаев. Иногда высеваются другие бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, такие как *Proteus mirabilis* и *Klebsiella sp.* (3) (УД: 2a).

#### ОСТРЫЙ НЕОСЛОЖНЕННЫЙ ЦИСТИТ У НЕБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

##### Диагностика

###### Клиническая диагностика

Диагноз острого неосложненного цистита может быть выставлен с высокой вероятностью на основании имеющихся ирритативных симптомов (дизурия, учащенное мочеиспускание, urgency) и отсутствия отделяемого из влагалища или раздражения слизистой у женщин, не имеющих других факторов риска осложненных ИМП (4) (УД: 2a; СР: В).

###### Лабораторная диагностика

- Анализ мочи с использованием тест-полосок — альтернатива общему анализу мочи, который используется для постановки диагноза острого неосложненного цистита (5,6) (УД: 2a; СР: В).
- Посев мочи рекомендован в следующих случаях: при подозрении на острый пиелонефрит; симптомах, которые не купируются или рецидивируют в течение 2–4 недель после окончания лечения; у женщин с атипичными симптомами (7,8) (УД: 4; СР: В).
- Бактериурия >10 КОЕ/мл служит микробиологическим подтверждением диагноза у женщин с симптомами острого неосложненного цистита (9) (УД: 3; СР: В).

**ТЕРАПИЯ**

Антибактериальная терапия при остром цистите представлена в табл. 11.2.

**НАБЛЮДЕНИЕ**

- Рутинное выполнение общего анализа мочи или посева мочи у пациентов без симптомов заболевания после проведенного курса лечения не показано (17) (УД: 2b, СР: В).
- У женщин при сохранении симптомов к концу лечения, а также при их разрешении, а затем рецидивировании в течение 2 недель, необходимо выполнить посев мочи с определением чувствительности возбудителей к антибиотикам (УД: 4, СР: В).
- Необходимо провести повторный курс лечения с использованием другого антибактериального препарата в течение 7 дней (УД: 4, СР: С).

Таблица 11.2. Рекомендованная антибактериальная терапия при остром неосложненном цистите у практически здоровых женщин в пременопаузальном периоде

Антибиотики	Ежедневная доза	Продолжительность терапии
Фосфомицина трометамол*	3 г однократно	1 день
Нитрофурантоин микрокристаллический	100 мг 2 раза в день	5–7 дней
Альтернативные препараты		
Ципрофлоксацин	250 мг 2 раза в день	3 дня
Левифлоксацин	250 мг 2 раза в день	3 дня
Норфлоксацин	400 мг 2 раза в день	3 дня
Офлоксацин	200 мг 2 раза в день	3 дня
Цефподоксима проксетил	100 мг 2 раза в день	3 дня
Если известен показатель локальной резистентности (резистентность <i>E. coli</i> <20 ).		
Триметоприм — сульфаметоксазол	160/800 мг 2 раза в день	3 дня
Триметоприм	200 мг 2 раза в день	5 дней

\*Доступен не во всех странах

**ОСТРЫЙ НЕОСЛОЖНЕННЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ У НЕБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ****ДИАГНОСТИКА****Клиническая диагностика**

Острый пиелонефрит может быть заподозрен при наличии боли в боку, тошноты, рвоты, повышения температуры тела >38 °С или болезненности при пальпации в области реберно-позвоночного угла; может протекать без симптомов цистита (18).

**Лабораторная диагностика**

- Для рутинной диагностики рекомендуется проведение общего анализа мочи с определением лейкоцитов, эритроцитов и нитритов (19) (УД: 4, СР: С).
- При определении количества колоний возбудителя >10 КОЕ/мл бактериурия считается клинически значимой (20) (УД: 2b, СР: С).

**Инструментальная диагностика**

- Для исключения обструкции мочевых путей или мочекаменной болезни необходимо выполнить оценку верхних МП с помощью УЗИ (УД: 4, СР: С).
- При сохранении у пациента лихорадки через 72 часа от начала лечения

необходимо выполнить дополнительные исследования, такие как спиральная компьютерная томография без контрастного усиления, экскреторная урография или сканирование с димеркаптоянтарной кислотой (СДМК) (УД: 4, СР: С).

### ТЕРАПИЯ

- При остром неосложненном пиелонефрите легкой и средней степени тяжести достаточно назначения пероральной терапии в течение 10–14 дней (УД: 1b, СР: В) (табл. 11.3.).
- Пациентам с острым пиелонефритом тяжелой степени необходимо назначить начальную терапию одним из приведенных парентеральных антибиотиков (табл. 11.4):
  - парентеральные фторхинолоны пациентам, у которых показатель резистентности *E. Coli* к данным препаратам составляет <10% (УД: 1b, СР: В);
  - цефалоспорины III поколения пациентам, у которых показатель резистентности БЛРС-продуцирующих штаммов *E. Coli* к данным препаратам составляет <10% (УД: 1b, СР: В);
  - аминопенициллины + ингибиторы β-лактамаз при известной чувствительности к ним грамположительных микроорганизмов (УД: 4, СР: В);
  - аминогликозиды или карбапенемы пациентам, у которых показатель резистентности *E. Coli* к фторхинолонам и/или БЛРС-продуцирующим штаммов *E. Coli* к данным препаратам составляет >10% (УД: 1b, СР: В).

Таблица 11.3. Рекомендованная начальная эмпирическая антибактериальная терапия при остром неосложненном пиелонефрите легкой и средней степени тяжести

Антибиотики	Ежедневная доза	Продолжительность терапии	Литература
Ципрофлоксацин <sup>1</sup>	500–750 мг 2 раза в день	7–10 дней	(21)
Левифлоксацин <sup>1</sup>	250–500 мг 1 раз в день	7–10 дней	(27)
Левифлоксацин	750 мг 1 раз в день	5 дней	(22,23)
<b>Альтернативные препараты (эквивалентны фторхинолонам клинически, но не микробиологически)</b>			
Цефподоксима проксетил	200 мг 2 раза в день	10 дней	(25)
Цефтибутен	400 мг 1 раз в день	10 дней	(24)
<b>Только при известной чувствительности микроорганизма (не для начальной эмпирической терапии)</b>			
Триметоприм-сульфаметоксазол	160/800 мг 2 раза в день	14 дней	(21)
Ко-амоксиклав <sup>2,3</sup>	0,5/0,125 гр 3 раза в день	14 дней	

1 — изучается применение более низкой дозы, эксперты рекомендуют прием более высокой дозы.

2 — не исследовался в качестве монотерапии острого неосложненного пиелонефрита.

3 — главным образом для грамположительных микроорганизмов.

Таблица 11.4. Первоначальная парентеральная терапия при тяжелой степени\*

Антибиотики	Ежедневная доза	Литература
Ципрофлоксацин	400 мг 2 раза в день	(21)
Левифлоксацин <sup>1</sup>	250–500 мг 1 раз в день	(27)
Левифлоксацин	750 мг 1 раз в день	(22)
<b>Альтернативные препараты:</b>		

Цефотаксим <sup>с</sup>	2 гр 3 раза в день	
Цефтриаксон <sup>1,4</sup>	1–2 гр 1 раз в день	(28)
Цефтазидим <sup>с</sup>	1–2 гр 3 раза в день	(29)
Цефепим <sup>1,4</sup>	1–2 гр 2 раза в день	(30)
Ко-амоксиклав <sup>2,3</sup>	1,5 гр 3 раза в день	
Пиперациллин/тазобактам <sup>1,4</sup>	2,5–4,5 гр 3 раза в день	(31)
Гентамицин <sup>с</sup>	5 мг/кг 1 раз в день	
Амикацин <sup>с</sup>	15 мг/кг 1 раз в день	
Эртапенем <sup>4</sup>	1 гр 1 раз в день	(28)
Имипенем/циластатин <sup>4</sup>	0,5/0,5 гр 3 раза в день	(31)
Меропенем <sup>4</sup>	1 гр 3 раза в день	(29)
Дорипенем <sup>4</sup>	0,5 гр 3 раза в день	(32)

\* После улучшения пациент может быть переведен на пероральный прием одного из вышеперечисленных антибиотиков (если он активен в отношении возбудителя) для завершения 1–2 недельного курса лечения. Указана только ежедневная доза и нет продолжительности терапии.

1 — изучается применение более низкой дозы, эксперты рекомендуют прием более высокой дозы.

2 — не исследовался в качестве монотерапии острого неосложненного пиелонефрита.

3 — главным образом для грамположительных микроорганизмов.

4 — одинаковый режим терапии для острого неосложненного пиелонефрита и осложненной ИМВП (стратификация не всегда возможна).

- Необходима госпитализация в стационар при невозможности устранения факторов, осложняющих течение заболевания, доступными диагностическими методами и/или у пациента определяются клинические признаки и симптомы сепсиса (УД: 4; СР: В).

Алгоритм ведения пациентов с острым пиелонефритом представлен на рис. 11.2.

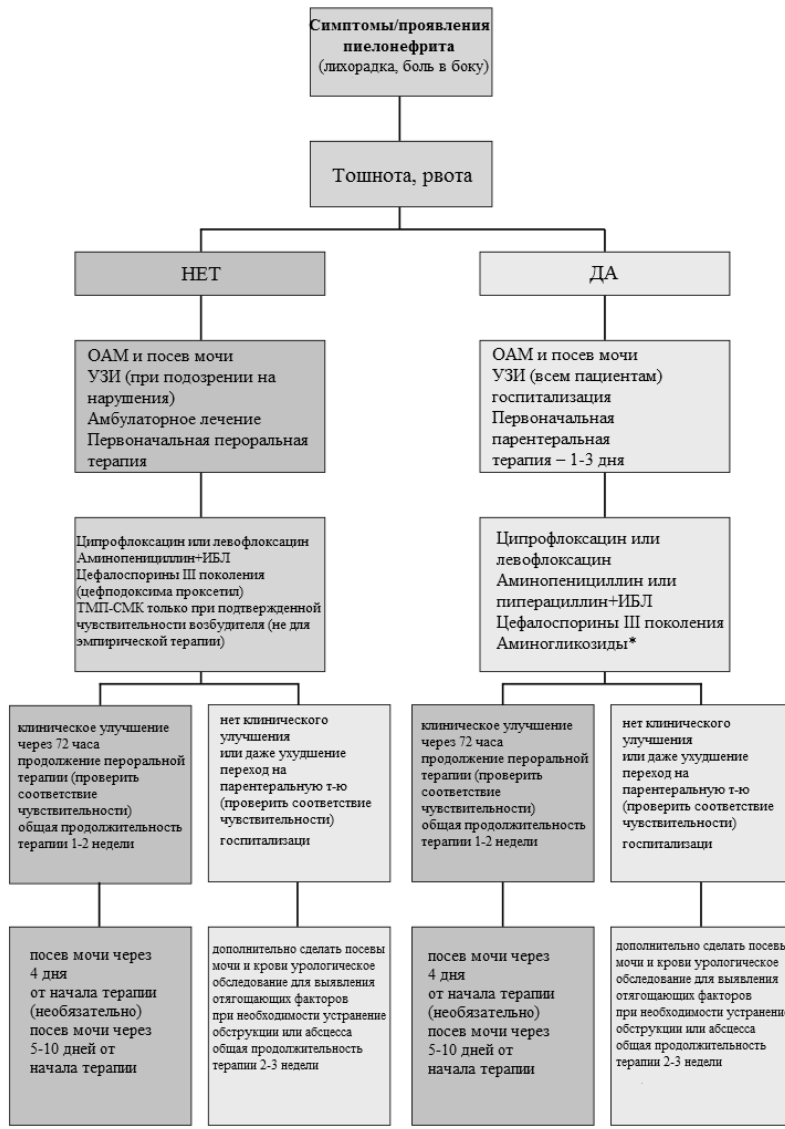


Рис. 11.2. Ведение пациентов с острым пиелонефритом. ИБЛ — ингибиторы  $\beta$ -лактамаз. ТМП-СМК — триметоприм-сульфаметоксазол

## РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ (НЕОСЛОЖНЕННАЯ) ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН

### ДИАГНОСТИКА

- Рецидивирующие ИМП — распространенное заболевание среди молодых здоровых женщин. Для диагностики рецидивирующих ИМП необходимо выполнение посева мочи (УД: 4, СР: А).
- Не рекомендуется обязательное выполнение экскреторной урографии, цистографии и цистоскопии для определения рецидивирующих ИМП у женщин (34) (УД: 1b, СР: B).

**Профилактика**

Пациентам могут быть рекомендованы различные терапевтические режимы.

**Антибактериальная профилактика**

- До начала профилактической антибиотикотерапии необходимо подтвердить эрадикацию предыдущей ИМП отрицательным результатом посева мочи через 1–2 недели после лечения (УД: 4, СР: А).
- Постоянная или посткоитальная антибактериальная профилактика должна применяться у женщин с рецидивирующим неосложненным циститом, у которых другие методы неэффективны (табл. 11.5 и 11.6) (35) (УД: 1а, СР: А).

Таблица 11.5. Режимы постоянной антибактериальной профилактики у женщин с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей

Режимы	Ожидаемое число ИМВП в год
Фосфомицин 3 гр каждые 10 дней	0,14
ТМП-СМК* 40/200 мг 1 раз в день	0–0,2
ТМП-СМК 40/200 мг 3 раза в неделю	0,1
Триметоприм 100 мг 1 раз в день	0–1,5**
Нитрофурантоин 50 мг 1 раз в день	0–0,6
Нитрофурантоин 100 мг 1 раз в день	0–0,7
Цефаклор 250 мг 1 раз в день	0,0
Цефалексин 125 мг 1 раз в день	0,1
Цефалексин 250 мг 1 раз в день	0,2
Норфлоксацин 200 мг 1 раз в день	0,0
Ципрофлоксацин 125 мг 1 раз в день	0,0

\*ТМП-СМК — триметоприм-сульфометоксазол.

\*\*Наблюдается высокая частота рецидивов при использовании триметоприма, что связано с развитием резистентности к препарату.

Таблица 11.6. Режимы посткоитальной антибиотикопрофилактики у женщин с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей

Режимы	Ожидаемое число ИМВП в год
ТМП-СМК* 40/200 мг	0,30
ТМП-СМК 80/400 мг	0,00
Нитрофурантоин 50 или 100 мг	0,10
Цефалексин 250 мг	0,03
Ципрофлоксацин 125 мг	0,00
Норфлоксацин 200 мг	0,00
Офлоксацин 100 мг	0,06

\*ТМП-СМК — триметоприм-сульфометоксазол

**Иммунологическая профилактика**

- ОМ-89 (Уро-Ваксом) может быть рекомендован для иммунопрофилактики у женщин с рецидивирующими неосложненными ИМП (37,38) (УД: 1а, СР: В).
- В небольших исследованиях II фазы была показана эффективность препаратов СтрoВак и СолкоУровак при назначении бустерного цикла этих же препаратов (УД: 1а, СР: С). Невозможно дать рекомендаций по приему других иммунотерапевтических препаратов, таких как Уростим и Урвакол.

**Профилактика пробиотиками**

- Целесообразно применение интравагинальных пробиотиков, которые содержат *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14, 1 или 3 раза в неделю для профилактики рецидивирующих ИМП (УД: 4, СР: С).
- Ежедневное применение пероральных препаратов, содержащих штаммы GR-1 и RC-14, препятствует развитию бактериального вагиноза, который увеличивает риск развития ИМП (39) (УД: 1b, СР: С).



**Профилактика с использованием клюквы**

- Прием клюквы (*Vaccinium macrocarpon*) эффективен для снижения количества инфекций нижних МП у женщин (40,41) (УД: 1b, СР: С).
- В повседневной практике рекомендуется ежедневное употребление клюквы в количестве 36 мг/сут проантоцианидина А (в пересчете на активное вещество) (УД: 1b, СР: С).

**Инфекция мочевых путей у беременных женщин**

У большинства женщин асимптоматическая бактериурия выявляется еще до беременности; у 20–40% женщин асимптоматическая бактериурия переходит в пиелонефрит во время беременности.

**Диагностика инфекции мочевых путей у беременных женщин**

При цистите рекомендуется проводить физикальный осмотр, общий анализ мочи и посев мочи. При подозрении на пиелонефрит необходимо выполнение УЗИ почек

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ БАКТЕРИУРИИ**

- У беременных женщин асимптоматическая бактериурия считается клинически значимой, если в 2 последовательных образцах мочи, собранных во время самостоятельного мочеиспускания, обнаруживается одинаковый возбудитель в количестве более 10 КОЕ/мл; или в одном образце мочи, полученном с помощью катетера, количество уропатогена >10 КОЕ/мл (17) (УД: 2a, СР: А).
- У беременных женщин с симптомами ИМП бактериурия считается клинически значимой при выявлении возбудителя в моче, собранной при самостоятельном мочеиспускании или с помощью катетера, >10 КОЕ/мл (УД: 4, СР: В).

**Скрининг**

Во время I триместра беременности необходимо проводить скрининг на бактериурию (42) (УД: 1a, СР: А).

**ЛЕЧЕНИЕ АСИМПТОМАТИЧЕСКОЙ БАКТЕРИУРИИ И ОСТРОГО ЦИСТИТА (ТАБЛ. 11.7)**

Таблица 11.7. Режимы терапии асимптоматической бактериурии и цистита во время беременности

Антибиотики	Продолжительность терапии	Комментарии
Фосфомицин 3гр	Однократно Каждые 8 ч, 3–5 дней	Повышенная резистентность
Ко-амоксциллин/клавулат	500 мг каждые 12 ч, 3–5 дней	
Цефалексин (Кефлекс) 500 мг	Каждые 8 ч, 3–5 дней	Повышенная резистентность
Триметоприм	Каждые 12 ч, 3–5 дней	Противопоказан в I триместре беременности

**НАБЛЮДЕНИЕ**

Через 1–2 недели после проведения лечения беременных женщин с асимптоматической бактериурией и симптомами ИМП необходимо провести посев мочи (УД: 4, СР: А).

**ПРОФИЛАКТИКА**

Для снижения риска развития ИМП беременным женщинам с частыми эпизодами мочевой инфекции в анамнезе следует проводить посткоитальную

профилактику (44) (УД: 2b, СР: В).

### ЛЕЧЕНИЕ ПИЕЛОНЕФРИТА (ТАБЛ. 11.8)

Таблица 11.8. Режимы терапии пиелонефрита при беременности

Антибиотики	Дозировка
Цефтриаксон	1–2 г в/в или в/м каждые 24 ч
Цефепим	1 г в/в каждые 12 ч
Имипенем-циластатин	500 мг в/в каждые 6 ч
Ампициллин	2 г в/в каждые 6 ч
Гентамицин	3–5 мг/кг/сут в/в в 3 отдельных дозы

### ОСЛОЖНЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Во-избегании риска облучения плода предпочтительно использование УЗИ или МРТ для выявления отягощающих факторов со стороны МП (УД: 4; СР: В). Лечение проводится согласно общим принципам, представленным в разд. «Осложненная инфекция мочевых путей, обусловленная урологическими нарушениями».

### ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

#### ФАКТОРЫ РИСКА

- У пожилых женщин, проживающих в домах престарелых, наиболее важными факторами риска развития ИМП являются катетеризация мочевого пузыря и функциональные нарушения МП (47) (УД: 2a).
- Атрофический вагинит (47) (УД: 2a).
- Недержание мочи, цистоцеле, наличие остаточной мочи после мочеиспускания (47) (УД: 2a).
- ИМП в пременопаузальном периоде (47) (УД: 2a).
- При наличии групп крови, не содержащих групповые антигены (47) (УД: 2a).

#### ДИАГНОСТИКА

- Сбор анамнеза, физикальное обследование, общий анализ мочи, в том числе посев мочи (УД: 4, СР: В).
- Симптомы со стороны мочеполовой системы не всегда связаны с ИМП и не во всех случаях являются показаниями для проведения антибактериальной терапии (48) (УД: 1b, СР: В).

#### ЛЕЧЕНИЕ

- Лечение при остром цистите у женщин в постменопаузальном периоде сходно с таковым в пременопаузальном периоде, однако терапия короткими курсами у данной категории женщин не так хорошо изучена, как у женщин в пременопаузальном периоде (49) (УД: 1b, СР: С).
- Лечение пиелонефрита у женщин в постменопаузальном периоде сходно с таковым у женщин в пременопаузальном периоде (УД: 4, СР: С).
- Асимптоматическая бактериурия у пожилых женщин не требует проведения антибиотикотерапии (17) (УД: 2b, СР: А).
- Оптимальные антимикробные препараты, дозы и продолжительность лечения у пожилых женщин сходны с теми, которые рекомендуются при лечении более молодых женщин в постменопаузальном периоде (УД: 4, СР: С).
- Эстрогены (особенно интравагинально) могут быть назначены для профилактики ИМП, но результаты противоречивы (50) (УД: 1b, СР: С).

- Альтернативные методы, такие как назначение клюквы и пробиотиков, содержащих лактобактерии, оказывают положительный эффект, однако они не достаточно эффективны для профилактики рецидивирующих ИМП (51) (УД: 1b, СР: С).
- Проведение антимикробной профилактики может быть рекомендовано у женщин в пременопаузальном периоде при условии, что исключены отягощающие факторы, такие как обструкция МП и нейрогенный мочевого пузыря (УД: 4, СР: С).

### **ОСТРАЯ НЕОСЛОЖНЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН**

Лишь небольшое количество мужчин в возрасте 15–50 лет страдают острой неосложненной ИМП (52). Такие пациенты должны получать антибиотикотерапию как минимум в течение 7 дней (УД: 4, СР: В).

### **ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

- У большинства мужчин с ИМП, сопровождающейся лихорадкой, обнаруживается сопутствующая инфекция ПЖ, о чем свидетельствует транзитное увеличение уровня ПСА в сыворотке крови и объема ПЖ (53) (УД: 2a).
- У подростков и мужчин с ИМП, сопровождающимися лихорадкой, пиелонефритом, рецидивирующей инфекцией или при подозрении на наличие отягощающих факторов необходимо выполнить урологическое обследование (УД: 2a, СР: В).
- Минимальная рекомендованная продолжительность лечения составляет 2 недели, предпочтение отдается фторхинолонам, учитывая частое вовлечение в патологический процесс ПЖ (54) (УД: 2a, СР: В).

### **АСИМПТОМАТИЧЕСКАЯ БАКТЕРИУРИЯ**

#### **ДИАГНОСТИКА**

- У женщин количество м/о  $>10$  КОЕ/мл в СПМ является диагностическим критерием бактериурии (17) (УД: 2b, СР: В).
- У мужчин количество м/о  $>10$  КОЕ/мл в СПМ является диагностическим критерием бактериурии (55) (УД: 2a, СР: В).
- При сборе мочи в наружный кондомный катетер у мужчин количество м/о  $>10$  КОЕ/мл является соответствующим количественным диагностическим критерием бактериурии (56) (УД: 2a, СР: В).
- У пациентов с постоянным уретральным катетером количество м/о  $>10$  КОЕ/мл является диагностическим критерием бактериурии (17) (УД: 2b, СР: В).
- При сборе мочи с помощью катетера бактериурия констатируется при количестве м/о  $>100$  КОЕ/мл (17) (УД: 2a, СР: В)/
- Пиурия у пациентов с бактериурией, протекающей бессимптомно, не должна быть рассмотрена как симптоматическая инфекция или как показание к антибактериальной терапии (17) (УД: 2b, СР: В).

#### **СКРИНИНГ**

- Рекомендуется проводить скрининг и лечение асимптоматической бактериурии:
  - у беременных женщин (42) (УД: 1a, СР: А);
  - перед инвазивными вмешательствами на органах мочеполовой системы, учитывая риск развития кровотечения из слизистой оболочки (17) (УД: 1b, СР: А).

**332** УРОЛОГИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ

- Не рекомендуется проводить скрининг и лечение асимптоматической бактериурии у пациентов после трансплантации почки, если с момента трансплантации прошло более 6 месяцев (УД: 2b, СР: В).

### ОСЛОЖНЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ УРОЛОГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

#### ВВЕДЕНИЕ

Осложненная ИМП — инфекция, возникающая при наличии структурных или функциональных нарушений мочеполовой системы, сопутствующих заболеваний, которые снижают защитные силы организма, повышая риск развития инфекции или неэффективности лечения. Среди микроорганизмов, вызывающих патологический процесс преобладают бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, наиболее часто встречается *E. Coli*. Однако неферментирующие (*Pseudomonas aeruginosa*) и грамположительные кокки (стафилококки и энтерококки) могут играть важную роль в развитии заболевания в зависимости от основного состояния. При проведении лечения ставятся 3 задачи: устранение урологических нарушений, проведение антимикробной терапии и при необходимости поддерживающей терапии.

- Рекомендуется назначение фторхинолонов (выведение в основном через почки), ингибиторов β-лактамаз, цефалоспоринов II или III поколений, а при проведении парентеральной терапии альтернативными препаратами являются аминогликозиды (УД: 1b, СР: В).
- Продолжительность терапии составляет 7–14 дней, в некоторых случаях может быть продлена до 21 дня (УД: 1b, СР: А).
- Посев мочи необходимо выполнить через 5–9 дней после окончания терапии, а затем через 4–6 недель (СР: В).

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Существует 2 основных критерия для определения осложненной ИМП: положительный результат посева мочи и 1 или несколько факторов, представленных ниже:

- наличие постоянного катетера, стента, нефростомы или периодическая катетеризация мочевого пузыря;
- объем остаточной мочи более 100 мл;
- обструктивная уропатия любой этиологии, например, обструкция шейки мочевого пузыря (включая нейрогенный мочевой пузырь), камни и опухоли;
- пузырно-мочеточниковый рефлюкс или другие функциональные нарушения;
- реконструктивные операции на МП, такие как цистопластика с использованием подвздошной кишки;
- химические или лучевые поражения уроэпителия;
- пери- или послеоперационные ИМП;
- почечная недостаточность или трансплантация почек, сахарный диабет и иммунодефициты.

В отношении прогноза и согласно клиническим исследованиям необходимо разделять всех пациентов с осложненными ИМП, обусловленными урологическими нарушениями, как минимум на 2 группы (4): пациенты, у которых отягощающие факторы можно устранить соответствующим лечением, например, удаление камней и постоянного катетера; пациенты, у которых

отягощающие факторы не могут быть устранены или устраняются неполностью в результате проведенного лечения, например необходимость в постоянном катетере, остаточные камни после лечения или нейрогенный мочевой пузырь.

### **Клиническая картина**

Клиническая картина может варьировать от острого обструктивного пиелонефрита тяжелой степени с угрозой развития уросепсиса до послеоперационных катетер-ассоциированных ИМП, которые могут разрешаться спонтанно после удаления катетера. Достаточно часто у пациентов с осложненными ИМП кроме урологических нарушений присутствуют сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет и почечная недостаточность, которые могут быть связаны с урологическими нарушениями (5).

### **Посев мочи (микробиологическое исследование)**

У женщин или мужчин с осложненной ИМП клинически значимым показателем бактериурии считается количество бактерий в СПМ  $>10$  КОЕ/мл и  $>10$  КОЕ/мл соответственно (1,2). При исследовании образца мочи, взятого с помощью катетера, показателем значимой бактериурии считается  $>10$  КОЕ/мл. Пиурией считается обнаружение  $>10$  лейкоцитов в поле зрения при микроскопии с высоким разрешением ( $\times 400$ ) с использованием ресуспендированного осадка центрифугированной мочи или  $>10$  лейкоцитов в 1 мкл нецентрифугированной мочи.

### **Микробиология**

#### **Спектр возбудителей и резистентность к антибиотикам**

*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia sp.* и *enterococci* — наиболее распространенные штаммы, выделяемые при посеве мочи. Спектр микроорганизмов может варьировать и различаться в разных больницах.

#### **Осложненная инфекция мочевых путей у пациентов с мочекаменной болезнью**

У таких пациентов чаще выделяются *Proteus* и *Pseudomonas sp.* (9). Среди уреазопродуцирующих микроорганизмов преобладают *Proteus*, *Providencia*, *Morganella sp.* и *Corynebacterium urealyticum*, однако *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia sp.* и стафилококки также в некоторой степени вырабатывают уреазу. У пациентов с коралловидными камнями в 88% случаев на момент постановки диагноза есть ИМП, из них в 82% возбудителями являются уреазопродуцирующие микроорганизмы (10).

#### **Катетер-ассоциированная осложненная инфекция мочевых путей**

Спектр возбудителей катетер-ассоциированной ИМП аналогичен тому, который встречается при других осложненных ИМП (16). Следует помнить о возможности образования биопленок. Антимикробная терапия может быть эффективна только на ранних стадиях развития инфекции (15).

### **Лечение**

#### **Выбор антибактериальных препаратов**

Для выбора эмпирической терапии клинически выраженной осложненной ИМП необходимо знать спектр возможных возбудителей, данные по

антибиотикорезистентности, провести оценку степени тяжести основных урологических нарушений (включая оценку функции почек). При выборе эмпирической терапии следует учитывать возможное развитие бактериемии. Образец мочи для культурального исследования должен быть получен до начала антибактериальной терапии, выбор антибиотика необходимо пересмотреть сразу после получения результатов посева (7). Эмпирическая терапия у пациентов с тяжелой ИМП должна включать в себя внутривенное введение антибиотика, активного в отношении синегнойной палочки из-за повышенного риска развития уросепсиса (19). В качестве эмпирической терапии широко используется комбинация аминогликозида с ингибитором  $\beta$ -лактамаз или фторхинолоны. Режимы антимикробной терапии представлены ниже и в приложении 16.2 (Рекомендации по антимикробной терапии в урологии).

#### **Режимы эмпирической антибактериальной терапии**

- Антибиотики, рекомендуемые для стартовой эмпирической терапии.
  - ◇ Фторхинолоны.
  - ◇ Ингибиторзащищенные аминопенициллины.
  - ◇ Цефалоспорины II или IIIa поколения.
  - ◇ Аминогликозиды.
- Антибиотики, рекомендуемые для эмпирической терапии при неэффективности стартовой терапии или при инфекции тяжелой степени.
  - ◇ Фторхинолоны (если не использовались для стартовой терапии).
  - ◇ Ингибиторзащищенный уреидопенициллин (пиперациллин).
  - ◇ Цефалоспорины IIIb группы.
  - ◇ Карбапенемы.
  - ◇ Комбинированная терапия:
    - аминогликозид+ингибитор  $\beta$ -лактамаз;
    - аминогликозид+фторхинолон.
- Антибиотики, не рекомендуемые для эмпирической терапии.
  - ◇ Аминопенициллины (амоксциллин, ампициллин).
  - ◇ Триметоприм-сульфаметоксазол (только при доказанной чувствительности к нему возбудителя).
  - ◇ Фосфомицина трометамол.

#### **Продолжительность антибактериальной терапии**

Обычно рекомендуемая продолжительность терапии составляет 7–14 дней. Иногда, в зависимости от конкретной клинической ситуации длительность терапии необходимо увеличить до 21 дня (2).

#### **Осложненная инфекция мочевых путей, связанная с мочевыми камнями**

В случае сохранения очага инфекции или камня рост последнего будет продолжаться. Эрадикация возбудителя позволяет прекратить рост камней (20). При невозможности полного удаления камней следует рассмотреть вопрос о проведении длительной антимикробной терапии (21).

#### **Осложненная инфекция мочевых путей, ассоциированная с постоянными мочевыми катетерами**

В настоящее время не подтверждена необходимость лечения асимптоматической бактериурии при длительной катетеризации, потому что терапия будет способствовать формированию антибиотикорезистентных штаммов (22,23). Клинически выраженную осложненную ИМП, связанную с

наличием постоянного катетера, следует по возможности лечить препаратом с узким спектром действия. Курс терапии — 7 дней.

### **ОСЛОЖНЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ СПИННОГО МОЗГА**

В случае персистенции ИМП и подозрении на задержку мочи проводят полное уродинамическое обследование для оценки функции мочевого пузыря. Приоритетная задача — обеспечить адекватное дренирование мочевого пузыря для защиты МП. Асимптоматическая бактериурия у данной группы пациентов не требует лечения. Длительность терапии составляет 7–10 дней.

### **НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ**

До и после проведения антибиотикотерапии следует проводить культуральное исследование мочи с целью выделения возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам.

## **СЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В УРОЛОГИИ (УРОСЕПСИС)**

### **ВВЕДЕНИЕ**

Синдром системного воспалительного ответа, известный как ССВО (лихорадка или гипотермия, лейкоцитоз или лейкопения, тахикардия, тахипноэ), считается первым этапом в развитии каскада полиорганной недостаточности. Лечение уросепсиса представляет собой сочетание адекватных мероприятий по обеспечению жизнедеятельности, своевременной и соответствующей антибиотикотерапии, дополнительной терапии (введение симпатомиметиков, гидрокортизона, контроль уровня глюкозы крови) и оптимального режима лечения нарушений со стороны МП (УД: 1а, СР: А). Уросепсис может быть следствием как внебольничных, так и нозокомиальных инфекций.

Диагноз сепсиса выставляется в том случае, когда клинические признаки инфекции сопровождаются признаками системного воспаления (лихорадка или гипотермия, тахикардия, тахипноэ, лейкоцитоз или лейкопения). Тяжелый сепсис характеризуется наличием симптомов полиорганной дисфункции, а септический шок — наличием стойкой гипотензии и тканевой гипоксии. Сепсис чаще развивается у мужчин, чем у женщин (3). К пациентам, более склонным к развитию уросепсиса, относятся: пожилые люди; больные сахарным диабетом; пациенты с иммуносупрессией, например пациенты после трансплантации; получающие противоопухолевые химиопрепараты или кортикостероиды, пациенты со СПИДом. Развитие уросепсиса зависит от местных факторов, таких как наличие конкрементов в МП, обструкция МП на любом уровне, врожденные уropатии, нейрогенный мочевой пузырь или эндоскопические манипуляции.

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СЕПСИСА В УРОЛОГИИ**

Клиническая диагностика ИМП основана на выявлении симптомов, результатах физикального обследования, УЗИ и рентгенологического исследования, лабораторных показателях, таких как бактериурия и лейкоцитурия. В настоящее время используются следующие определения (табл. 11.9).

Таблица 11.9. Клинические критерии диагностики сепсиса и септического шока

<b>Состояние</b>	<b>Определение</b>
------------------	--------------------

Состояние	Определение
Инфекция	Наличие микроорганизмов в стерильных в норме полостях, которое обычно, но не всегда, сопровождается воспалительным ответом организма
Бактериемия	Наличие бактерий в крови, подтвержденное культуральным исследованием. Может быть транзиторным состоянием
Синдром системного воспалительного ответа (ССВО)	Ответ организма на ряд клинических поражений, обусловленных инфекционным процессом, таким как сепсис, или неинфекционной этиологии (например, ожоги, панкреатит). Системный ответ проявляется наличием 2 или более показателей: Температура тела $>38$ °C или $<36$ °C ЧСС $>90$ ударов в минуту ЧД $>20$ в минуту или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт.ст. ( $<4,3$ кПа) Количество лейкоцитов $>12,000$ клеток/ $\text{мм}^3$ или $< 4,000$ клеток/ $\text{мм}^3$ или $>10$ незрелых форм
Сепсис	Активация воспалительного процесса, обусловленного инфекцией.
Гипотензия	Систолическое АД $<90$ мм рт.ст. или снижение более 40 мм рт.ст. по сравнению с исходным уровнем при отсутствии других причин гипотензии
Тяжелый сепсис	Сепсис, сопровождающийся полиорганной дисфункцией, гипоперфузией тканей или гипотензией. Гипоперфузия и нарушение перфузии могут включать в себя (но не ограничиваться) лактоацидоз, олигурию или острое нарушение психического состояния
Септический шок	Сепсис с гипотензией, несмотря на адекватную инфузионную терапию, наряду с нарушениями перфузии, которые могут включать в себя (но не ограничиваться) лактоацидоз, олигурию или острое нарушение психического состояния. У пациентов, получающих инотропные или сосудосуживающие препараты, гипотензия может отсутствовать на момент выявления нарушений перфузии
Рефрактерный септический шок	Септический шок, продолжающийся более 1 ч, при котором отсутствует ответ на инфузионную и лекарственную терапию.

### ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Установлено, что для развития уросепсиса возбудитель инфекции должен проникнуть в системный кровоток. Риск развития бактериемии увеличивается при тяжелых ИМП, таких как пиелонефрит и острый бактериальный простатит, и усугубляется наличием обструкции МП. *E. Coli* остается самым распространенным возбудителем уросепсиса. Частота летальных исходов у пациентов с уросепсисом составляет 20–40%.

### ЦИТОКИНЫ КАК МАРКЕРЫ ОТВЕТА НА СЕПТИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Цитокины участвуют в патогенезе сепсиса. При тяжелом сепсисе нарушается сложное равновесие между про- и противовоспалительными цитокинами. Фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и IL-8 — цитокины, участвующие в развитии сепсиса. Генетическая предрасположенность является вероятным объяснением развития сепсиса у некоторых пациентов.

### ПРОКАЛЬЦИТОНИН — ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР СЕПСИСА

В норме у здоровых людей прокальцитонин в крови не определяется. При тяжелых генерализованных инфекциях (бактериальных, паразитарных, грибковых) с системными проявлениями уровень прокальцитонина может достигать значения  $>100$  нг/мл. Напротив, при тяжелых вирусных инфекциях или воспалительных реакциях неинфекционной природы уровень прокальцитонина не повышен или умеренно увеличен. Прокальцитонин может использоваться для дифференциальной диагностики между инфекционными и неинфекционными причинами тяжелых воспалительных реакций (7,8).



**Профилактика**

Лечение уросепсиса представляет собой сочетание устранения причины (обструкции МП) заболевания с проведением адекватных мероприятий по обеспечению жизнедеятельности и соответствующей антибиотикотерапии (2). В такой ситуации для наилучшего ведения пациентов рекомендуется сотрудничество урологов с реаниматологами и врачами-инфекционистами.

**Профилактические мероприятия с доказанной или вероятной эффективностью**

Наиболее эффективные методы профилактики нозокомиального уросепсиса аналогичны таковым для других нозокомиальных инфекций:

- изоляция всех пациентов, инфицированных полирезистентными штаммами микроорганизмов, для предотвращения перекрестного инфицирования;
- рациональное использование антибиотиков для профилактики и лечения установленных инфекций;
- сокращение длительности госпитализации;
- раннее удаление постоянного уретрального катетера;
- использование закрытой дренажной системы;
- использование минимально инвазивных методов для устранения обструкции МП до момента стабилизации состояния пациента;
- ежедневное выполнение простых правил асептики.

**Периоперационная антимикробная профилактика**

Принципы периоперационной антимикробной профилактики представлены ниже в разд. «Периоперационная антибактериальная профилактика в урологии». Необходимо учитывать возможные побочные эффекты антибиотиков перед назначением их с профилактической целью.

**Профилактические мероприятия, эффект которых является предметом дискуссий**

- Инстилляции антибиотиков или антисептиков через катетеры и дренажи.
- Использование мочевого катетеров, покрытых антибактериальными веществами или соединениями серебра.

**Неэффективные или неоправданные мероприятия**

- Постоянные или периодические промывания мочевого пузыря с использованием антибиотиков или уроантисептиков.
- Рутинное применение антибиотиков у катетеризированных пациентов.

**Лечение****Клинический алгоритм лечения уросепсиса**

Алгоритм лечения уросепсиса представлен на рис. 11.3, табл. 11.10 и 11.11.

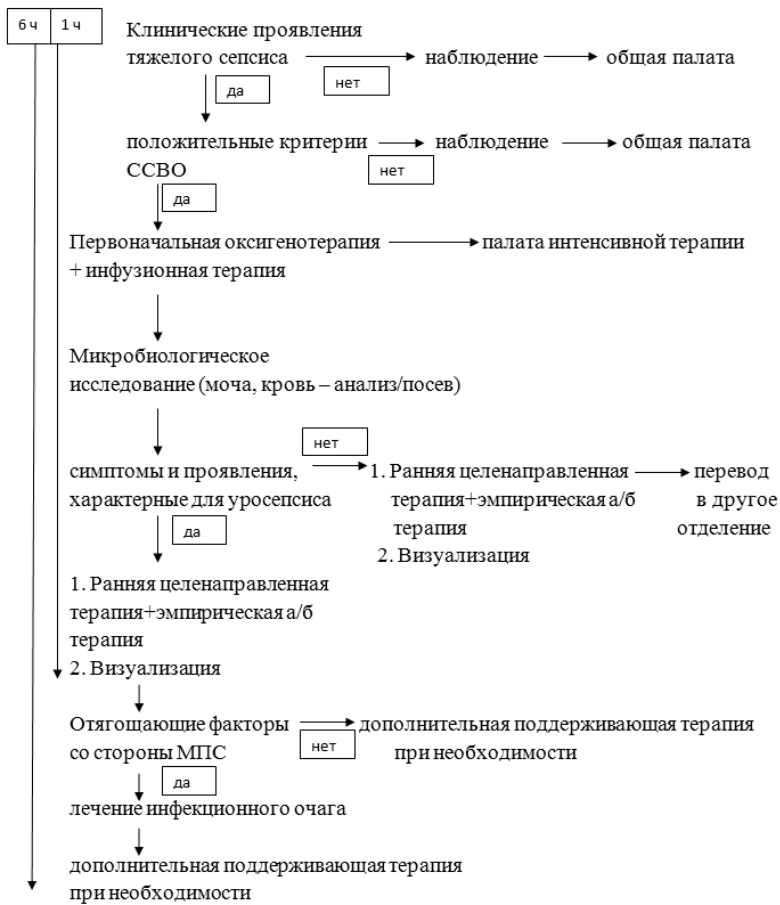


Рис. 11.3. Клинический алгоритм лечения уросепсиса

Таблица 11.10. Ранняя целенаправленная терапия

Центральное венозное давление	8–12 мм рт.ст.
Среднее значение артериального давления	65–90 мм рт.ст.
Сатурация центральной венозной крови	>70
Гематокрит	>30
Объем мочи	>40 мл/ч

Таблица 11.11. Уровни терапии при сепсисе

Этиотропная терапия	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Антибактериальная терапия</li> <li>● Лечение инфекционного очага</li> </ul>
Поддерживающая терапия	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Стабилизация деятельности сердечно-сосудистой системы</li> <li>● Респираторная поддержка</li> </ul>
Дополнительная терапия	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Глюкокортикостероиды</li> <li>● Интенсивная инсулинотерапия</li> </ul>

**УСТРАНЕНИЕ ОБСТРУКЦИИ**

Устранение любой обструкции МП и удаление инородных тел, таких как мочевые катетеры или камни, могут привести к устранению симптомов и выздоровлению. Это является ключевым моментом стратегии лечения.

#### **АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**

Необходимо назначать антибиотики не позднее, чем через 1 ч после постановки клинического диагноза «сепсис» (см. рис. 11.3). Режимы антибактериальной терапии представлены в приложениях 16.1 и 16.2.

#### **5.7.4. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**

Контроль водного и электролитного балансов является ключевым аспектом ведения пациентов с септическим синдромом, особенно при наличии шока. Применение гидрокортизона (дозы обсуждаются) необходимо у пациентов с относительной недостаточностью гипофизарно-надпочечниковой системы (по результатам исследования на АКТГ) (15). Тщательный контроль уровня глюкозы крови, достигаемый применением инсулина в дозах до 50 ЕД/час, сопровождается снижением летальности (16). В настоящее время нет данных, подтверждающих необходимость применения человеческого рекомбинантного активированного протеина С у взрослых и детей с тяжелым сепсисом и септическим шоком (17).

#### **КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННАЯ ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ**

- Мочевые пути — наиболее частый источник нозокомиальных инфекций, особенно при катетеризации мочевого пузыря (УД: 2a).
- Наиболее важным фактором риска развития катетер-ассоциированной бактериурии является продолжительность катетеризации (УД: 2a).
- Большинство случаев катетер-ассоциированной бактериурии в ближайшие сроки после установки катетера протекают бессимптомно и вызваны одним микроорганизмом (УД: 2a).
- При длительности катетеризации более 30 суток развиваются микробные ассоциации. Врач должен учитывать 2 приоритетных положения:
  - дренажная система должна оставаться закрытой, а продолжительность катетеризации должна быть минимальной (СР: А);
  - мочеприемник всегда должен находиться ниже уровня мочевого пузыря и соединяющей трубки (СР: В).
- При кратковременной катетеризации не рекомендуется проведение профилактической терапии с системным введением антибиотиков (СР: В).
- Орошение катетера и мочевого пузыря антибиотиками не дает преимуществ (СР: А).
- Пациенты с уретральным катетером, установленным в течение 10 лет и более, должны ежегодно проходить обследование на предмет выявления рака мочевого пузыря (СР: С).
- У отдельных групп пациентов надлобковые катетеры, кондомные дренажные системы или периодическая катетеризация являются более предпочтительными по сравнению с постоянным дренированием с помощью уретрального катетера (СР: В).
- Антибактериальная терапия показана лишь при симптоматической инфекции (СР: В).
- После первоначальной эмпирической терапии с использованием антибиотиков широкого спектра действия, основанной на локальных данных по чувствительности, выбор антибиотика необходимо скорректировать согласно результатам культурального исследования мочи (СР: В).

## ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

### ВВЕДЕНИЕ

ИМП — распространенное заболевание в детском возрасте. Заболеваемость ИМП варьирует в зависимости от возраста и пола. На первом году жизни, преимущественно в первые 3 мес, ИМП чаще встречаются у мальчиков (3,7%), чем у девочек (2%); в дальнейшем эти показатели меняются и составляют 3% у девочек и 1,1% у мальчиков. Клинические проявления ИМП у грудных детей и детей раннего возраста могут варьировать от лихорадки до гастроинтестинальных симптомов, а также симптомов со стороны нижних или верхних МП.

Обследование детей с ИМП необходимо проводить после 2 эпизодов ИМП у девочек и 1 эпизода — у мальчиков (СР: В). Целью обследования является исключение редких видов обструкции МП, пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) и функциональных нарушений мочеиспускания, например, при неврологических расстройствах.

ПМР лечат с использованием длительного профилактического курса антибиотиков (СР: В). При лечении ИМП у детей не рекомендуется применять короткие курсы терапии, поэтому лечение обычно продолжается 5–7 дней и более (СР: А). В тяжелых случаях, сопровождающихся рвотой и дегидратацией, показана госпитализация ребенка и проведение стартовой парентеральной антибактериальной терапии (СР: А).

ИМП является наиболее распространенной бактериальной инфекцией у детей в возрасте до 2 лет (1) (УД: 2а). Исходы ИМП обычно благоприятные, но на первом году жизни они могут прогрессировать в склероз почек, особенно при наличии врожденных аномалий МП. Отдаленные последствия, связанные со склерозом почек, включают в себя артериальную гипертензию, протеинурию, нарушение функции почек и даже хроническую почечную недостаточность (УД: 2а). Риск развития ИМП в течение первых 10 лет жизни составляет 1% для мальчиков и 3% для девочек (3). Общая частота рецидивов ИМП в неонатальном периоде составляет 25% (3,4).

### Этиология

Наиболее частыми возбудителями ИМП у детей являются грамотрицательные бактерии, главным образом кишечной группы (5). *E. Coli* ответственна за развитие 90% всех эпизодов ИМП. Грамположительные микроорганизмы (энтерококки и стафилококки) выделяются в 5–7% случаев. Стрептококки групп А и В относительно часто встречаются среди возбудителей ИМП у новорожденных (6).

### ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА

МП представляют собой стерильное пространство с непроницаемой внутренней выстилкой. Самым частым механизмом развития инфекции является ретроградное восходящее проникновение возбудителей. Наиболее частыми причинами ИМП служат обструкция и дисфункция МП (9,10) (УД: 2а). Фимоз предрасполагает к развитию ИМП. Развитию ИМП может способствовать широкий спектр врожденных аномалий, приводящих к обструкции МП, таких как клапаны уретры, обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента или необструктивный застой мочи (например, при синдроме сливового живота, ПМР). К не менее значимым причинам ИМП относят сращение половых губ и хронический запор (7). Функциональные нарушения мочеиспускания у

практически здоровых детей могут сопровождаться редким опорожнением мочевого пузыря. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (при *spina bifida* или диссинергии сфинктера и др.) может способствовать скоплению остаточной мочи в мочевом пузыре и развитию вторичного ПМР (4). Связь между поражением почек и ИМП является противоречивой. Другим отягощающим фактором является то, что многие так называемые «рубцы» представляют собой дисплазию почечной ткани, которая развивается во внутриутробном периоде (13).

### Признаки и симптомы

Симптомы ИМП у новорожденных могут быть неспецифическими и не иметь четкой локализации. У маленьких детей ИМП могут проявляться гастроинтестинальными симптомами, такими как рвота и диарея. У маленьких детей признаки ИМП могут быть стертыми, но позднее, начиная с 2-летнего возраста, проявляются учащенным мочеиспусканием, дизурией, болью в надлобковой области, области живота и пояснице с или без повышения температуры тела.

### Классификация

ИМП можно классифицировать как первый эпизод или рецидив, а также по степени тяжести (нетяжелые и тяжелые). Рецидивирующие ИМП подразделяют на 3 группы (табл. 11.12) (8):

- неразрешившаяся инфекция;
- персистирование возбудителя;
- реинфекция: каждый эпизод представляет собой новое инфицирование представителями микрофлоры периуретрального пространства, промежности и прямой кишки.

Таблица 11.12. Клиническая классификация инфекций мочевыводящих путей у детей

Тяжелые ИМВП	Нетяжелые ИМВП
Повышение температуры тела >39 °С	Небольшое повышение температуры тела
Упорная рвота	Сохранена возможность приема жидкости внутрь
Выраженная дегидратация	Незначительная дегидратация
Низкий комплаенс лечения	Высокий комплаенс лечения

### Диагностика

#### Физикальное обследование

Необходимо провести обследование на предмет выявления фимоза, сращения половых губ, признаков пиелонефрита, эпидидимоорхита и *spina bifida* (например, пигментные пятна с волосами в области крестца). Отсутствие лихорадки не исключает наличие инфекционного процесса.

#### Лабораторная диагностика

Положительным результатом считается наличие в моче возбудителя в количестве >100,000 КОЕ/мл.

#### Сбор мочи

Наилучшими способами получения образца мочи у детей до 2 лет (девочек и мальчиков, которым не было выполнено циркумцизио, не способных контролировать работу наружного сфинктера) являются надлобковая пункция и катетеризация мочевого пузыря (18). У детей более старшего возраста, которые

способны контролировать работу наружного сфинктера, возможным и надежным способом получения материала для культурального исследования является сбор СПМ.

### Количественная оценка бактериурии

Клинически значимой бактериурией по-прежнему считается количество патогена  $>10$  КОЕ/мл (15,17). Наличие пиурии ( $>5$  лейкоцитов в поле зрения) и бактериурии в свежем образце мочи надежно подтверждает клинический диагноз ИМП (17). Выделение уропатогена в концентрации  $>10$  КОЕ/мл из образца СПМ или мочеприемника считается положительным результатом бактериологического исследования мочи (табл. 11.13).

Таблица 11.13. Критерии инфекции мочевыводящих путей у детей

Образец мочи, полученный при надлобковой пункции МП	Образец мочи, полученный при катетеризации МП	СПМ, полученная при свободном мочеиспускании
Любое количество КОЕ/мл (минимум 10 идентичных колоний)	$>1,000-50,000$ КОЕ/мл	$>10^4$ КОЕ/мл при наличии клинических симптомов $>10^2$ КОЕ/мл при отсутствии клинических симптомов

### Другие биохимические маркеры

Наиболее часто определяемыми маркерами являются нитриты и лейкоцитарная эстераза, которые обычно определяются одновременно при помощи тест-полосок.

#### Нитриты

Нитриты являются продуктом разрушения нитратов в результате метаболизма бактерий, в частности грамотрицательных микроорганизмов. При ИМП, вызванных грамположительными бактериями, тест может быть отрицательным (8,16). Тест на определение нитритов имеет следующие ограничения:

- не все уропатогены преобразуют нитраты в нитриты (например, *P. Aeruginosa*, энтерококки);
- даже при наличии нитритпродуцирующих микроорганизмов результаты теста могут быть отрицательными из-за короткого времени нахождения мочи в мочевом пузыре при высоком диурезе и разведении мочи, например, у новорожденных;
- тест на определение в моче нитритов обладает небольшой чувствительностью — 45–60%, но при этом характеризуется высокой специфичностью — 85–98% (8,17,21).

#### Лейкоцитарная эстераза

Тест на определение лейкоцитарной эстеразы обладает чувствительностью 48–86% и специфичностью — 17–93% (8,17,20,21). Бактериурия без пиурии может обнаруживаться при:

- бактериальной контаминации;
- колонизации бактерий (асимптоматическая бактериурия);
- при получении образца мочи еще до развития воспалительной реакции.

В таких случаях с целью прояснения ситуации рекомендуется повторить анализ мочи через 24 часа.

Пиурия без бактериурии может быть обусловлена:

- неадекватной антимикробной терапией ИМП;
- уrolитиазом и инородными телами;

- инфекциями, обусловленными *M. Tuberculosis* или другими трудно определяемыми бактериями, например, *Chlamydia trachomatis*. Однако по данным Ландау пиурия у детей с лихорадкой является признаком острого пиелонефрита. Обнаружение  $>10$  лейкоцитов/мм и  $>50,000$  КОЕ/мл в образце мочи, полученном при катетеризации мочевого пузыря, при сочетании бактериурии и пиурии у детей с лихорадкой, является достоверным признаком ИМП, что позволяет провести дифференциальную диагностику между инфекцией и контаминацией (20,25).

#### *С-реактивный белок*

Несмотря на неспецифичность, определение С-реактивного белка у детей с лихорадкой и бактериурией помогает провести дифференциальную диагностику между острым пиелонефритом и другими причинами бактериурии. Клинически значимым считается показатель  $>20$  мкг/мл.

#### *N-ацетил-β-глюкозаминидаза мочи*

Данный показатель является маркером повреждения почечных канальцев. Уровень N-ацетил-β-глюкозаминидазы повышается при ИМП, сопровождающейся лихорадкой, и может быть надежным показателем для диагностики ИМП, несмотря на его повышение и при ПМР (27).

#### *Интерлейкин-6*

Клиническое применение определения в моче уровня ИЛ-6 находится на стадии изучения (28).

### **Методы визуализации мочевыводящих путей**

#### **Ультразвуковое исследование**

Благодаря безопасности, скорости проведения и высокой точности, УЗИ широко используется у детей для выявления структуры и размеров паренхимы и собирательной системы почек (29). УЗИ позволяет выявить склеротические изменения почек.

#### **Радионуклидные исследования**

Метод позволяет выявить функционирующую почечную ткань и поставить точный диагноз склероза коркового вещества путем визуализации участков сниженного накопления радиофармпрепарата, которые указывают на потерю функции. ИМП выглядит как очаговые дефекты накопления в почечной паренхиме. Дефекты накопления в форме звезды в паренхиме почек могут указывать на острый пиелонефрит. Очаговые дефекты накопления в корковом веществе обычно говорят о хроническом поражении или участке склероза (32–34) (УД: 2а). Очаги склероза или равномерное снижение накопления (уменьшение почечной паренхимы) при сканировании с технецием-99m DMSA, как правило, рассматривают в качестве признака ПМР (рефлюкс-нефропатия). Дефекты накопления, сохраняющиеся более 5 мес, следует считать очагами склероза (41) (УД: 2а).

#### **Цистоуретрография**

##### *Традиционная микционная цистоуретрография (МЦ)*

Метод считается обязательным для диагностики ИМП у детей в возрасте до 1 года. МЦ является обязательным методом исследования у детей с ИМВП, сопровождающейся лихорадкой, даже при отсутствии изменений по результатам УЗИ. У 23% таких детей выявляется ПМР (50).

##### *Радионуклидная (непрямая) цистография*

Благодаря меньшей лучевой нагрузке метод представляет собой альтернативу традиционной цистографии, особенно при наблюдении пациентов с рефлюксом.

##### *Ультразвуковое исследование мочевого пузыря*

УЗИ мочевого пузыря с использованием контрастных веществ, проводимое во время мочеиспускания, было предложено как метод диагностики ПМР, не сопровождающийся лучевой нагрузкой (47,52).

**Дополнительные методы визуализации**

Экскреторная урография остается ценным методом оценки состояния МП у детей. Основными недостатками метода у детей являются риск развития побочных реакций, связанных с применением контрастного вещества, и лучевая нагрузка (53).

**Уродинамическое исследование**

При подозрении на нарушения мочеиспускания, например, недержание мочи, наличие остаточной мочи, утолщение стенки мочевого пузыря, необходимо рассмотреть вопрос о проведении уродинамического исследования с урофлоуметрией, цистометрией, включая исследования по измерению давления потока и электромиографию.

**План обследования**

План обследования представлен на рис. 11.4.

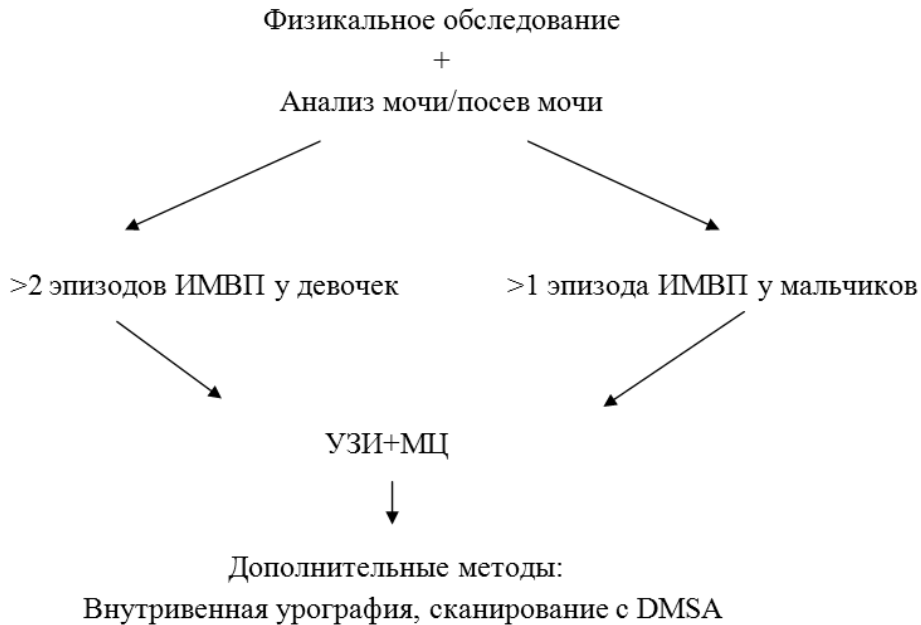


Рис. 11.4. План обследования при инфекциях мочевыводящих путей у детей

**Лечение**

Лечение ИМВП преследует 4 основные цели:

- устранение симптомов и эрадикация бактериурии острого периода заболевания;
- профилактика склеротических изменений в почках;
- профилактика рецидивирования ИМП;
- коррекция сопутствующих урологических нарушений.

**Тяжелая инфекция мочевых путей**



При тяжелой ИМП требуется проведение адекватной инфузионной и антимикробной терапии, предпочтительно цефалоспорины III поколения. Если ИМП вызвана грамположительными микроорганизмами, необходимо назначать аминогликозиды в сочетании с ампициллином или амоксициллином клавулоном (59) (УД: 2а).. У пациентов с аллергией на цефалоспорины можно применять азтреонам или гентамицин. Следует избегать назначения сульфаниламидов, тетрациклинов, рифампицина, амфотерицина В и фторхинолонов. Необходимо избегать использования цефтриаксона из-за побочного эффекта в виде желтухи. У детей более старшего возраста можно применять широкий спектр антибиотиков, за исключением тетрациклинов (из-за окрашивания зубной эмали). В первые 24–36 часов необходимо назначать парентеральную терапию. После того, как у ребенка нормализуется температура тела, и он сможет самостоятельно пить, его/ее можно перевести на пероральный прием препаратов для завершения 10–14-дневного курса лечения, которое можно продолжать амбулаторно (рис. 11.5.). Предпочтительными антимикробными препаратами для перорального применения являются: триметоприм (ТМП), ко-тримоксазол (ТМП + сульфаметоксазол), пероральные цефалоспорины или амоксициллина клавулоном. У детей в возрасте до 3 лет считается целесообразным проведение парентеральной терапии в течение 7–10 дней. При наличии выраженных нарушений со стороны МП (ПМР или обструкция) следует решить вопрос о проведении соответствующего урологического вмешательства.

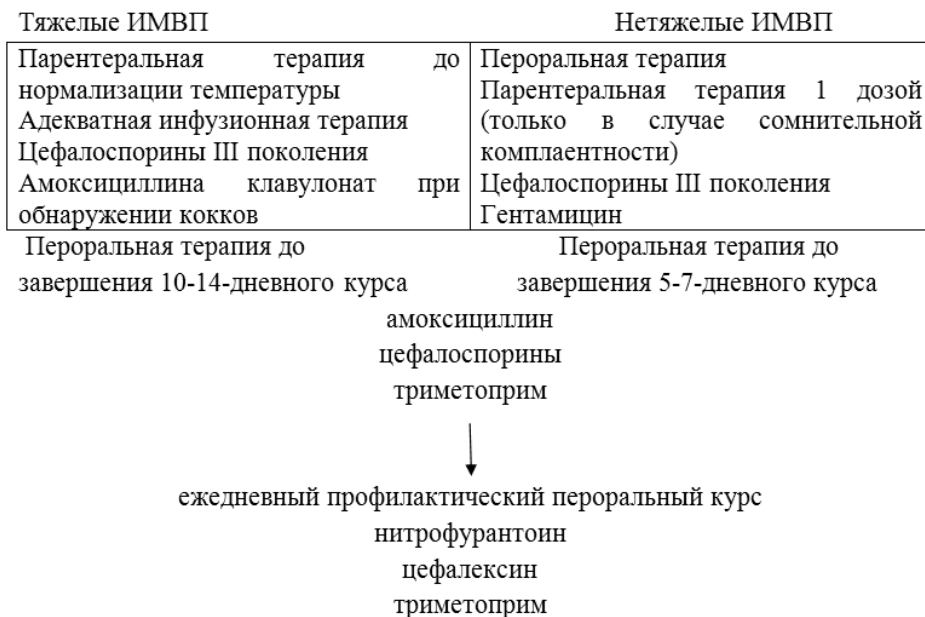


Рис. 11.5. Лечение инфекции мочевыводящих путей у детей, сопровождающейся лихорадкой

### Нетяжелая инфекция мочевых путей

Рекомендуется эмпирическая пероральная терапия пероральными цефалоспорины или амоксициллином клавулоном в соответствии с локальными данными по резистентности. Продолжительность пероральной терапии неосложненных ИМП должна составлять 5–7 дней (64,65) (УД: 1b).

**ПРОФИЛАКТИКА**

При наличии повышенного риска развития пиелонефрита, например при ПМП или рецидивирующих ИМП, рекомендуется проводить профилактику низкими дозами антибиотиков (68,69) (УД; 2а). Также может применяться после острого эпизода ИМП до завершения диагностического обследования. Наиболее эффективными антимикробными препаратами являются: нитрофурантоин, ТМП, цефалексин (табл. 11.14).

Таблица 11.14. Дозы антибиотиков у детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет

Антимикробный препарат	Способ применения	Возраст	Суточная доза	Кратность приема/введения
Ампициллин	в/в	3–12 мес	100–300 мг/кг	3
		1–12 лет	60–150–300 мг/кг	3
Амоксициллин	Перорально	3 мес–12 лет	50–100 мг/кг	2–3
Амоксициллина клавуланат	в/в	3 мес–12 лет	60–100 мг/кг	3
	Перорально	3 мес–12 лет	37,5–75 мг/кг	2–3
Цефалексин				
Лечение	Перорально	3 мес–12 лет	50–100 мг/кг	3
Профилактика	Перорально	1–12 лет	10 мг/кг	1–2
Цефаклор				
Лечение	Перорально	3 мес–12 лет	50–100 мг/кг	3
Профилактика	Перорально	1–12 лет	10 мг/кг	1–2
Цефиксим	Перорально	3 мес–12 лет	8–12 мг/кг	1–2
Цефтриаксон	в/в	3 мес–12 лет	50–100 мг/кг	1
Азтреонам	в/в	3 мес–12 лет	50–100 мг/кг	3
Гентамицин	в/в	3–12 мес	5–7,5 мг/кг	1–3
		1–2 года	5 мг/кг	1–3
Триметоприм				
Лечение	Перорально	1–12 лет	6 мг/кг	2
Профилактика	Перорально	1–12 лет	1–2 мг/кг	1
Нитрофурантоин				
Лечение	Перорально	1–12 лет	3–5 мг/кг	2
Профилактика	Перорально	1–12 лет	1 мг/кг	1–2

**ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ,  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ИММУНОСУПРЕССИЕЙ И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ  
ПОЧЕК**

**ВВЕДЕНИЕ****ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ НА ПОЧКИ**

При остром пиелонефрите могут развиваться выраженные изменения в почках с локальным снижением перфузии, выявляемые методами визуализации, и соответствующей дисфункцией почечных канальцев. При сахарном диабете присоединяющаяся инфекция может способствовать развитию гнойного процесса в почке с образованием внутрпочечного перинефрального абсцесса, эмфизематозного пиелонефрита и редко специфической формы инфекционной

интерстициальной нефропатии. Папиллярный некроз оказывается наиболее распространенным последствием пиелонефрита у пациентов с сахарным диабетом. Не следует пытаться устранить бессимптомную бактериурию только для того, чтобы предотвратить развитие осложнений, особенно острого пиелонефрита (СР: А).

### **Хроническая болезнь почек и инфекции мочевыводящих путей**

Обычно, но не всегда, поликистозная болезнь почек взрослых, ПМР высокой степени и терминальная стадия обструктивной уропатии являются очагами инфекции или способствуют ее восходящему распространению. Очевидно, что тяжелые ИМП, сопровождающиеся бактериемией, могут ускорять прогрессирование почечной недостаточности. У пациентов с ПМР и ИМП в терминальной стадии хронической почечной недостаточности двусторонняя нефроуретерэктомия должна проводиться как «терапия спасения» (СР: В).

#### **Поликистозная болезнь почек у взрослых**

У пациентов с острым пиелонефритом и инфицированными кистами (проявляются в виде рецидивирующей бактериемии или локального сепсиса) требуется проведение длительных системных курсов фторхинолонов в высоких дозах с последующим переходом на профилактический прием. Двусторонняя нефрэктомия должна проводиться только как «терапия спасения» (СР: В).

#### **Мочекаменная болезнь и инфекция мочевых путей**

Лечение аналогично таковому у пациентов без поражения почек, т.е. по возможности удаление камней и сведение к минимуму антибактериальной терапии при невозможности удалить камни. Нефрэктомия должна проводиться только как «терапия спасения».

#### **Обструкция мочевыводящих путей и инфекция**

Как и во всех других ситуациях, сочетание обструкции МП и инфекции является опасным и требует лечения. Обструкция может быть скрытой, поэтому для ее выявления могут потребоваться специальные диагностические методы, например, видеоуродинамическое исследование и измерение давления потока мочи в верхних отделах МП.

### **Инфекция мочевых путей у пациентов после трансплантации почек и у пациентов с иммуносупрессией**

У пациентов, нуждающихся в трансплантации почек, необходимость в коррекции уропатии и удалении возможного очага инфекции в критически пораженной почке является еще более актуальной. Иммуносупрессия имеет вторичное значение, хотя при выраженной степени она будет способствовать персистированию бактериурии, которая может стать клинически выраженной. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) сопровождается острым и хроническим поражением почек, что, возможно, связано с механизмами тромботической микроангиопатии и иммуноопосредованного гломерулонефрита. Кортикостероиды, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и высокоактивная антиретровирусная терапия способны замедлять прогрессирование поражения почек до терминальной стадии.

### **Повреждающее действие инфекции мочевых путей на почки**

Некоторые авторы рассматривают острый пиелонефрит как «осложненный», потому что, по их мнению, он может приводить к склеротическим изменениям в первоначально здоровой почке (1,2) (УД: 2а).

**Пузырно-мочеточниковый и внутривпочечный рефлюксы**

Склероз почечной ткани может развиваться в результате ПМР, внутривпочечного рефлюкса и восходящей инфекции. Дисплазия почки должна рассматриваться как основное звено в патогенезе хронического пиелонефрита. Значение рецидивирующей острой ИМП или асимптоматической бактериурии в прогрессировании склеротических изменений в почке незначительно. В связи с этим профилактический прием антибиотиков у детей старшего возраста и взрослых дает незначительные преимущества в попытке сохранения почечной ткани при рефлюкс-нефропатии, даже если не удалось эффективно устранить рефлюкс (6) (СР: А).

**Обструктивная нефропатия**

Обструкция, возникающая в результате нарушений мочеиспускания или суправезикальных причин, приводит к дисфункции почечных канальцев и в конечном итоге к повреждению почек, главным образом посредством процесса апоптоза. Инфекция ускоряет процесс потери почечной паренхимы. Для того, чтобы добиться эрадикации инфекции, необходимо устранить обструкцию МВП (7) (СР: А).

**Влияние на почки тяжелой инфекции мочевых путей**

Тяжелая инфекция может приводить к нарушению функции почек в рамках синдрома полиорганной недостаточности посредством сепсиса, эндотоксемии, гипотензии и снижения перфузии почечной ткани.

**Повреждающие эффекты инфекции мочевых путей на здоровую почку**

После колонизации почечной лоханки вирулентные микроорганизмы вызывают прямое повреждение клеток. Бактериальные инфекции стимулируют продукцию иммуноглобулина А и цитокиновый ответ (11) (УД: 2b). В частности, наблюдается повышение в сыворотке крови уровней ИЛ-6 и ИЛ-8 (12,13) (УД: 2b). Отражением тканевого повреждения служит обнаружение в моче белков и ферментов почечных канальцев, таких как  $\alpha_2$ -макроглобулин,  $\beta_2$ -микроглобулин и N-ацетил-D-глюкозаминидаза (14,15) (УД: 2b). С функциональной точки зрения может наблюдаться длительное нарушение концентрационной способности почек. С практической точки зрения патогенные в отношении почек штаммы *E. Coli* экспрессируют Р-фимбрии (пиелонефрит-ассоциированные) или фимбрии 2-го типа. Различные цитокины (например, ИЛ-6 и ИЛ-8) индуцируют миграцию лейкоцитов, а дефицит этих веществ может способствовать переходу асимптоматической бактериальной колонизации в клинически выраженную инфекцию. Парadoxально, но сниженная способность к адгезии может облегчать скрытое проникновение микроорганизмов в почечную паренхиму.

**Склерозирование почки**

Возможность развития склерозирования почечной ткани в результате ИМП при отсутствии рефлюкса, обструкции или камней остается предметом дискуссий (20) (УД: 2a). Считается, что выраженное снижение почечной перфузии и экскреции может возникать остро (внезапно). Небольшие участки склероза почечной паренхимы, выявляемые современными методами визуализации, могут формироваться в результате острого необструктивного пиелонефрита. Однако у таких пациентов не развивается хроническая почечная недостаточность, а участки склероза сильно отличаются от типичных очагов склероза при рефлюкс-нефропатии. В будущем, возможно, удастся предотвращать редко возникающее

повреждение почек, отчетливо связанное с острой или рецидивирующей неосложненной ИМП, путем целенаправленного длительного лечения отдельных пациентов. У таких пациентов должен будет определяться врожденный генетический дефект цитокинового ответа организма на инфекцию.

### **ОСОБЫЕ СОСТОЯНИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ПОРАЖЕНИЮ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОЙ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ**

#### **Сахарный диабет**

Асимптоматическая бактериурия чаще встречается у женщин, страдающих сахарным диабетом. Сахарный диабет повышает риск развития острого пиелонефрита, вызванного энтеробактериями, колонизирующими нижние отделы мочеполовой системы. Особенно распространенными являются инфекции, обусловленные *Klebsiella* (25% по сравнению с 12% лиц без сахарного диабета). При отсутствии лечения асимптоматическая бактериурия может привести к нарушению функции почек (24). Плохой контроль гликемии не повышает риск развития бактериурии (26). В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что лечение не предотвращает развития осложнений у пациентов с сахарным диабетом, таким образом, диабет не должен рассматриваться как показание для проведения скрининга или лечения асимптоматической бактериурии. Пациенты, страдающие сахарным диабетом, склонны к редко регистрируемой и необычной форме инфекционного интерстициального нефрита, который иногда вызывается газообразующими бактериями, и сопровождается высокой летальностью (эмфизематозный пиелонефрит). При сахарном диабете наиболее часто развивается папиллярный некроз, особенно в сочетании с острым пиелонефритом. Для лечения асимптоматической бактериурии, вероятно, необходимо проводить антибиотикопрофилактику (СР: С).

#### **Туберкулез**

Туберкулез может быть причиной острого и хронического повреждения почечной ткани за счет формирования двусторонних инфильтратов. Туберкулез и лепра могут повреждать почечную ткань путем образования амилоида и развития пролиферативного гломерулонефрита (32,33) (УД: 2b).

### **ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ**

Существуют веские причины, по которым все пациенты с уремией склонны к развитию ИМП и по которым ИМП увеличивают скорость снижения функции почек. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства причинно-следственной связи между имеющейся хронической болезнью почек и персистенцией ИМП.

### **ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ВЗРОСЛЫХ (ПКБПВ)**

ИМП – ведущее осложнение ПКБПВ. Распространенным состоянием является острый пиелонефрит, причиной которого может быть гнойная инфекция кист (40) (УД: 3). Наибольшей эффективностью при лечении обладают фторхинолоны. Тяжелые клинически выраженные ИМП могут обуславливать неблагоприятный прогноз, особенно у мужчин с ПКБПВ.

### **МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ**

Нефролитиаз, особенно инфицированные камни, обструктивная уропатия и рефлюкс высоких степеней способствуют развитию инфекции, хотя и не во всех случаях. В недавно опубликованном исследовании показано, что пациенты с

успешно проведенным хирургическим лечением рефлюкса были склонны к развитию рецидивирующих ИМП, артериальной гипертензии и других осложнений, которые иногда включали в себя прогрессирующие склеротические изменения почек.

#### **ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК**

ИМП часто развиваются у пациентов после трансплантации почек. Бактериурия выявляется у 35–80% пациентов.

#### **ИНФЕКЦИЯ ДОНОРСКОГО ОРГАНА**

Ранние факторы, предрасполагающие к развитию ИМП, включают в себя наличие инфекции в донорской почке. После извлечения почки из контейнера для хранения в идеале следует провести культуральное исследование содержимого почечной вены и раствора из стерильного пластикового пакета, в котором находится донорская почка, поскольку инфицирование происходит во время процесса получения органа. Наиболее неблагоприятными для пациентов после трансплантации почек являются следующие состояния: папиллярный некроз, особенно при сахарном диабете, массивный инфицированный ПМР, поликистозная болезнь и инфицированные камни. В первые 3 мес после трансплантации высока вероятность развития клинически выраженной ИМП с высокой частотой рецидивов. Позднее частота развития пиелонефрита и бактериемии снижается, улучшается ответ на лечение антибиотиками.

#### **ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА**

Теоретически инфекция может вызывать отторжение трансплантата с помощью 3 механизмов: прямого действия цитокинов, факторов роста [например, фактор некроза опухоли (ФНО)], свободных радикалов. ИМП способна реактивировать ЦМВ-инфекцию, которая может приводить к острому отторжению трансплантата. Существует причинно-следственная связь между инфекцией (полиомавирус типа ВК) и обструкцией, а также интерстициальной нефропатией, прогрессирующей до отторжения трансплантата у 5% реципиентов. Вирус чувствителен к такому противовирусному препарату, как цидофовир (49) (УД: 2а).

#### **ОДНОВРЕМЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Одновременная пересадка почки и поджелудочной железы может сопровождаться развитием специфических урологических осложнений, если секрет поджелудочной железы отводится в мочевой пузырь. Осложнения могут проявляться рецидивирующей ИМП, химическим уретритом и образованием в мочевом пузыре камней. Риск развития осложнений минимален при своевременном выявлении и коррекции уродинамических нарушений заблаговременно до проведения трансплантации (50) (УД: 3).

#### **АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК**

#### **ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Степень выведения антибиотиков представлена в табл. 11.15.

- У большинства антибиотиков широкий спектр действия. Коррекция дозы не требуется до тех пор, пока значение СКФ не станет <20 мл/мин, за

- исключением нефротоксичных антибиотиков, например, аминогликозидов.
- Препараты, которые выводятся при диализе, необходимо назначать после завершения процедуры.
  - Комбинация петлевых диуретиков (например, фуросемид) и цефалоспоринов является нефротоксичной.
  - Нитрофурантоин и тетрациклины (кроме доксициклина) противопоказаны.

Таблица 11.15. Степень выведения антибиотиков при гемодиализе

Диализируемые	Частично диализируемые	Не диализируемые
Амоксициллин/ампициллин	Фторхинолоны*	Амфотерицин
Карбенициллин	Ко-тримоксазол	Метициллин
Цефалоспорины*	Эритромицин	Тейкоплагин
Аминогликозиды*	Ванкомицин	
Триметоприм		
Метронидазол		
Азтреонам*		
Флюконазол*		

\*препараты, которые выводятся при перитонеальном диализе

#### ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- Рифампицин и изониазид не выводятся при диализе. Применять пиридоксин.
- Этамбутол не выводится при диализе. Снижать дозу при СКФ <30 мл/мин.
- Избегать одновременного применения рифампицина с циклоспорином.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК

- Лечение инфекции у пациента до трансплантации.
- Культуральное исследование образца донорской ткани и перфузионного раствора.
- Периоперативная антибиотикопрофилактика.
- ТМП-СМК (ко-тримоксазол) в низкой дозе в течение 6 мес.
- Эмпирическая терапия клинически выраженной инфекции (фторхинолоны, ТМП-СМК в течение 10–14 дней).

#### ПРЕПАРАТЫ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИЕ С ЦИКЛОСПОРИНОМ И ТАКРОЛИМУСОМ

- Рифампицин.
- Эритромицин.
- Аминогликозиды.
- Триметоприм-сульфаметоксазол.
- Амфотерицин В.

#### ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК

Лечение клинически выраженной ИМП аналогично таковому у лиц, не подвергавшихся трансплантации почек. Курс лечения составляет 10–14 дней. Наиболее эффективными считаются фторхинолоны. Лечение асимптоматической бактериурии в первые 6 мес после трансплантации почек оказывает положительный эффект (51) (УД: 2а). В большинстве случаев для профилактики ИМП эффективной является комбинация триметоприма и сульфаметоксазола (ко-тримоксазол) (52) (УД: 1b). У всех пациентов с рецидивирующей инфекцией следует проводить поиск и активное лечение анатомических причин, таких как урологические осложнения со стороны пересаженной почки или дисфункция мочевого пузыря у реципиента.

**Грибковые инфекции**

Инфекции, вызванные кандидами, чаще всего наблюдаются у пациентов с сахарным диабетом, а также у пациентов с хроническим накоплением остаточной мочи и установленным постоянным катетером или стентом. Всем пациентам целесообразно назначать противогрибковые препараты (флюконазол, амфотерицин В и флуцитозин) даже при отсутствии симптомов инфекции. Необходимо удаление катетера или стента.

**Шистосомоз**

Шистосомоз в острой фазе не является противопоказанием для проведения трансплантации почек (53) (УД: 3). Рекомендуется проводить комбинированную терапию (празиквантель и оксаминохин) в течение 1 месяца.

**Иммуносупрессия****ВИЧ-инфекция**

ВИЧ-инфекция не является противопоказанием для пересадки почек. У мужчин с ВИЧ-инфекцией и СПИДом существует тесная взаимосвязь между количеством CD4 клеток и риском развития бактериурии, особенно у пациентов с показателем <200 клеток/мл (57). У 40% пациентов бактериурия является бессимптомной.

**Вирусные и грибковые инфекции**

Вирусные и грибковые инфекции относительно часто развиваются у пациентов с иммуносупрессией.

**УРЕТРИТ****Эпидемиология**

С терапевтической и клинической точек зрения, следует отличать гонококковый уретрит от неспецифического уретрита. Существует корреляция между беспорядочными половыми связями, низким социально-экономическим уровнем жизни и частотой развития инфекций, вызванных *Neisseria gonorrhoeae* и *C. trachomatis*. Инфекции передаются половым путем.

**Возбудители**

Возбудителями уретрита являются *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* и *Trichomonas vaginalis*. *Ureaplasma urealyticum* является редкой причиной заболевания.

**Путь инфицирования и патогенез**

Возбудители инфекции могут либо оставаться на поверхности эпителиальных клеток (внеклеточно), либо проникать внутрь эпителиальных клеток (*N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*) и вызывать развитие пиогенной инфекции. Хламидии и гонококки могут проникать восходящим путем из уретры в выше расположенные отделы мочеполового тракта.

**Клиническая картина**

Симптомами уретрита являются слизисто-гнойное или гнойное отделяемое из уретры, олигоурия, дизурия, чувство жжения. Многие инфекционные



заболевания уретры протекают бессимптомно.

### **Диагностика**

Обнаружение в окрашенном по Грамму мазке отделяемого из уретры более 5 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии высокого разрешения ( $\times 1,000$ ) и внутриклеточно расположенных гонококков в виде грамтрицательных диплококков указывает на наличие гнойного уретрита (7) (УД: 3, СР: В). Положительный тест на лейкоцитарную эстеразу или обнаружение более 10 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии высокого разрешения ( $\times 400$ ) в первой порции мочи являются диагностическими критериями уретрита.

### **Лечение**

#### **Лечение гонококкового уретрита**

##### **Препараты первой линии**

- Цефтриаксон 1 г в/м однократно (с местным анестетиком).
- Азитромицин 1 г перорально однократно.

##### **Альтернативные схемы лечения**

- Ципрофлоксацин 500 мг перорально однократно.
- Офлоксацин 400 мг перорально однократно.
- Левофлоксацин 250 мг перорально однократно.
- Фторхинолоны противопоказаны подросткам (до 18 лет) и беременным женщинам. Поскольку гонорея часто сочетается с хламидийной инфекцией, необходимо одновременно проводить активную противохламидийную терапию.

#### **Лечение негонококкового уретрита**

##### **Терапия первой линии**

- Азитромицин 1 г перорально однократно (УД: 1b; СР: А).
- Доксициклин 100 мг перорально 2 р/сут в течение 7 дней (УД: 1b; СР: А).

##### **Терапия второй линии**

- Эритромицин 500 мг перорально 4 р/сут в течение 14 дней (УД: 1b; СР: А).
- Эритромицина этилсукцинат 800 мг перорально 4 р/сут в течение 7 дней.
- Офлоксацин 300 мг перорально 2 р/сут в течение 7 дней (УД: 1b; СР: А).
- Левофлоксацин 500 мг перорально 1 р/сут в течение 7 дней.

Инфекции, вызванные *M. Genitalium*, лучше отвечают на терапию азитромицином. Беременным женщинам рекомендуется назначение амоксициллина в дозе 500 мг 3 р/сут в течение 7 дней. При неэффективности терапии следует рассмотреть вопрос о проведении лечения инфекций, вызванных *T. vaginalis* и/или *Mycoplasma*, комбинацией метронидазола (2 г перорально однократно) и эритромицина (500 мг перорально 4 р/сут в течение 7 дней). Как и при других ИППП, необходимо проводить одновременное лечение обоих половых партнеров.

#### **Наблюдение и профилактика**

Пациентов необходимо проинформировать о необходимости полового воздержания в течение 7 дней от начала терапии, что обеспечит разрешение симптомов и адекватное лечение половых партнеров. Пациенты, у которых диагностируется возникновение новой ИППП, должны обследоваться на наличие других ИППП, включая сифилис и ВИЧ-инфекцию.

## БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОСТАТИТ

### ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный простатит — заболевание, диагностируемое клинически на основании признаков воспаления и инфекции в предстательной железе. В зависимости от длительности симптомов бактериальный простатит разделяют на острый или хронический, при котором симптомы сохраняются по меньшей мере 3 мес. Обычно требуется парентеральное назначение высоких доз бактерицидных антибиотиков, которыми могут быть пенициллины широкого спектра действия, цефалоспорины III поколения или фторхинолоны. В качестве стартовой терапии все эти препараты могут применяться в сочетании с аминогликозидами. В менее тяжелых случаях можно применять фторхинолоны перорально в течение 10 дней (УД: 3, СР: В). При хроническом бактериальном простатите и подозрении на инфекцию у пациентов с синдромом хронической тазовой боли предпочтительно назначение фторхинолонов по меньшей мере в течение 4 недель. В случае развития резистентности к фторхинолонам или побочных эффектов можно назначить триметоприм перорально курсом от 4 до 12 нед после первоначальной диагностики. Рекомендуемая общая продолжительность лечения составляет 4–6 недель (УД: 3, СР: В).

Диагноз простатит и синдром хронической тазовой боли ставится на основании симптомов и признаков воспаления и инфекции в предстательной железе. Лечение пациентов проводится эмпирически с использованием многочисленных лекарственных препаратов и физических методов.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация простатита и синдрома хронической тазовой боли представлена в табл. 11.16.

Таблица 11.16. Классификация простатита и синдрома хронической тазовой боли, предложенная NIDDK/NIH

Тип	Название и описание
I	Острый бактериальный простатит
II	Хронический бактериальный простатит
III	Хронический абактериальный простатит — СХТБ
IIIA	СХТБ воспалительного генеза (обнаружение лейкоцитов в семенной жидкости/секрете ПЖ/3-й порции мочи, полученной после массажа ПЖ)
IIIB	СХТБ невоспалительного генеза (отсутствие лейкоцитов в семенной жидкости/секрете ПЖ/3-й порции мочи, полученной после массажа ПЖ)
IV	Асимптоматический простатит (простатит на основании гистологического исследования)

### ДИАГНОСТИКА

#### АНАМНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Ведущими симптомами являются боль различной локализации и симптомы со стороны нижних МП (табл. 11.17). Хронический бактериальный простатит — наиболее частая причина рецидива ИМП у мужчин.

Таблица 11.17. Локализация боли у пациентов с симптомами простатита\*

Локализация боли	Количество пациентов
ПЖ/промежность	46
Мошонка и/или яички	39
Половой член	6
Мочевой пузырь	6
Поясничный отдел позвоночника	2

\*Адаптировано Зерманн и соавт.

Симптомы со стороны нижних отделов МП у пациентов с симптомами простатита (адаптировано Alexander et al.):

- частые позывы на мочеиспускание;
- затрудненное мочеиспускание (слабая струя и необходимость натуживания);
- боль или ее усиление при мочеиспускании.

#### **Опросники для оценки симптомов**

Для количественной оценки симптомов простатита были разработаны опросники. К ним относится индекс симптомов хронического простатита (ИСХП). Опросник содержит 4 вопроса, касающиеся боли или дискомфорта, 2 вопроса относительно мочеиспускания и 3 вопроса, оценивающие качество жизни (см. приложение 16.5).

#### **ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

При остром простатите при проведении пальцевого ректального исследования можно обнаружить отечную и болезненную предстательную железу. Массаж простаты противопоказан. При клинической оценке обязательным требованием является исключение абсцесса ПЖ. Туберкулез ПЖ может протекать под маской хронического простатита или СХТБ. Мужчин с пиоспермией и гематоспермией необходимо обследовать на предмет туберкулеза мочеполовой системы.

#### **КУЛЬТУРАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ И СЕКРЕТА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Наиболее важным исследованием при обследовании пациентов с острым простатитом является культуральное исследование СПМ (табл. 11.18). При хроническом бактериальном простатите проводятся количественное бактериологическое исследование и микроскопия разных порций мочи и секрета ПЖ, полученного в соответствии с методикой, описанной Meares и Stamey (см. приложение 16.6.).

Таблица 11.18. Наиболее распространенные возбудители простатита\*

<b>Возбудители с доказанным этиологическим значением</b>	<b>Микроорганизмы, роль которых в развитии простатита остается спорной</b>
<i>E. coli</i>	<i>Staphylococci</i>
<i>Klebsiella sp.</i>	<i>Streptococci</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>Corynebacterium sp.</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>C. trachomatis</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>U. urealyticum</i>
	<i>M. hominis</i>

\*Адаптировано Weidner et al. (3) and Schneider et al. (14).

#### **БИОПСИЯ ПРОСТАТЫ**

Промежностную биопсию ПЖ стоит проводить только в научных целях и нельзя рекомендовать для повседневной клинической практики. При бактериальном простатите не рекомендуется трансректальное проведение биопсии ПЖ (УД: 4; СР: С).

#### **ДРУГИЕ ТЕСТЫ**

Трансректальное УЗИ позволяет выявить абсцессы ПЖ, кальцификаты и расширение семенных пузырьков, но не может быть использовано в качестве диагностического метода при простатите.

#### **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Исследование эякулята**

Не рекомендуется проведение микробиологического исследования эякулята из-за низкой чувствительности и специфичности метода по сравнению с 2- и 3-стаканной пробой.

**Определение простат-специфического антигена (ПСА).**

При остром бактериальном простатите часто увеличивается уровень ПСА. Определение свободного и общего ПСА не дает никакой практической диагностической информации при простатите.

**Лечение**

**Антибиотики (табл. 11.19)**

Таблица 11.19. Антибиотики при хроническом бактериальном простатите\*

Препараты	Преимущества	Недостатки	Рекомендации
Фторхинолоны	Благоприятная фармакокинетика	В зависимости от ЛВ: Лекарственные взаимодействия Фототоксичность	Рекомендуются
	Очень хорошо проникают в ПЖ		
	Хорошая биодоступность		
	Эквивалентная фармакокинетика при пероральном и парентеральном введениях (зависит от ЛВ)	Побочные эффекты со стороны ЦНС	
	Высокая активность в отношении типичных и атипичных возбудителей и <i>P. Aeruginosa</i>		
	Хороший профиль безопасности		
Триметоприм	Хорошо проникает в ПЖ	Не активен в отношении <i>Pseudomonas</i> , некоторых энтерококков и некоторых представителей семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	Возможно применение препарата
	Доступны формы для перорального и парентерального введений		
	Относительно низкая стоимость		
	Не требуется мониторинг		
	Активен в отношении наиболее значимых возбудителей		
Тетрациклины	Низкая стоимость	Не активны в отношении <i>P. Aeruginosa</i>	Препараты резерва для определенных ситуаций
	Доступны формы для перорального и парентерального введений	Недостаточно активны в отношении коагулазонегативных стафилококков, <i>E. coli</i> , других энтеробактерий и энтерококков	
	Высокая активность в отношении <i>Chlamydia</i> и <i>Mycoplasma</i>	Противопоказаны при почечной и печеночной недостаточности	
		Риск развития кожной сенсибилизации	
Макролиды	Достаточно активны в отношении грамположительных бактерий	Минимальное количество данных клинических исследований, подтверждающих эффективность препаратов	Препараты резерва для определенных ситуаций

Препараты	Преимущества	Недостатки	Рекомендации
	Активны в отношении <i>Chlamydia</i>	Недостаточно активны в отношении грамотрицательных бактерий	
	Хорошо проникают в ПЖ		
	Относительно нетоксичны		

\*Адаптировано Bjerklund Johansen et al. (21).

### Введение антибиотиков в предстательную железу

Этот метод лечения не оценивался в контролируемых исследованиях и не может быть рекомендован для клинического применения.

### ДРЕНИРОВАНИЕ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Обычно рекомендуется проведение надлобковой цистостомии. Также рекомендуется лечение  $\alpha$ -адреноблокаторами, однако отсутствуют убедительные доказательства положительного эффекта данной группы препаратов. В одном проведенном исследовании показано, что лечение пациентов было успешным при размере полости абсцесса <1 см в диаметре, в то время как абсцессы большего диаметра давали лучший ответ на лечение с проведением однократной аспирации или продолжительного дренирования. Следует избегать хирургического лечения при бактериальном простатите.

## ЭПИДИДИМИТ И ОРХИТ

### ВВЕДЕНИЕ

Орхит и эпидидимит классифицируются как острый или хронический процессы в соответствии с началом и клинической картиной заболевания. Самый распространенный тип орхита — орхит как осложнение паротита, развивающийся у 20–30% пациентов в постпубертатном периоде с перенесенной вирусной инфекцией в анамнезе. Эпидидимит практически всегда является односторонним процессом и протекает с относительно острым началом (УД: 3). У молодых мужчин связан с сексуальной активностью и инфекцией партнерши. Эпидидимит проявляется болью и отеком, которые в начале появляются в хвосте придатка и могут переходить на весь придаток и ткань яичка. Семенной канатик обычно напряжен и отечен. Микробиологическую этиологию эпидидимита можно установить путем окрашивания по Граму мазков из уретры и/или исследованием СПМ для определения грамотрицательных бактерий (УД: 3). Антибиотики необходимо подбирать на эмпирической основе, учитывая, что у молодых сексуально активных мужчин причиной заболевания в большинстве случаев является *S. Trachomatis*, а у пожилых мужчин — наиболее часто встречающиеся уропатогены. Препаратами первой линии должны быть фторхинолоны, активные в отношении *S. Trachomatis* (офлоксацин и левофлоксацин). При выявлении *S. Trachomatis* лечение должно быть продолжено доксициклином в дозе 200 мг/сут, минимальная продолжительность лечения — 2 недели. Макролиды могут быть использованы в качестве альтернативных препаратов (СР: С). Необходимо пролечить полового партнера. Иногда хронический эпидидимит может быть первым проявлением туберкулеза мочеполовой системы. Хроническое воспаление может привести к атрофии яичек и нарушению сперматогенеза

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Отсутствуют новые данные по частоте и распространенности эпидидимита.

Самый распространенный тип орхита — орхит как осложнение паротита, развивается у 20–30% пациентов в постпубертатном периоде с перенесенной вирусной инфекцией в анамнезе. Первичный хронический орхит — гранулематозное заболевание, в литературе описано около 100 случаев.

К осложнениям эпидидимоорхита относятся образование абсцессов, инфаркт яичка, атрофия яичка, развитие хронической индурации придатка и бесплодие. Факторами риска развития этого типа инфекций являются обструкция шейки мочевого пузыря и пороки развития мочеполовой системы.

### ПАТОГЕНЕЗ

Обычно при эпидидимите инфекция распространяется из уретры или мочевого пузыря. При неспецифическом гранулематозном орхите аутоиммунные реакции способствуют развитию хронического воспаления. Орхит у детей и паротитный орхит имеют гематогенную природу (7).

### ДИАГНОСТИКА

При остром эпидидимите воспаление и отек обычно начинаются с хвоста придатка и могут распространяться на остальные части придатка и ткань яичка. Семенной канатик обычно отечный и болезненный. У всех мужчин с эпидидимитом, вызванным возбудителями, передающимися половым путем, в анамнезе имеется половой контакт. Наличие в мазке грамотрицательных диплококков, расположенных внутриклеточно, характерно для инфекции, обусловленной *N. gonorrhoeae*. Наличие в мазке только лейкоцитов указывает на негонококковый уретрит. Примерно у 2/3 таких пациентов обнаруживается *S. Trachomatis* (2,6) (УД: 3). Согласно критериям ВОЗ, анализ эякулята, включая определение лейкоцитов, выявляет признаки персистирующего воспаления. Во многих случаях может обнаруживаться транзиторное снижение количества сперматозоидов и их антеградной подвижности. Азооспермия является редким осложнением. При подозрении на паротитный орхит подтверждением диагноза является наличие паротита в анамнезе и обнаружение IgM в сыворотке крови.

#### Дифференциальный диагноз

Обязательным для врача является как можно более быстрое проведение дифференциального диагноза между эпидидимитом и перекрутом семенного канатика.

### ЛЕЧЕНИЕ

У молодых сексуально активных мужчин причиной заболевания обычно является *S. Trachomatis*, а у пожилых мужчин с ДГПЖ или другими нарушениями мочеиспускания — наиболее часто встречающиеся уропатогены. До начала антибактериальной терапии необходимо проводить микробиологическое исследование мазка из уретры и СПМ. Препаратами первой линии должны быть фторхинолоны, активные в отношении *S. Trachomatis* (офлоксацин и левофлоксацин). При выявлении *S. Trachomatis* лечение должно быть продолжено доксициклином в дозе 200 мг/сут, минимальная продолжительность лечения — 2 недели. Макролиды могут быть использованы в качестве альтернативных препаратов (СР: С). Поддерживающая терапия включает в себя постельный режим, приподнятое положение яичек и противовоспалительное лечение. У молодых мужчин эпидидимит может приводить к стойкой окклюзии протоков придатка и тем самым к бесплодию, поэтому необходимо рассмотреть вопрос о проведении противовоспалительной терапии метилпреднизолоном в дозе 40 мг/сут с последующим снижением дозы в 2 раза через день после начала

приема. При эпидидимите, вызванном *C. Trachomatis*, необходимо проводить лечение полового партнера (СР: С).

## ГАНГРЕНА ФУРНЬЕ

### ВВЕДЕНИЕ

Гангрена Фурнье — агрессивная и часто фатальная форма полимикробной инфекции мягких тканей промежности, перианальной области и наружных половых органов. Она представляет собой анатомическую разновидность некротизирующего фасциита.

- В течение 24 часов от начала заболевания необходимо начать полную хирургическую некрэктомию (УД: 3; СР: В).
- Необходимо начать терапию с использованием антибиотиков широкого спектра действия с последующей ее коррекцией.
- Не рекомендуется проведение дополнительной терапии с использованием иммуноглобулина и гипербарической оксигенации, за исключением проведения клинических исследований (УД: 3; СР: С).

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Обычно развивается болезненный отек мошонки или промежности в сочетании с признаками тяжелого сепсиса. При осмотре выявляются небольшие некротические буллы с эритемой и отеком окружающих тканей. При более запущенном процессе возникает крепитация при пальпации и экссудат со зловонным запахом. К факторам риска относятся иммуносупрессия, наиболее часто вызываемая сахарным диабетом или нарушениями питания, а также наличие в анамнезе недавней катетеризации, инструментальных манипуляций или операции на промежности.

### МИКРОБИОЛОГИЯ

Гангрена Фурнье относится к 1 типу некротизирующего фасциита полимикробной этиологии (*S. aureus*, *Streptococcus sp.*, *Klebsiella sp.*, *E. coli* и анаэробные бактерии), реже встречается *Clostridium sp.*

### ЛЕЧЕНИЕ

КТ или МРТ может помочь в определении вовлечения в процесс параректальной клетчатки, что предполагает необходимость наложения колостомы (УД: 3, СР: С). Хирургическая некрэктомия должна быть ранней (не позднее 24 часов от начала заболевания) и обширной. Необходимо одновременное парентеральное введение антибиотиков (рис. 11.16). Положительный эффект от введения иммуноглобулинов и проведения гипербарической оксигенации остается до конца неизученным, поэтому не рекомендуется применение данных методов лечения в повседневной клинической практике (УД: 3, СР: С). После выздоровления необходимо проведение реконструктивной операции с использованием кожных лоскутов.

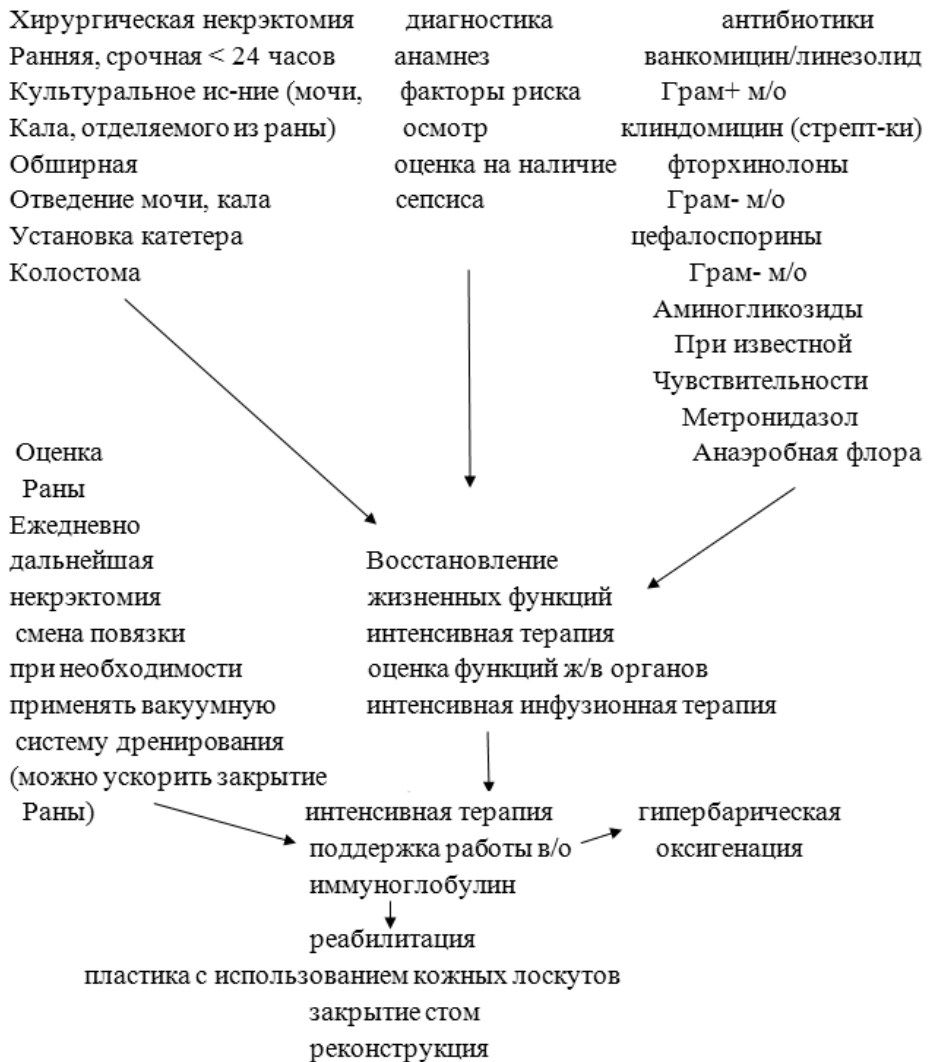


Рис. 11.16. Алгоритм лечения

### ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Всего насчитывается более 30 клинически значимых возбудителей ИППП. Однако не все патогенны, передающиеся половым путем, вызывают заболевания половой системы и не все инфекции половой системы передаются исключительно половым путем.

### СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ

#### ТУБЕРКУЛЕЗ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Туберкулез мочеполовой системы считается тяжелой формой внелегочного туберкулеза. Диагностика основывается на культуральном исследовании, однако иногда может потребоваться биопсийный материал. Лечение лекарственными



препаратами проводится в течение 6 месяцев. И радикальные, и реконструктивные хирургические операции необходимо выполнять в первые 2 месяца интенсивной химиотерапии.

### **Шистосомоз мочеполовой системы**

Для популяций в эндемических зонах необходим интегрированный подход, включая обучение населения. Существует эффективная фармакологическая терапия.

## **ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В УРОЛОГИИ**

### **ВВЕДЕНИЕ**

Цель антимикробной профилактики в урологии – предотвращение инфекционных осложнений в результате диагностических и лечебных манипуляций во время оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде. Перед выполнением хирургического вмешательства необходимо разделять пациентов на группы в соответствии с:

- общим состоянием здоровья;
- наличием общих факторов риска;
- наличием специфических эндогенных или экзогенных факторов риска;
- типом оперативного вмешательства и степенью контаминированности операционного поля;
- предполагаемым уровнем хирургического вмешательства, продолжительности операции и ее техническим аспектам.

Только биопсия ПЖ под ТРУЗИ-контролем и ТУР ПЖ хорошо подтверждены (табл. 11.20). Для профилактики можно назначать одну дозу или короткий курс антибиотиков для парентерального или перорального приемов. Для периоперационной антибактериальной профилактики подходят многие антимикробные препараты, например ко-тримоксазол, цефалоспорины 2 поколения, фторхинолоны, ингибитор-защищенные аминопенициллины. Наилучший подход включает в себя мониторинг и надзор за развитием инфекционных осложнений.

Таблица 11.20. Уровни доказательности и степени рекомендаций для стандартных урологических процедур

<b>Процедура</b>	<b>УД</b>	<b>СР</b>	<b>Примечания</b>
<b>Диагностические процедуры</b>			
Цистоскопия	1b	A	Низкая частота инфекционных осложнений Противоречивые данные
Уродинамическое исследование	1a	A	Низкая частота инфекционных осложнений Противоречивые данные
Трансректальная биопсия ПЖ под ТРУЗИ-контролем	1b	A	Высокий риск развития инфекции Необходима тщательная оценка факторов риска
Диагностическая уретероскопия	4	C	Нет доступных исследований
<b>Лечебные процедуры</b>			
ТУР МП	2b	C	Недостоверные данные. Нет единого мнения в отношении опухоли, т.е. размера, мультифокальности, некроза.
ТУР ПЖ	1a	A	Данные достоверны
УВ литотрипсия (стандартная, при	1a/1	A	Низкая частота инфекционных

Процедура	УД	СР	Примечания
отсутствии таких факторов риска, как наличие стента или нефростомической трубки)	b		осложнений Противоречивые данные.
Удаление камня при помощи уретероскопии	2b	B	В литературе нет данных, есть ли различия в зависимости от тяжести выполнения процедуры.
Чрескожное удаление камня	2b	B	Высокий риск развития инфекции
Открытые и лапароскопические операции			
«Чистые» операции (без вскрытия просвета МВП)			
Нефрэктомия	3	C	Недостовверные данные. Катетер-ассоциированные инфекции
Операции на мошонке	3	C	Противоречивые данные при обзоре исследований
Имплантиция протезов	3	B	Ограниченные данные. Режим не определен
«Условно-чистые» операции (со вскрытием просвета МВП)			
Нефроуретерэктомия	3	B	Данные недостоверные
Пластика лоханочно-мочеточникового сегмента	4	C	Исследования не проводились
Радикальная простатэктомия	2a	B	РКИ не проводились, данные недостоверные
Частичная резекция мочевого пузыря	3	C	Не проводились специфические РКИ
«Условно-чистые»/«грязные» операции (со вскрытием полости кишечника, отведением мочи)			
Цистэктомия с отведением мочи	2a	B	Ограниченные данные

### Цели периоперационной антибактериальной профилактики

Цель антибактериальной профилактики — профилактика развития нозокомиальных инфекций в результате проведения диагностических и терапевтических процедур (табл. 11.21). Антибактериальная терапия — лечение клинически подозреваемой и микробиологически подтвержденной инфекции.

Таблица 11.21. Основные типы нозокомиальных инфекций, встречающихся в урологической практике

Локализация инфекции	Легкой степени тяжести	Тяжелые инфекции
Хирургическая рана Инфекция в области хирургического вмешательства/разреза	Поверхностные раневые инфекции	Глубокие раневые инфекции Расхождение краев раны (раскрытие брюшной полости) Глубокий абдоминальный абсцесс или абсцесс в области хирургического вмешательства
ИМП или орган-специфическая инфекция	Асимптоматическая бактериурия (бактериальная колонизация) Симптомы со стороны нижних МП	ИМП с лихорадкой Пиелонефрит Абсцесс почки Абсцесс паранефральной клетчатки
Кровяное русло	Бактериемия с признаками системного ответа	ССВО или сепсис с признаками системного ответа
Другие локализации в области мочеполовой системы	Эпидидимит (орхит)	Острый бактериальный простатит (1 тип)
Другие локализации		Септическая эмболия Пневмония Вторичное инфицирование костей

Лихорадка и ИМП являются ведущими осложнениями эндоскопических операций, использования постоянных катетеров и стентов. Основной целью периоперационной профилактики является предотвращение клинически

выраженных ИМП, сопровождающихся лихорадкой, таких как острый пиелонефрит, простатит, эпидидимит и уросепсис. Периоперационная антибактериальная профилактика в урологии должна выходить за пределы целей традиционной профилактики в хирургии, которые сводятся к предотвращению развития раневых инфекций.

### **ФАКТОРЫ РИСКА**

Члены экспертной группы ЕАУ относят операции со вскрытием просвета МП к «условно-чистым», поскольку результат посева мочи не всегда является предиктором бактериальной инфекции, а нижние отделы мочеполовой системы колонизируются микрофлорой даже при стерильной моче (табл. 11.22) (6,15,16).

Таблица 11.22. Общепринятые факторы риска развития инфекционных осложнений

<b>Общие факторы риска</b>	<b>Особые факторы риска, связанные с повышенной бактериальной нагрузкой</b>
Пожилой возраст	Длительное пребывание в стационаре перед операцией или недавняя госпитализация
Недостаточность питания	Наличие в анамнезе рецидивирующих инфекций мочеполовой системы
Сниженный иммунный ответ	Операции с использованием сегментов кишечника
Сахарный диабет	Колонизация микроорганизмами
Курение	Длительное дренирование
Избыточный вес	Обструкция МП
Сопутствующая инфекция другой локализации	Мочевые камни
Отсутствие контроля факторов риска	

В панъевропейском исследовании по нозокомиальным ИМП было выявлено 3 наиболее важных фактора риска развития инфекционных осложнений:

- наличие постоянного катетера;
- предшествующая инфекция мочеполовой системы;
- длительное пребывание в стационаре перед операцией.

### **Принципы антибактериальной профилактики**

Перед выполнением хирургического вмешательства настоятельно рекомендуется проводить культуральное исследование мочи. Антибиотики не могут заменить другие основные мероприятия по снижению частоты инфекций (19–21).

### **Сроки проведения**

Оптимальное время назначения антибиотиков с целью профилактики — за 1–2 ч до начала вмешательства. Пероральный профилактический прием антибиотика следует проводить за 1 ч до начала оперативного вмешательства. Антибиотик следует вводить внутривенно одновременно с анестезией.

### **Способ применения**

Пероральный прием антибиотика с хорошей биодоступностью обладает такой же эффективностью, как и внутривенное введение антибиотика. Орошение антибиотиком области хирургического вмешательства не рекомендуется.

### **Продолжительность профилактики**

Продолжительность периоперационной профилактики должна быть минимизирована и в идеале ограничиваться однократным введением

антибиотика перед операцией. Продолжительность необходимо увеличить только при наличии значительных факторов риска (см. разд. «Факторы риска»).

### **ВЫБОР АНТИБИОТИКА**

В целом для периоперационной антибактериальной профилактики подходят многие антибиотики, например, ко-тримоксазол, цефалоспорины 2 поколения, ингибитор-защищенные аминопенициллины, аминогликозиды и фторхинолоны. Антибиотики широкого спектра действия следует применять в ограниченном числе случаев и сохранять их в качестве препаратов резерва для лечения. По возможности необходимо избегать использования фторхинолонов в качестве профилактики. То же самое относится и к ванкомицину.

### **РЕЖИМЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ОПРЕДЕЛЕННЫХ МАНИПУЛЯЦИЯХ**

#### **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ**

При биопсии ПЖ обычно рекомендуется проводить антимикробную профилактику. У пациентов с низким риском развития осложнений введение антибиотика в течение 24 часов 1 дозы препарата является достаточным (30–45) (УД: 1b, СР: А). Уролог должен соотносить необходимость проведения биопсии ПЖ с возможными рисками, оценить факторы риска конкретного пациента, включая риск возникновения резистентных бактерий, а также рассмотреть вопрос о необходимости взятия ректального мазка перед проведением вмешательства

#### **ЭНДОУРОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕЧЕБНЫЕ МАНИПУЛЯЦИИ (ВКЛЮЧАЯ МАНИПУЛЯЦИИ НА МОЧЕВЫХ ПУТЯХ)**

Целесообразно различать процедуры с низким риском, такие как простые диагностические манипуляции и лечение дистально расположенных камней, и процедуры с более высоким риском, такие как лечение проксимальных плотных камней и интратенальные вмешательства (см. рис. 11.7). При выборе режима профилактики также необходимо учитывать другие факторы риска (размер, длину, наличие кровотечения и опыт хирурга) (69–76) (УД: 2b, СР: В).

#### **ОТКРЫТЫЕ ИЛИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ БЕЗ ВСКРЫТИЯ ПРОСВЕТА МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ («ЧИСТЫЕ» ОПЕРАЦИИ)**

При проведении «чистых» операций не рекомендуется стандартная антибиотикопрофилактика (87–94) (УД: 3, СР: С).

#### **ОТКРЫТЫЕ ИЛИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ СО ВСКРЫТИЕМ ПРОСВЕТА МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ («УСЛОВНО ЧИСТЫЕ» ОПЕРАЦИИ)**

При вскрытии просвета МП рекомендуется введение 1 парентеральной дозы антибиотика перед операцией (УД: 3, СР: С).

#### **ОТКРЫТЫЕ УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЕГМЕНТОВ КИШЕЧНИКА («УСЛОВНО ЧИСТЫЕ» ИЛИ «ГРЯЗНЫЕ» ОПЕРАЦИИ)**

Рекомендуется введение 1 дозы антибиотика или введение антибиотика в течение 24 часов, хотя при увеличении длительности операции и наличии других факторов риска может быть оправдан более продолжительный режим профилактики, не превышающий 72 часов. Выбранный антибиотик должен воздействовать на аэробные и анаэробные возбудители.

#### **ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ДРЕНИРОВАНИЕ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ**

Если после операции продолжает проводиться постоянное дренирование МП,

то увеличение длительности периоперационной антибактериальной профилактики не рекомендуется, кроме случаев, когда имеется подозрение на наличие осложненной инфекции, требующей лечения. Лечение асимптоматической бактериурии (бактериальной колонизации) необходимо проводить только перед операцией или после удаления дренажа (УД: 3, СР: В).

**ИМПЛАНТАЦИЯ ПРОТЕЗОВ**

Развитие инфекционных осложнений при имплантации протезов представляет собой серьезную проблему, часто требующую удаления протеза. В большинстве случаев причиной развития инфекций являются колонизирующие кожу стафилококки. Выбор антибиотика определяется его активностью в отношении данных микроорганизмов (101–104) (УД: 2а, СР: В).

**Выводы**

В табл. 11.23–11.25, на рис. 11.7 представлены различные хирургические вмешательства, урологические манипуляции и риски развития инфекции, а также основные принципы антибактериальной профилактики.

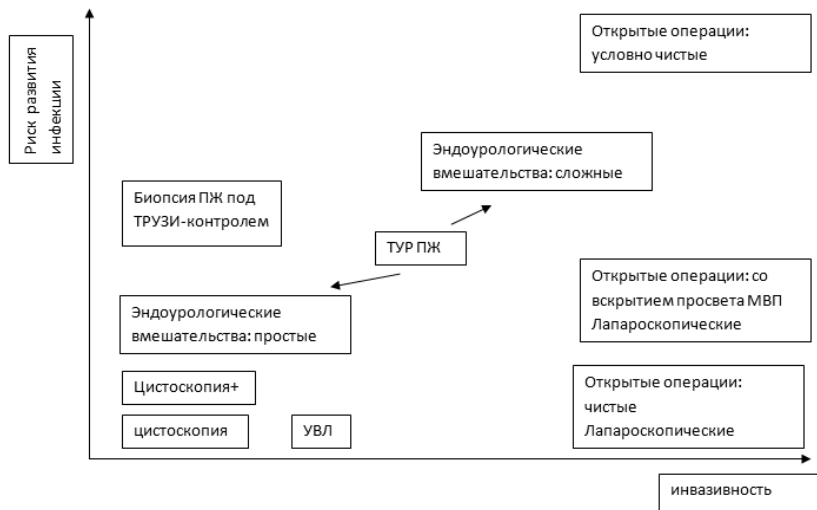


Рис. 11.7. Степень инвазивности и риск развития инфекции при урологических манипуляциях

Таблица 11.23. Классы хирургических ран, модифицированные и адаптированные для урологической хирургии

Риск инфицирования хирургической раны	Описание	Открытые или лапароскопические урологические операции (примеры)	Антибактериальная профилактика
«Чистые» (I) (1–4 )	Отсутствие инфицирования области хирургического вмешательства Без вскрытия просвета МП Нет признаков воспаления Не нарушена тех-	Нефрэктомия Плановая операция на мошонке Вазэктомия Операция по поводу варикоцеле	Не проводится

Риск инфицирования хирургической раны	Описание	Открытые или лапароскопические урологические операции (примеры)	Антибактериальная профилактика
	ника оперативного вмешательства		
«Условно-чистые» (IIA) (недостаточно изучены)	Со вскрытием просвета МП с небольшой (контролируемой) утечкой содержимого или без нее Не нарушена техника оперативного вмешательства	Пластика лоханочно-мочеточникового сегмента Органосохраняющая резекция опухоли Радикальная простатэктомия Операции на мочевом пузыре Частичная цистэктомия	Введение 1 дозы АБ перед (перорально) или во время операции (в/в).
«Условно-чистые» (IIB) (со вскрытием просвета кишечника) (4–10 )	Со вскрытием просвета ЖКТ с небольшой (контролируемой) утечкой содержимого или без нее Не нарушена техника оперативного вмешательства	Отведение мочи (в тонкий кишечник) Ортопическая пластика; подвздошный кондуит	Введение 1 дозы АБ перед (перорально) или во время операции (в/в).
Контаминированные (IIIA) (10–15 )	Со вскрытием просвета МП и/или ЖКТ Утечка содержимого ЖКТ Наличие воспаления в ткани Значительные нарушения техники выполнения операции Открытые свежие случайные раны	Отведение мочи (в толстый кишечник) Утечка содержимого (тонкого и толстого кишечника) Сопутствующая патология ЖКТ Операции при травмах	Контроль бактериурии до проведения операции Введение 1 дозы АБ Рассмотреть возможность пролонгирования режима профилактики
«Грязные» (15–40 )	Предшествующая инфекция Перфорация в/о Застарелые травматические раны	Дренирование абсцесса Операция по поводу большой травмы с загрязнением раны	

Предварительная классификация урологических манипуляций по отношению к различным степеням контаминации операционного поля. Риск развития раневой инфекции или ССВО, выраженный в процентах (в скобках в левом столбике), относящийся к классической раневой инфекции без антибактериальной профилактики с отсутствием бактериурии или клинически выраженной ИМВП после урологических операций (с внесением изменений по уrogenитальным инфекциям,EAU/ICUD, 2010, с. 674–75).

Таблица 11.24. Предварительная классификация различных диагностических и лечебных эндоскопических урологических манипуляций по отношению к степени контаминации операционного поля

Степень контаминации операционного поля	Бактериурия	Диагностические манипуляции	ТУР МП и ТУР ПЖ	URS рCNL	УВЛ	Антибактериальная профилактика
«Чистые» (I)	Нет	Цистоскопия Уродинамическое исследование	Небольшая по объему ТУР МП/фульгурация (аналогично цистоскопии)	Диагностическая... (простая, нет в	Обычный камень мочеточника	Не проводится

		вание		анамнезе ИМП)	ка или почки Отсутствие об- струк- ции Отсут- ствие в анамне- зе ИМП	
«Условно- чистые» (IIA)	Нет	Транспре- риниальная биоп- сия простаты	ТУР МП большой опухоли (в анамнезе отсутствует ИМП) ТУР ПЖ (в анамнезе отсутствует ИМП или др. установленные ФР) Контролируемая бактериурия	Диагностическая ... Неосложненная МКБ (отсутствие обструкции, стента, неуплотненный камень) В анамнезе ИМП	Обычный камень моче- точника или почки Умеренная об- струкция и/или ИМП в анамне- зе	Введение 1 дозы АБ перед (перорально) или во время операции (в/в).
Контаминированные (UT=IIIA)	Присутствует	Транспре- риниальная биоп- сия простаты (ИМП в анамнезе) Трансректальная биопсия простаты	ТУР МП некротизированного участка/бактериурия ТУР ПЖ у мужчин с постоянным катетером или бактериурией	Осложненная МКБ (умеренно выраженная обструкция, плотный камень)	Камень смешанного состава Об- струкция Нефро- стозия Наличие стента	Контроль бактериурии до проведения операции Введение 1 дозы АБ во время операции Рассмотреть возможность пролонгирования режима профилактики
Инфицированные/грязные	Присутствует	Биопсия простаты у мужчин с катетером или ИМП	Клинически выраженная ИМП Дренирование по мере необходимости Срочное выполнение ТУР МП и ТУР ПЖ			Лечение антибиотиками

Бактериурия как ключевой фактор различия между условно чистой и контаминированной областью хирургического вмешательства (с изменениями по урогенитальным инфекциямEAU/ICUD, 2010, с. 674–75).

Таблица 11.25. Рекомендации по периоперационной антибактериальной профилактике в урологии

Манипуляция	Возбудители (предполагаемые)	Профилактика	Антибиотики	Примечания
Диагностические манипуляции				
Трансректальная	<i>Enterobacteriaceae</i>	Все пациен-	Фторхинолоны	Однократная

биопсия ПЖ	Анаэробы?	ты	ТМП±СМК Метронидазол?*	доза эффективна у пациентов с низким риском Пролонгированный курс у пациентов с высоким риском
Цистоскопия Уродинамическое обследование	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i> <i>Staphylococci</i>	Нет	ТМП±СМК Цефалоспорины 2 поколения	У пациентов из группы высокого риска
Уретероскопия	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i> <i>Staphylococci</i>	Нет	ТМП±СМК Цефалоспорины 2 поколения	У пациентов из группы высокого риска
Эндоурологические операции и УВЛ				
УВЛ	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i>	Нет	ТМП±СМК Цефалоспорины 2 или 3 поколения Аминопенициллины/ингибитор-защищенные аминопенициллины**	
УВЛ при наличии стента или нефростомы	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i>	Все пациенты	ТМП±СМК Цефалоспорины 2 или 3 поколения Аминопенициллины/ингибитор-защищенные аминопенициллины**	У пациентов с факторами риска
Уретероскопия по поводу неосложненных дистально расположенных камней	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i> <i>Staphylococci</i>	Нет	ТМП±СМК Цефалоспорины 2 или 3 поколения Аминопенициллины/ингибитор-защищенные аминопенициллины Фторхинолоны	У пациентов с факторами риска
Уретероскопия по поводу проксимально расположенных камней и чрезкожное удаление камня	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i> <i>Staphylococci</i>	Все пациенты	ТМП±СМК Цефалоспорины 2 или 3 поколения Аминопенициллины/ингибитор-защищенные аминопенициллины Фторхинолоны	Короткий курс Длительность определяется в/в введение во время операции
ТУР ПЖ	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i>	Все пациенты	ТМП±СМК Цефалоспорины 2 или 3 поколения Аминопенициллины/ингибитор-защищенные аминопенициллины	Пациенты с низким риском и небольшим размером ПЖ, возможно, не нуждаются в профилактике
ТУР опухоли МП	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i>	Нет	ТМП±СМК Цефалоспорины 2	У пациентов с высоким



			или 3 поколения Аминопенициллины/ингибитор-защищенные аминопенициллины	риском и большим размером опухолей
Открытые или лапароскопические урологические операции				
«Чистые» операции	Представители микрофлоры кожи, например, стафилококки Катетер-ассоциированные уропатогены	Нет		У пациентов с высоким риском Кратковременная послеоперационная катетеризация, не требующая лечения
«Условно-чистые» (со вскрытием просвета МВП)	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i> <i>Staphylococci</i>	Рекомендуется	ТМП±СМК Цефалоспорины 2 или 3 поколения Аминопенициллины/ингибитор-защищенные аминопенициллины	Однократно периоперационно
«Условно-чистые»/контаминированные (с использованием сегментов кишечника)	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococci</i> Анаэробы Представители микрофлоры кожи	Все пациенты	Цефалоспорины 2 или 3 поколения Метронидазол	Как для операций на толстом кишечнике
Имплнтация протезов	Представители микрофлоры кожи, например, стафилококки	Все пациенты	Цефалоспорины 2 или 3 поколения Пенициллин (устойчивый к пенициллиназе)	

\* нет данных по применению метронидазола при биопсии простаты.

\*\* Грамотрицательные бактерии за исключением *Pseudomonas aeruginosa*.

# Глава 12

## Повреждения органов мочеполовой системы

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Под травмой понимают физическое повреждение или ранение живой ткани под действием внешнего агента. Травма находится на 6-м месте среди причин смерти в мире; на ее долю приходится 10% всех случаев смерти. Травма уносит ежегодно 5 млн жизней и становится причиной инвалидности многих миллионов людей (4, 5).

Примерно половина случаев смерти от травмы приходится на людей в возрасте 15–45 лет, и в этой возрастной категории она является ведущей причиной смерти. Смертность от травм среди мужчин вдвое превышает аналогичный показатель у женщин, особенно смертность от дорожно-транспортных происшествий и межличностного насилия. Поэтому травматизм является серьезной проблемой здравоохранения, которая связана со значительными социальными и экономическими издержками.

Между географическими регионами и между странами с низким, средним и высоким уровнем экономического развития существует значительная разница в причинах травм и их последствиях. Следует отметить, что употребление алкоголя и токсикомания способствуют повышению травматизма, особенно связанного с межличностным насилием, жестоким обращением с детьми и сексуальным насилием, а также дорожно-транспортными происшествиями.

#### **Травма органов мочеполовой системы**

Травма органов мочеполовой системы наблюдается у представителей обоего пола независимо от возрастной категории, но более распространен травматизм среди мужчин.

Наиболее часто из органов мочеполовой системы повреждаются почки; на долю повреждений почек приходится до 5% всех повреждений (6, 7) и 10% всех повреждений органов брюшной полости (8). При дорожно-транспортных происшествиях (ДТП) причиной повреждения почек бывает сдавление ремнем безопасности или прямой удар рулевым колесом (при лобовом столкновении) либо боковой удар прогнувшейся внутрь салона панелью кузова при боковом столкновении (9).

Травма мочеточника наблюдается относительно редко и по этиологии в основном бывает ятрогенной или обусловленной проникающими огнестрельными ранениями — как в мирное, так и в военное время (10).

Механические повреждения мочевого пузыря обычно бывают связаны с тупой травмой при ДТП или переломом костей таза (11), но могут быть также ятрогенными.

Передний отдел уретры повреждается особенно часто в результате тупой травмы или падения на промежность, в то время как повреждения заднего отдела уретры обычно бывают следствием переломов костей таза, большинство из которых происходят при ДТП (12).

Травма половых органов значительно чаще наблюдается у мужчин. Это связано с особенностями анатомии мужских половых органов, частыми занятиями спортом, участием в актах насилия и военных действиях. Из всех повреждений мочеполового тракта на долю наружных половых органов приходится 1/3–2/3 случаев (13).

### **КЛАССИФИКАЦИЯ ТРАВМ**

Механические повреждения согласно классификации ВОЗ делятся на умышленные (полученные в результате межличностного насилия, военных действий или наносимые самим пострадавшим) и неумышленные (в основном полученные в ДТП, при падениях и других бытовых происшествиях). Во всем мире на долю умышленных травм приходится примерно половина случаев смерти от травм (5). Особым типом неумышленных повреждений являются ятрогенные, причиной которых бывают диагностические или лечебные процедуры.

Механические повреждения классифицируют в соответствии с основным механизмом на проникающие (ранения), когда травмирующий предмет нарушает целостность кожи, и тупые.

Проникающие повреждения в свою очередь делят в зависимости от скорости ранящего предмета на повреждения, полученные:

- высокоскоростными предметами (например, пульей винтовки: 800–1000 м/с);
- среднескоростными предметами (например, револьверной пульей: 200–300 м/с);
- низкоскоростными предметами (например, ножом).

Высокоскоростное оружие вызывает серьезные повреждения, так как пули воздействуют на ткани с большей повреждающей энергией. Они вызывают эффект кавитации, то есть образуют большую полость, которая сразу же спадается, и возникающие при этом силы сдвига вызывают повреждения в значительно большей зоне, чем сама пуля. Кавитация вызывает разрыв тканей, сосудов и нервов, может вызвать переломы костей, отстоящих на расстоянии от пулевого канала. При низкой скорости ранящего снаряда повреждения тканей обычно ограничиваются пулевым каналом.

Контузионный механизм повреждения более сложный, так как включает в себя как тупую, так и проникающую травму и, возможно, даже термический ожог.

Для характеристики тяжести и особенностей механических повреждений предложен ряд классификаций. Наибольшее распространение получила классификация, разработанная Американской ассоциацией хирургического лечения травм (AAST – American Association for the Surgery of Trauma). Ею широко пользуются при лечении больных с травмой почек (см. соответствующий раздел) (14). При оценке повреждений других органов мочеполового тракта обычно указывают анатомическую локализацию и степень тяжести (частичное, полное) повреждения, поэтому в настоящее руководство не включена подробная классификационная таблица AAST.

### **ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ**

Первичное обследование больных с травмой выходит за рамки настоящего руководства и обычно выполняется в отделениях неотложной помощи и

травматологических пунктах. В первую очередь следует стабилизировать состояние и устранить угрозу жизни больного. Это подразумевает обеспечение проходимости дыхательных путей, остановку наружного кровотечения и проведение противошоковых мероприятий. Во многих случаях физикальное исследование выполняют во время стабилизации состояния больного.

Если больной в сознании, то анамнез собирают непосредственно у него. При отсутствии сознания или тяжелых повреждениях важным источником информации о случившемся являются очевидцы травмы и персонал скорой помощи, которые могут сообщить о размерах холодного оружия при колото-резаных ранах или тип и калибр оружия при огнестрельных ранениях. Анамнез должен быть по возможности подробным, так как предсуществующая патология поврежденного органа может отрицательно сказаться на исходе травмы (15, 16).

Важно, чтобы медицинские работники, которые занимаются лечением больных с травмами, помнили о возможности заражения гепатитом В и С. По данным литературы, указанная инфекция была выявлена у 38% больных с проникающими повреждениями наружных половых органов (17). При всех проникающих повреждениях необходима иммунизация против столбняка с учетом прививочного анамнеза больного и особенностей повреждения (в соответствии с рекомендациями по иммунизации Центра по контролю заболеваемости) (18).

### ТРАВМЫ ПОЧЕК

Частота повреждения мочевыводящих путей при травмах живота составляет примерно 10%. На долю повреждений почек приходится примерно 1–5% всех повреждений (1, 2). Почки – наиболее часто травмируемый орган мочеполовой системы, соотношение мужчин и женщин с повреждениями почек составляет 3:1 (3–5). Хотя повреждения почки в остром периоде опасны для жизни, в большинстве случаев удается обойтись консервативным лечением (6). За последние 20 лет успехи, достигнутые в методах медицинской визуализации и лечении повреждений почки, позволили реже прибегать к хирургическому вмешательству и повысили частоту случаев сохранения почки (7–9).

#### Тип повреждения

Повреждения почек классифицируют в зависимости от механизма травмы и делятся на тупые и проникающие. В сельской местности тупая травма значительно превалирует над проникающей и достигает 90–95%, в то время как в городских условиях частота проникающих повреждений значительно возрастает и достигает 20% и выше (10, 11).

#### Тупая травма почки

К тупой травме относится травма, полученная при ДТП, падениях, наездах автомобиля, на спортивных занятиях и при физическом насилии. Дорожно-транспортные происшествия являются основной причиной тупой травмы почек, на долю которой приходится половина всех случаев (12). Повреждения почки при лобовом столкновении и боковом наезде происходят вследствие прямого удара. При лобовом столкновении повреждение вызывается сдавлением ремнем безопасности или ударом о рулевое колесо. При боковом наезде удар наносится прогнувшейся внутрь панелью кузова автомобиля (13). У пассажиров автомобилей, пользующихся передней или боковой воздушной подушкой, частота повреждения почки снижается соответственно на 45,3% и 52,8%, по сравнению с пассажирами, которые такими подушками не пользуются (14). По данным обзора

литературы, опубликованной за последние 20 лет, травма почки при падении с высоты происходит в 16% наблюдений (15). Прямой удар в живот или боковой его отдел во время спортивных занятий – еще одна причина тупой травмы почки. Внезапное торможение тела или сдавление его могут вызвать ушиб, разрыв или отрыв почки.

Повреждение почечных сосудов наблюдается менее чем в 5% случаев тупой травмы живота. Частота повреждения почечной артерии при тупой травме меньше и составляет 0,05–0,08% всех повреждений, получаемых при тупой травме (16). Окклюзия почечной артерии часто возникает при травме, связанной с внезапным торможением движущегося человека. Теоретически почка при таком механизме травмы смещается, что влечет за собой разрыв неэластичной интимы и в результате кровоизлияния в стенку артерии происходит ее тромбоз.

### ПРОНИКАЮЩИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧКИ

Огнестрельные ранения и повреждение колюще-режущими предметами – наиболее частые причины проникающих повреждений почки. Проникающие повреждения почки являются более тяжелыми и менее предсказуемыми по сравнению с тупой травмой почек. Высокая кинетическая энергия пули при огнестрельных ранениях обуславливает более тяжелые разрушения паренхимы и частое сочетание повреждения почки с травмой других органов (17). Проникающее повреждение вызывает разрыв почечной паренхимы, сосудистой ножки почки и собирательной системы.

В военное время из всех органов мочеполового тракта почки повреждаются наиболее часто. В большинстве случаев травма почек сопровождается повреждением других органов живота, а частота нефрэктомии по поводу травмы высока и составляет 25–65% (18–20).

### КЛАССИФИКАЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ

За последние 60 лет в литературе было представлено 26 классификаций травм почки (21), но в настоящее время широко применяется классификация, разработанная AAST (22). По этой классификации различают 5 степеней тяжести повреждения почки (табл. 12.1). Для классификации используют данные компьютерной томографии (КТ) живота и результаты непосредственной ревизии. Оценка по классификации AAST – наиболее весомая переменная, которая помогает определить, следует ли удалить почку или ее можно сохранить (23, 24), а также предсказать риск осложнений после тупой или проникающей травмы.

Таблица 12.1. Классификация повреждений почки, предложенная AAST (22)

Степень*	Описание повреждения
1	Ушиб или ограниченная субкапсулярная гематома
	Отсутствие разрывов
2	Ограниченная периренальная гематома
	Разрыв коркового вещества на глубину <1 см без экстравазации
3	Разрыв коркового вещества >1 см без экстравазации
4	Разрыв: распространяется через корково-медуллярную границу на собирательную систему
	Или
	Сосуды: сегментарное повреждение почечной артерии или вены, ограниченная гематома или частичный разрыв сосудов либо тромбоз
5	Разрыв: множественные разрывы почки
	Или
	Сосуды: разрыв почечной ножки или ее отрыв

\*Если повреждение соответствует 1–3-й степени, но повреждены обе почки, то оценку увеличивают на одну степень.

Высказываются предложения выделить промежуточную степень 4a (повреждения относительно низкого риска, при которых можно обойтись консервативной терапией) и 4b (повреждения высокого риска, при которых хирургическое вмешательство — ангиографическая эмболизация, восстановление почки или нефрэктомия, — по-видимому, окажется более эффективным); в основе такого деления лежит рентгенографическая картина: периренальная гематома, экстравазация контрастного вещества и множественные разрывы почки (26). Предложение относить к 4-й степени повреждение всей собирательной системы включая лоханочно-мочеточниковый сегмент, разрывы сегментарных артерий и вен почки. В соответствии с последним предложением к 5-й степени повреждения относят только разрывы почки в области ворот и тромбоз ее сосудов (27).

### **ДИАГНОСТИКА**

Если при клиническом обследовании возникает подозрение на повреждение почки, необходимо выполнить дополнительные исследования, в частности КТ, пробную лапаротомию для быстрого установления диагноза.

### **АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

К признакам, указывающим на возможное серьезное повреждение почек, относятся характерный механизм травмы: внезапное торможение движущегося тела пациента, как, например, при падении с высоты, при хлыстовой травме или прямой удар в боковую область живота. Если повреждение произошло в результате ДТП, то необходимо выяснить примерную скорость автомобиля, а также, был ли больной пассажиром транспортного средства или пострадал в качестве пешехода.

В ранней фазе лечения особое внимание следует уделить возможным предшествующим заболеваниям почек (28). Больные с единственной почкой представляют особую группу, и в случае повреждения почки под угрозой находится вся масса функционирующей ткани почки (29).

Предшествующая патология почки делает повреждение почки при травме более вероятным. Характер этой патологии следует выяснить. Гидронефроз, развившийся на почве патологии лоханочно-мочеточникового сегмента, мочекаменной болезни, кист или опухоли — наиболее частая патология, осложняющая травму почек (30). На долю его приходится от 4 до 22% случаев повреждений почки (31, 32).

Состояние гемодинамики играет первостепенную роль при лечении всех повреждений почки. В процессе обследования больного с повреждением почки необходимо регистрировать все показатели жизненно важных функций. Физикальное обследование позволяет выявить рану в нижней части грудной клетки, в боковой области живота или верхних его квадрантов, а входное или выходное отверстие пулевого канала в проекции расположения почки. При колото-резаных ранах размер раны не позволяет судить о ее глубине.

Тупая травма спины, бокового отдела живота, нижней части грудной клетки и верхнего этажа живота может стать причиной повреждения почки. Перечисленные ниже признаки позволяют заподозрить повреждение почки:

- гематурия;
- боль в боковом отделе живота;
- кровоподтек в боковой области живота
- ссадины в боковом отделе живота
- перелом ребер;

- вздутие живота;
- пальпируемое образование в животе;
- болезненность живота.

### **ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Наибольшее значение при обследовании больного с повреждением почки имеют анализ мочи, гематокрит и уровень креатинина в крови. Гематурия (микро- или макрогематурия) при повреждении почки наблюдается часто, но специфичность и чувствительность ее недостаточна для дифференцирования незначительных повреждений почки от серьезных. Степень выраженности гематурии не всегда соответствует степени тяжести травмы (33). Такие повреждения, как отрыв мочеточника от почечной лоханки, разрыв почечной ножки или сегментарный тромбоз почечной артерии, гематурию не вызывают (34). По данным Eastham и соавт. (34) у 9% больных с колото-резаными ранами и доказанным повреждением почки гематурия отсутствовала (35).

Гематурия в анамнезе указывает на возможное предшествующее заболевание почек (36). Исследование мочи с помощью тест-полоски — быстрый и довольно надежный способ выявления гематурии. Однако по некоторым данным при пользовании тест-полосками для выявления гематурии частота ложноотрицательных результатов достигает 3–10% (37).

Многократное определение гематокрита в сочетании с показателями жизненно важных функций позволяет оценивать состояние больного в динамике. Снижение гематокрита и необходимость выполнения гемотрансфузий — не прямой показатель кровопотери, который наряду с результатами реанимационных мер, помогает в принятии решений. Однако до завершения обследования невозможно судить, чем вызвано снижение гематокрита: повреждением почки или сопутствующими повреждениями.

Поскольку большинство больных доставляют в течение первого часа после травмы, то определение уровня креатинина в крови по существу отражает его исходный уровень (до травмы), и, если он оказывается повышенным, то это говорит о предшествующем заболевании почек.

### **ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДАМИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ (РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ)**

Решение выполнить рентгенологическое исследование мочевого пузыря основывается на клинической картине и знании механизма травмы. Поскольку большинство повреждений почек относятся к категории нетяжелых и заканчиваются выздоровлением больного без какого-либо вмешательства, предпринимались многочисленные попытки установить, в каких случаях можно обойтись без рентгенологического исследования и сэкономить время и средства (38).

Некоторым больным после тупой травмы почек не требуется рентгенологическое исследование. У больных после тупой травмы почек, у которых имеется микрогематурия без признаков шока, вероятность серьезных повреждений почек низка. Показаниями к рентгенологическому исследованию являются макрогематурия, микрогематурия, шок или серьезные сочетанные повреждения. Однако оно необходимо также больным, у которых повреждение произошло при внезапном торможении движущегося тела, когда имеются клинические признаки повреждения почек или сочетанные повреждения, с целью исключения отрыва мочеточника и повреждения почечной ножки (39).

При проникающих ранениях туловища вероятность повреждения почек высока. Если расположение входного или выходного отверстия раневого канала в

проекции почки вызывает подозрение на повреждение почки, необходимо исследование методами визуализации независимо от степени гематурии (40).

Рекомендации	УУР
При поступлении больного с травмой, у которого подозревают повреждение почки, следует оценить состояние гемодинамики. Если больной в сознании, необходимо собрать анамнез, опросить очевидцев травмы и персонал скорой помощи, выяснить время травмы и ее обстоятельства	A
Следует выяснить также, не было ли ранее у больного каких-либо заболеваний почек и операций на них (например, обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента, крупные кисты, мочекаменная болезнь)	A
Необходимо тщательно осмотреть грудную клетку, живот, поясничную область, чтобы исключить проникающие ранения. Выявление при физикальном обследовании таких признаков, как гематурия, болезненность, ссадины и кровоподтеки в боковой области живота, перелом ребер, болезненность передней брюшной стенки, вздутие живота или пальпируемое образование в животе, указывает на возможное повреждение почки	B
Мочу больного, у которого подозревают повреждение почки необходимо исследовать на гематурию (визуально или с помощью тест-полоски)	B
Снижение гематокрита при определении его в динамике указывает на продолжающееся кровотечение	B
Определение уровня креатинина при поступлении позволяет судить, было ли до травмы заболевание почек у пострадавшего	C
Больным, получившим тупую травму, у которых имеются макрогематурия или микрогематурия в сочетании с нестабильностью гемодинамики, необходимо дополнить рентгенологическое исследование	B
Рентгенологическое исследование рекомендуется всем больным, у которых травма произошла при внезапном торможении движущегося тела, особенно если имеются серьезные сопутствующие повреждения	B
Всем больным с гематурией, появившейся после проникающего ранения живота или грудной клетки, показано экстренное рентгенологическое исследование	B
Одного лишь УЗИ почек недостаточно для диагностики повреждения. Тем не менее, этот метод исследования достаточно информативен при политравме и в отдаленном периоде у выздоравливающих больных	C
КТ с введением контрастного вещества и выполнением поздних снимков является «золотым стандартом» в диагностике повреждений почек и определения степени их тяжести у больных со стабильной гемодинамикой	A
Если КТ противопоказана или нет возможности ее выполнить для диагностики повреждения почек, можно прибегнуть к альтернативным методам исследования: экскреторной урографии, МРТ и радиоизотопной скинтиграфии	C
В тех случаях, когда состояние больного требует незамедлительной операции можно выполнить экскреторную урографию с однократным введением контрастного вещества.	C
Ангиография безопасный и надежный метод диагностики.	B

УУР — уровень убедительности рекомендаций

## Лечение

### Показания к эксплоративной операции

Показания к эксплоративной операции на почке складываются из типа повреждения, потребности в геотрансфузии, уровня азота мочевины крови, креатинина и степени тяжести повреждения (59). Однако на тактику лечения повреждений почек и решение выполнить эксплоративную операцию могут повлиять также сопутствующие повреждения органов брюшной полости (60).

Нестабильность гемодинамики, угрожающая жизни больного, при кровотечении из почки является абсолютным показанием к эксплоративной операции независимо от типа травмы (61, 62). Из других показаний следует отметить нарастающую или пульсирующую периренальную гематому, выявленную при эксплоративной лапаротомии, выполненной по поводу сопутствующих повреждений.

При персистирующей экстравазации и уриноме обычно с успехом выполняют



эндоурологические вмешательства. При неубедительных результатах исследования методами визуализации, предшествующей патологии почек или случайно диагностированной опухоли хирургическое вмешательство может понадобиться даже при незначительном повреждении почки (36).

Повреждение почки 5-й степени тяжести, когда имеется разрыв почечных сосудов, является абсолютным показанием к хирургическому вмешательству. Между тем появляется все больше сообщений о том, что если повреждение 5-й степени тяжести ограничивается лишь разрывами паренхимы, то при стабильной гемодинамике можно обойтись консервативным лечением (63–66). У больных с такими повреждениями критерием необходимости хирургического вмешательства является продолжающееся снижение объема циркулирующей крови, требующее выполнения гемотрансфузий. К другим факторам, которые склоняют врача в пользу выполнения операции, относятся периренальная гематома, размер которой превышает 3,5 см, экстравазация контрастного вещества и наличие повреждений, соответствующих 4–5-й степени тяжести (26). Оценка по шкале тяжести повреждений (ISS), равная 16 баллам, и 4-я степень тяжести повреждений почки указывают на то, что больному, скорее всего, понадобится хирургическое вмешательство, в то время как оценка тяжести повреждений более 16 баллов (ISS >16) и угнетение сознания (менее 8 баллов по шкале комы Глазго) указывают на высокую вероятность летального исхода (67).

#### **РЕНТГЕНОХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

Рентгенохирургические вмешательства обеспечили наибольший прогресс в лечении травм почек за последнее десятилетие. Принимая решение при обширных разрывах почки, балансируют между выполнением нефрэктомии при незамедлительном хирургическом вмешательстве и возможностью сохранить почку при активно-выжидательной тактике, но с большим риском осложнений. Эндovasкулярный метод лечения представляет собой эффективный малоинвазивный метод, который применяется при повреждении сосудов почки и нередко позволяет сохранить ткань почки или весь орган.

Ангиография в сочетании с селективной эмболизацией — разумная альтернатива лапаротомии при условии, что других показаний для экстренной открытой операции нет. Больным со стабильной гемодинамикой и повреждением почки 3-й и более высокой степени тяжести целесообразно выполнить ангиографию с последующей эмболизацией, если имеются признаки продолжающегося кровотечения (68). Рентгенологические признаки угрожающего жизни кровотечения: массивная экстравазация, наличие большого девааскуляризованного сегмента, повреждения, соответствующие 4-й или 5-й степени тяжести, разрыв или отрыв артерии, глобальная или сегментарная гипоперфузия почки, разрыв интимы, ложная аневризма, кровотечение из сегментарной или субсегментарной артерии и тромбоз указывают на необходимость выполнения ангиографии.

Показаниями к ангиографической эмболизации являются также периренальная гематома, сдавливающая почку и нарушающая ее перфузию (синдром перинефрального ложа, или «почка Пейджа»), и экстравазация контрастного вещества (69).

Некоторым больным с политравмой выполняют лапаротомию и восстановительную операцию на поврежденном органе брюшной полости, а затем в связи с выявленной при КТ или во время лапаротомии нарастающей забрюшинной гематомой прибегают к эмболизации кровоточащей ветви почечной артерии. Ангиоэмболизация показана также при персистирующей

посттравматической гематурии. Поскольку при первичных и повторных вмешательствах частота успешных результатов одинаково высока, то при соответствующих клинических показаниях оправдано выполнение повторной операции (70).

Наиболее частым повреждением почечной артерии является расслоение ее стенки, которое приводит обычно к частичной или полной ее окклюзии. Полный отрыв почечной артерии происходит реже. Вопрос о лечении окклюзии почечной артерии противоречив. Артериальное кровотечение иногда спонтанно прекращается, если развивается тампонада почки в капсуле Герота. Но если капсула была повреждена, то тампонада не развивается, и гематома распространяется за ее пределы в параренальное пространство. Без катетерной эмболизации стабилизировать состояние таких больных невозможно, поэтому единственным выходом является выполнение экстренной лапаротомии (71).

Успешные результаты при эмболизации почечной артерии у больных с травмой почки по данным клинического исследования достигаются в 65% случаев (72), но по данным ангиографического контроля у больных с повреждением почки вследствие тупой травмы при стабильной гемодинамике показатель успешных результатов составляет 94,45% (73). Устранение гематурии с помощью суперселективной эмболизации ветвей почечной артерии достигнуто у 98% больных, причем этот показатель был одинаков как при тупой травме, так и при проникающих ранениях (74). Частота осложнений минимальна и, хотя эмболизация была эффективна при повреждениях 4-й степени у больных, отобранных для консервативного лечения, при повреждениях 5-й степени этот метод оказался неэффективным (72).

Повреждения почечной ножки обычно лечат хирургическим путем, однако все чаще появляются сообщения об эндоваскулярных вмешательствах при травматическом расслоении стенки почечной артерии и ее разрыве. В особых клинических ситуациях, например при тяжелой политравме или при высоком хирургическом риске основной ствол почечной артерии можно эмболизировать, причем эмболизация может быть в этих случаях как окончательным (дефинитивным) вмешательством, так и промежуточным, позволяющим добиться стабилизации состояния больного для выполнения отсроченной нефрэктомии. При ангиографии, выполняемой больным с повреждением периферических отделов почечного артериального русла, выявляют экстравазацию контрастного вещества, формирование псевдоаневризмы, разрыв артерии, неровность ее контуров, формирование артериовенозной и артериочашечковой фистулы.

Эмболизацию артерии при повреждении 4–5-й степени тяжести следует выполнять с осторожностью, так как показатель успешных результатов при первом вмешательстве низкий и обычно возникает необходимость в дополнительном вмешательстве. Однако сама эмболизация безопасна и не дает побочных эффектов при среднесрочном наблюдении (73, 75). На больных, у которых нет других показаний к экстренной лапаротомии, ангиография и возможная эмболизация сказываются благоприятно. Рентгеноконтрастное вещество, вводимое при ангиографии не вызывает нефропатии (76).

### **РЕВИЗИЯ И РЕКОНСТРУКЦИЯ**

Частота выполнения эксплоративной операции при тупой травме составляет менее 10% (61) и продолжает снижаться, так как центров, которые придерживаются консервативного лечения при повреждениях почек, становится все больше (77). Цель эксплоративной операции при травме почки состоит в остановке кровотечения и спасении почки. Большинство авторов, располагающих

значительным опытом лечения повреждений почек, придерживается чрезбрюшинного доступа (78, 79). Доступ к сосудистой ножке почки осуществляют путем рассечения брюшины задней стенки брюшной полости над аортой медиальнее нижней брыжеечной вены.

Временное пережатие сосудов почки перед вскрытием фасции Герота является безопасным и эффективным приемом при выполнении ревизии и реконструкции (80). Оно позволяет уменьшить кровопотерю, а выполнение нефрэктомии не вызывает азотемии и повышения летальности (81). Стабильные гематомы, выявленные при лапаротомии, выполненной по поводу сопутствующих повреждений, вскрывать не следует.

Реконструкцию почки удается выполнить в большинстве случаев. Частота выполнения нефрэктомии во время эксплоративной лапаротомии составляет примерно 13%. Обычно необходимость в удалении почки возникает при проникающих ранениях, массивных гемотрансфузиях, нестабильной гемодинамике и высоких баллах по шкале оценки повреждений (82). Сочетанное повреждение других органов брюшной полости в некоторых случаях также склоняют к выполнению нефрэктомии (83). Летальность зависит от тяжести повреждений в целом и часто не связана непосредственно с повреждением самой почки (84).

При огнестрельных ранениях, полученных высокоскоростной пулей, выполнить реконструкцию почки бывает трудно, поэтому ее часто приходится удалять (85). Из способов реконструкции наиболее частым является ушивание раны почки. Если в результате повреждения в почке появляются участки нежизнеспособной ткани, то выполняют резекцию почки. Если оказывается поврежденной собирательная система, желательно ушить ее герметично, хотя некоторые авторы ограничиваются просто ушиванием паренхимы почки над поврежденной собирательной системой и получают хороший результат. Если капсула почки повреждена, для закрытия дефекта можно использовать прядь сальника на ножке или кусочек периренального жира (86). При реконструкции почки для остановки кровотечения используют также различные гемостатические агенты и герметики (87). Во всех случаях забрюшинное пространство на стороне повреждения необходимо дренировать, учитывая возможность временного просачивания мочи.

Повреждение сосудов почки обычно наблюдается при тяжелом повреждении ее паренхимы и ассоциировано с высокой периоперационной летальностью и частыми осложнениями. Тупая травма почечной артерии наблюдается редко. Допустимо консервативное лечение (10). При тупой травме выполнить восстановительную операцию при повреждении 5-й степени тяжести, если даже и удастся, то очень редко (88). Такая операция оправдана при повреждении единственной почки или при повреждении обеих почек (89). Если другая почка сохранна, то реваскуляризацию поврежденной почки не выполняют (8, 12). Результаты после нефрэктомии при повреждении ствола почечной артерии такие же, как после реваскуляризации почки. Функция оставшейся почки в ранние сроки после нефрэктомии не нарушается.

## **Нехирургическое лечение повреждений почки**

### **Тупая травма почки**

По мере уточнения показаний к эксплоративной операции при повреждении почек, нехирургическое лечение стало методом выбора в большинстве случаев таких повреждений. У больных со стабильной гемодинамикой оно состоит в назначении поддерживающей терапии, постельного режима и наблюдения в

динамике, а некоторые авторы рекомендуют также назначать с профилактической целью антибиотики (8). При первичном консервативном лечении частота выполнения нефрэктомии невелика, не увеличивается также частота осложнений в раннем и отдаленном периоде (90).

При нормальной картине на КТ, полученной дополнительно к клиническому обследованию, в большинстве случаев нет необходимости в госпитализации или длительном наблюдении для выявления возможных повреждений почки (91). При всех повреждениях почки 1-й и 2-й степени можно обойтись нехирургическим лечением, независимо от того, тупая это травма или проникающая. Мнения о том, каким должно быть лечение при травме 3-й степени тяжести, противоречивы, однако в исследованиях последнего времени больше придерживаются активно-выжидательной тактики (92–94). Больных, у которых выявлена экставазация мочи только на одной стороне без признаков повреждения другой почки, можно лечить без хирургического вмешательства, при этом частота выздоровления превышает 90% (98). Единственным показанием к выполнению реконструктивной операции при повреждении почки является продолжающееся кровотечение (96).

У большинства больных, поступающих с травмой почки 4-й или 5-й степени тяжести, обычно имеются сопутствующие повреждения, поэтому частота выполнения эксплоративной операции и нефрэктомии у них высока (97). Хотя продолжающие поступать сообщения о тактике лечения таких больных говорят о том, что многих из них можно успешно лечить консервативно, придерживаясь активно-выжидательной тактики (98). Консервативное лечение с самого начала оправдано у больных с нежизнеспособными фрагментами почки, со стабильной гемодинамикой (99), хотя частота осложнений в таких случаях высокая и нередко в более поздние сроки приходится выполнять операцию (100).

Нехирургическое лечение при сегментарном повреждении почечной артерии дает хорошие результаты (101). Лечение при одностороннем повреждении почечной артерии обычно должно быть консервативным, если гемодинамика стабильна, операция показана лишь при повреждении обеих почечных артерий и при единственной почке.

Консервативное лечение рекомендуется при одностороннем тромбозе почечной артерии. Больных с таким повреждением следует наблюдать в отдаленном периоде, учитывая возможность развития артериальной гипертензии. Тромбоз почечной артерии вследствие тупой травмы у больных с политравмой указывает на тяжелое повреждение почки. Хирургу необходимо взвесить шансы на сохранение почки и восстановление ее функции, и риск развития в дальнейшем осложнений (102).

### **Проникающие повреждения почки**

Почти всем больным с проникающим повреждением почки 4-й степени тяжести приходится выполнять эксплоративную операцию, в то время как при тупой травме необходимость эксплоративной операции возникает лишь в 20% случаев (103). Изолированные повреждения почки 4-й степени тяжести наблюдаются редко, и тактические решения принимаются только на основании объема повреждений. У таких больных к нехирургическому лечению прибегают чаще.

Продолжающееся кровотечение — основное показание к эксплоративной операции и реконструкции почки. При всех тяжелых повреждениях нехирургическое лечение допустимо лишь после уточнения степени тяжести и при стабильной гемодинамике (96).

При проникающих ранениях традиционно выполняют операцию. Однако если

состояние больных остается стабильным, то следует оценить тяжесть повреждений и выявить все сопутствующие повреждения. При огнестрельных ранениях операция показана лишь в том случае, если повреждены ворота почки или кровотечение не прекращается, а также при повреждении мочеточника и разрыве почечной лоханки (104).

При огнестрельных ранениях низкоскоростной пулей и колото-резаных ранах возможно консервативное лечение с приемлемыми исходами (105). В отличие от таких повреждений, при ранениях высокоскоростной пулей разрушения более обширные и может потребоваться выполнение нефрэктомии. Нехирургическое лечение при проникающих ранениях возможно в отдельных случаях у больных со стабильной гемодинамикой; успешные результаты удается получить примерно у 50% больных с колото-резанными ранами и у 40% с огнестрельным ранением (106–108).

Если рана локализуется в области, ограниченной задней и передней подмышечными линиями, в 88% случаев больных удается лечить консервативно (109). При локализации раны в боковом отделе туловища, повреждение чаще оказывается 3-й степени, в то время как при локализации ее на животе повреждение чаще бывает 1-й степени. Систематизированный подход, основанный на клиническом, лабораторном и рентгенологическом исследовании позволяет избежать напрасной эксплоративной операции и отрицательных последствий просмотренных повреждений при несвоевременно выполненном хирургическом вмешательстве (62). Колото-резаные раны и повреждения почки 3-й или более высокой степени тяжести чаще непредсказуемы и ассоциированы с высокой частотой поздних осложнений, если применяется активно-выжидательная тактика (110). В последние годы в травматологических центрах у отдельных больных при повреждениях почки колюще-режущими предметами чаще стали придерживаться нехирургического лечения (111).

Всем больным с огнестрельными ранениями, состояние которых позволяет оценить тяжесть повреждений почки, при стабильной гемодинамике, отсутствии диффузной боли в животе или признаков перитонита показано нехирургическое лечение. Положительный результат прицельного УЗИ при травме (FAST) не является противопоказанием к консервативному лечению, он может быть обусловлен изолированным повреждением солидного органа. КТ по-прежнему играет важную роль в оценке степени повреждения солидных органов, позволяет исключить повреждение полых органов и выявить острые осложнения, при которых необходимо рентгенохирургическое вмешательство. Такое тщательное обследование позволяет отдельных больных с огнестрельными ранениями печени, селезенки и почек лечить консервативно с хорошим функциональным результатом (106). Превосходные результаты, полученные у больных с сегментарным повреждением почечной артерии, подтверждают возможность консервативного лечения этой категории больных (101).

### **ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

Риск развития осложнений у больных, которых лечат консервативно, растет в соответствии со степенью тяжести повреждения. Повторное исследование методами визуализации на 2–4-й день после травмы позволяет свести к минимуму вероятность просмотренных осложнений, особенно при повреждении 3–5-й степени тяжести (112). Однако целесообразность частого выполнения КТ после травмы не доказана и, назначая это исследование необходимо взвесить возможный риск для больного повторной дозы облучения. При появлении лихорадки, не поддающейся объяснению снижению гематокрита или

интенсивной боли в боковом отделе живота КТ следует выполнять всегда. При повреждениях почки 1–4-й степени тяжести, когда состояние больного не внушает опасений от КТ можно воздержаться без ущерба для больного (113).

Радионуклидная скintiграфия почек эффективный метод исследования, который позволяет проследить за восстановлением функции поврежденной почки и документировать ее после выполнения реконструктивной операции (114). В отдаленном периоде следует выполнить физикальное обследование, анализ мочи, рентгенологическое исследование, мониторинг АД, анализ биохимических показателей функции почки (99). Снижение функции почки коррелирует с оценкой по шкале травмы, разработанной Американской ассоциацией по хирургическому лечению травм (AAST); она не зависит от механизма травмы (тупая или проникающая) и метода лечения (нехирургическое или реконструктивная операция на почке) (115, 116). Исследования в отдаленном периоде прекращают в том случае, если стабилизируются все лабораторные показатели и наступает выздоровление, хотя в связи с повышенным риском появления артериальной гипертензии в течение ряда лет необходим мониторинг АД. (117). Вопрос о последствиях травм почки в литературе освещен недостаточно.

### **Осложнения**

К ранним осложнениям, возникающим в первый месяц после повреждения, относятся кровотечение, инфекция, перинефральный абсцесс, сепсис, формирование мочевого свища, артериальная гипертензия, экстрavasация мочи и образование уриномы. В более позднем периоде возможны такие осложнения, как кровотечение, гидронефроз, образование мочевых камней, хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия, артериовенозный свищ и псевдоаневризма. Отсроченное забрюшинное кровотечение может угрожать жизни больного, и предпочтительным способом его остановки является ангиографическая эмболизация (118). При перинефральном абсцессе лучше прибегнуть к чрескожному дренированию, хотя в некоторых случаях приходится выполнять открытое дренирование. Чрескожные вмешательства при осложнениях представляют меньшую опасность, и вероятность выполнения нефрэктомии при этих вмешательствах меньше, чем при повторной открытой операции, когда инфицированные ткани затрудняют выполнение реконструкции почки (61).

Травма почки — редкая причина артериальной гипертензии, которая появляется в основном у молодых мужчин. Частота развития посттравматической артериальной гипертензии по данным литературы составляет менее 5% (119, 120). Артериальная гипертензия может развиваться остро в результате наружной компрессии периренальной гематомой (почка Пейджа) или быть хронической, связанной со сдавлением формирующимся рубцом. Артериальная гипертензия обычно зависит от секреции ренина и ассоциирована с повреждением паренхимы почки. Ренин-опосредованная артериальная гипертензия может осложнить отдаленный период после травмы; обычно ее причиной бывают тромбоз почечной артерии, её сегментарной ветви, стеноз почечной артерии (почка Гольдблатта), наличие нежизнеспособных фрагментов почечной паренхимы и образовавшийся артериовенозный свищ. Ангиография является достаточно информативным методом диагностики при посттравматической артериальной гипертензии (121). Лечение требуется в тех случаях, когда артериальное давление удерживается на высоких цифрах, и включает в себя медикаментозную терапию, иссечение ишемизированной почечной паренхимы, реконструктивную

сосудистую операцию или удаление всей почки (121).

Экстравазация мочи после реконструктивной операции на почке часто постепенно уменьшается без какого-либо вмешательства, если нет обструкции мочеточника или инфекции мочевых путей. Ретроградное стентирование мочеточника улучшает дренирование мочи и способствует заживлению (122). Продолжающаяся экстравазация мочи из жизнеспособной почки после тупой травмы часто идет на убыль после установления стенки в мочеточник, а при необходимости и после чрескожного дренирования (123).

Артериовенозный свищ обычно проявляется поздней гематурией, чаще после проникающего повреждения. При артериовенозных свищах хороший результат дает чрескожная эмболизация, но если свищ большой, то возникает необходимость в открытой операции (124). После эмболизации могут развиваться осложнения, в частности инфекция, сепсис, мочевого свищ и инфаркт почки (125). Развитие псевдоаневризмы — редкое осложнение после тупой травмы почки. Многочисленные описания случаев говорят об эффективности и надежности катетерной эмболизации (126, 127). Описан случай почечной колики, связанной с обструкцией, застрявшей в почке пулей, и успешно вылеченный путем эндоскопического вмешательства (128). Возможны и другие осложнения, например обструкция двенадцатиперстной кишки вследствие сдавления ее забрюшинной гематомой (129).

#### **ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ПОЛИТРАВМОЙ**

Примерно в 8–10% случаев тупой и проникающей травмы живота бывают повреждены также почки. Частота сочетанных повреждений при проникающей травме почек колеблется в пределах 77–100%. У большинства больных с проникающей травмой почек имеются также сочетанные повреждения других органов. Если нет нарастающей гематомы и нестабильности гемодинамики, сочетанные повреждения других органов не повышают вероятность выполнения нефрэктомии (11). По данным Rosen and McAninch, тупая и проникающая травма одинаково часто сочетается с повреждением поджелудочной железы. Им удалось сохранить почку у большинства больных, а частота осложнений составила 15% (130). Аналогичные данные о частоте осложнений (16%) были получены при наблюдении больных с сочетанным повреждением толстой кишки и почек. По данным одного обзора, в котором обобщен 17-летний опыт наблюдения больных с такими повреждениями, в 58% случаев была выполнена эксплоративная операция, а в 16% случаев — нефрэктомия (131).

Повреждения почек при тупой травме грудной клетки наблюдаются редко. В исследовании, проведенном на больных с политравмой, консервативное лечение оказалось безопасным и не вызвало увеличения частоты осложнений (65).

<b>Рекомендации</b>	<b>УУР</b>
При тупой травме почки больных можно лечить консервативно (постельный режим, мониторинг показателей жизненно важных функций) до прекращения макрогематурии	В
При повреждении почки колюще-режущими предметами или низкоскоростной пулей к отдельным больным со стабильной гемодинамикой, у которых удается оценить тяжесть повреждения, можно применить активно-выжидательную тактику. Показаниями к эксплоративной операции являются: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ нестабильность гемодинамики;</li> <li>▪ наличие сопутствующих повреждений, требующих выполнения хирургической ревизии;</li> <li>▪ нарастающая или пульсирующая гематома, выявленная при лапаротомии;</li> <li>▪ 5-я степень тяжести повреждений.</li> </ul>	В
Рентгенохирургическое вмешательство при продолжающемся кровотечении из поврежденной почки показано при отсутствии других повреждений, требующих выполнения лапаротомии	В

Рекомендации	УУР
Реконструкцию почки можно предпринять в тех случаях, когда достигнута остановка кровотечения и сохранился достаточный объем жизнеспособной паренхимы почки	В
Повторное исследование методами визуализации рекомендуется в тех случаях, когда возникает подозрение на осложнения, при повышении температуры, появлении боли в боковом отделе живота и при продолжающемся снижении гематокрита	В
С помощью радионуклидной сцинтиграфии почек можно подтвердить восстановление функции почек	С
Первое обследование в отдаленном периоде необходимо провести примерно на 3-м месяце после травмы почки и связанной с ней госпитализации. Обследование в отдаленном периоде включает в себя: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ физикальное исследование;</li> <li>▪ анализ мочи;</li> <li>▪ рентгенологическое исследование;</li> <li>▪ измерение АД в динамике;</li> <li>▪ биохимические показатели функции почек.</li> </ul>	С
Особенности наблюдения больных и характер исследований в каждом случае определяли индивидуально	С
При осложнениях, развивающихся после травмы почки, необходимо тщательное рентгенологическое исследование	В
Медикаментозная терапия и минимально инвазивные вмешательства — наиболее предпочтительные методы лечения осложнений	С
Больных с политравмой, включающей также повреждение почек необходимо обследовать, ориентируясь на повреждение, которое представляет наибольшую угрозу здоровью и жизни	С
В тех случаях, когда в качестве метода лечения травмы выбран хирургический, во время операции следует восстановить по возможности все поврежденные органы брюшной полости	С
При консервативном лечении решение по каждому поврежденному органу принимается отдельно	С

УУР = уровень убедительности рекомендаций.

### ЯТРОГЕННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧКИ

- Ятрогенные повреждения почки зависят от особенностей выполняемого вмешательства и наблюдаются в 1,8–15% случаев (УДД: 3).
- Тяжелые повреждения, требующие хирургического лечения, редки (УДД: 3).
- В большинстве случаев ятрогенные повреждения почки — это сосудистые повреждения (УДД: 3).
- Ятрогенные повреждения почечного аллотрансплантата наблюдаются чаще (УДД: 3).
- Повреждения, возникающие во время хирургического вмешательства, устраняют сразу (УДД: 3).
- Симптомы тяжелого ятрогенного повреждения почки требуют изучения (УДД: 3).

### Эпидемиология и этиология

Большие гематомы после биопсии почки образуются в 0,5–1,5% случаев и связаны с разрывом паренхимы или повреждением артерии [136]. Псевдоаневризмы почечной артерии и ее ветвей, проходящих в толще паренхимы (0,9%) могут образоваться при чрескожной биопсии, нефростомии и при резекции почки (0,43%) (133). При чрескожной нефролитотрипсии кровотечение является наиболее опасным ятрогенным повреждением. Повреждение сосудов наблюдается довольно часто на любом этапе операции, особенно когда пункция выполняется слишком медиально или приходится прямо на почечную лоханку.

К другим повреждениям относятся образование артериовенозных свищей и разрыв чашечно-лоханочной системы, вызывающий экстравазацию и всасывание



ирригационного раствора. Ятрогенные повреждения почки при ее трансплантации наблюдаются чаще и приводят к расслоению стенки артерии, образованию артериовенозного свища, интратенальной псевдоаневризмы, артериально-чашечного свища. Псевдоаневризма – редкое осложнение биопсии почечного аллотрансплантата. Хотя частота осложнений (включая гематому, артериовенозный свищ, макрогематурию и инфекцию) при биопсии трансплантированной почки в целом составляет 9%, сосудистые осложнения, при которых необходимо хирургическое вмешательство наблюдаются лишь в 0,2–2,0% случаев (134). К развитию этих осложнений предрасполагают артериальная гипертензия, медуллярная кистозная болезнь почки, взятие образца ткани из центральной части почки и из нескольких пункционных каналов (135). Артериовенозные свищи и псевдоаневризмы образуются в 1–18% случаев биопсии почечного аллотрансплантата, а в 30% случаев они сочетаются (136).

Экстраренальные псевдоаневризмы после трансплантации обычно образуются в области анастомоза и бывают связаны с локальной гематогенной инфекцией. Расслоение стенки артерии после трансплантации почки происходит редко и обычно в раннем послеоперационном периоде (137).

Ятрогенные травмы почек, связанные с эндопиелотомией, делят на опасные (повреждение сосудов) и менее опасные (образование уриномы) (138). При выполнении чрескожной или лапароскопической криоабляции большим с небольшой опухолью почки может образоваться бессимптомная периферическая гематома или самостоятельно рассасывающаяся уринома.

Сосудистое повреждение – редкое осложнение эндоваскулярных вмешательств, которое наблюдается в 1,6% случаев, в отличие от больных, подвергающихся традиционным хирургическим вмешательствам. Почечные сосуды особенно уязвимы при операциях, выполняемых по поводу опухоли (139). Инородные тела почки, такие, как нерассасавшаяся губка, оставленная проволока после открытых или эндоурологических операций, встречаются редко.

## **ДИАГНОСТИКА**

Гематурия после нефростомии наблюдается часто, но массивное забрюшинное кровотечение – редкое осложнение. Если нефростомический дренаж прободает почечную лоханку, может возникнуть сильное артериальное кровотечение. Смещенный катетер следует удалить через проволочный проводник и выполнить эмболизацию артерии, которая может быстро остановить кровотечение. Поправить положение катетера и переустановить его в собирательной системе почки можно под контролем КТ (140). Кровотечение можно предупредить, воздерживаясь от выполнения хирургических и диагностических вмешательств у больных с коагулопатией, а также стараясь избегать технических погрешностей и попасть катетером в почечные чашечки, чтобы не вызвать перфорацию собирательной системы. Чтобы снизить вероятность перфорации почечной лоханки, следует вводить дилататор не дальше чашечек, манипулировать катетером крайне осторожно, особенно вблизи лоханочно-мочеточникового сегмента, и не допускать перегиба проволочного проводника (141). Артериовенозный свищ, образовавшийся после чрескожной биопсии, может вызвать тяжелую артериальную гипертензию. При появлении боли в боковом отделе живота и снижении гематокрита, даже в отсутствие гематурии, следует заподозрить образование псевдоаневризмы.

Во время чрескожной нефролитотрипсии острое кровотечение может быть обусловлено повреждением передней или задней сегментарной артерии, а причиной позднего послеоперационного кровотечения может быть повреждение

междолевой артерии или артерии нижнего полюса, образование артериовенозного свища или посттравматической аневризмы (142). Для диагностики сосудистых повреждений выполняют дуплексное УЗИ и КТ-ангиографию. Точный контроль объема введенного и выделившегося ирригационного раствора позволяет своевременно заподозрить его экстравазацию. Интраоперационный контроль за уровнем электролитов в сыворотке крови, кислотно-щелочным равновесием, степенью оксигенации и мониторинг артериального давления — действенный способ предупреждения попадания ирригационного раствора в кровь, так как оно может привести к развитию метаболического ацидоза, гипонатриемии, гипокалиемии, перитонита и кишечной непроходимости.

Расслоение стенки почечной артерии трансплантированной почки, проявляется анурией и длительной зависимостью больного от гемодиализа. При доплеровском УЗИ в таких случаях можно выявить нарушение артериального кровотока. Расслоение сосудистой стенки может вызвать тромбоз почечной артерии и/или вены.

После ангиопластики и установления стентки в почечную артерию, при рентгенологическом исследовании можно выявить артериовенозный свищ, псевдоаневризму и экстравазацию контрастного вещества, так как во время вмешательства проволочный проводник может проткнуться почечную паренхиму и даже выйти за пределы почечной капсулы. Частыми симптомами псевдоаневризмы являются боль в боковом отделе живота и макрогематурия, сохраняющиеся в течение первых 2–3 недель после хирургического вмешательства (143). При образовании артериовенозного свища или псевдоаневризмы в трансплантированной почке боль отсутствует, но могут появиться гематурия или гиповолемия вследствие феномена обкрадывания, а также связанной с ним почечной недостаточности и артериальной гипертензии. Возможно развитие гиперсистолической сердечной недостаточности. У больных с экстраренальной псевдоаневризмой может развиваться инфекция и кровотечение, отеки, появиться боль в ногах и перемежающаяся хромота. При доплеровском УЗИ у больных с артериовенозным свищом выявляют увеличение скорости кровотока, низкое сосудистое сопротивление, изменение формы спектральной кривой кровотока с локальным выходом крови за пределы сосуда, а также возможное расширение почечной вены (144). Псевдоаневризмы на сонограммах имеют вид анэхогенной кисты, в которой при цветовом доплеровском картировании отмечаются признаки кровотока.

К возможным осложнениям, вызываемым нерассасавшейся гемостатической губкой, относятся абсцедирование, образование гнойного свища вследствие прорыва гноя наружу или в кишечник, сепсис. Она может стать также причиной образования псевдотумора или иметь вид солидного образования. При МРТ легко распознать ее по характерным признакам (145). Рассасывающиеся гемостатические губки могут вызвать также гигантоклеточную реакцию как на инородное тело, но распознать ее с помощью методов визуализации невозможно из-за отсутствия специфических признаков. Стенты, фрагменты сломанного струны-проводника, например Acucise, также являются инородными телами и служат матрицей для осаждения солей и образования мочевого камня (146).

## ЛЕЧЕНИЕ

Небольшие субкапсулярные гематомы, образующиеся после нефростомии, рассасываются самостоятельно, а лучшим способом лечения артериовенозных свищей является эмболизация приносящей артерии. Артериовенозные свищи и

псевдоаневризмы, образующиеся после биопсии почки, также лечат с помощью эмболизации (147).

Кровотечение, осложняющее чрескожную нефролитотрипсию, может быть артериальным и венозным. Для остановки кровотечения, обусловленного повреждением крупной вены, у больного с почечной недостаточностью можно выполнить открытое хирургическое вмешательство или ангиографическую эмболизацию с помощью баллонного катетера (148). В случае профузного кровотечения, возникшего к концу чрескожной нефролитотрипсии, консервативное лечение обычно эффективно. Больного в таком случае укладывают в положение лежа на спине, пережимают нефростомический катетер и форсируют диурез. Суперселективная эмболизация бывает необходима у менее чем 1% больных и оказывается эффективной более чем в 90% случаев (149). Ухудшение состояния больных в раннем периоде после вмешательства бывает более выраженным у больных с единственной почкой, но в отдаленном периоде отмечается улучшение морфологических и функциональных результатов (150). При разрыве почечной лоханки чрескожную нефролитотрипсию следует прекратить и тщательно следить за состоянием больного в динамике. Брюшную полость и забрюшинное пространство дренируют, налаживают поддерживающую терапию (151). При ятрогенном разрыве вен почки прибегают к восстановлению вены путем ушивания ее стенки или пластики аутовенозной заплатой либо шунтируют поврежденный участок политетрафторэтиленовым сосудистым протезом (152).

Если консервативное лечение у больного с псевдоаневризмой оказывается неэффективным и появляются клинические признаки кровотечения в сочетании со снижением гемоглобина, следует выполнить артериальную эмболизацию (153). Поскольку частота успешных результатов при первичной и повторной операции одинакова, то повторное вмешательство, если позволяет клиническое состояние больного, оправдано (70).

Традиционно больным с кровотечением, возникшим после чрезбрюшинной лапароскопической операции на почке, выполняют лапаротомию. После минимально инвазивной резекции почки псевдоаневризмы и артериовенозные свищи образуются редко, но могут вызвать тяжелые осложнения. Временная остановка кровотечения может произойти в результате свертывания крови и развития тампонады, однако разрушение кровяного сгустка в дальнейшем может привести к образованию свища между кровеносным сосудом и собирательной системой почки. Такой свищ проявляется макрогематурией, хотя возможны также боль в боковом отделе живота, головокружение и повышение температуры тела. В острой ситуации эмболизация приносящей артерии является эталонным вмешательством, как в смысле подтверждения диагноза, так и достижения эффекта от лечения, хотя если симптоматика проявляется менее остро и диагноз не совсем ясен, можно выполнить КТ. По данным литературы функцию почки после эмболизации удается сохранить (154).

Эндоваскулярное хирургическое вмешательство после трансплантации почки выполняют для фиксации с помощью стента отслоившегося лоскута интимы. Эмболизация является методом выбора при артериовенозном свище с клиническими проявлениями или псевдоаневризме, увеличивающейся в размерах (155). Суперселективная эмболизация с помощью коаксиального катетера и металлической спирали помогает уменьшить потерю функционирующей ткани трансплантата (156). Успешные результаты при такой операции достигаются в 71–100% случаев, а клинические проявления удается устранить у 57–88% больных. Эмболизация спиралью в сочетании с введением частиц

поливинилалкоголя или желатиновой губки вызывает обширные инфаркты почечного аллотрансплантата, охватывающие более чем 30–50% его паренхимы и приводящие к его потере у 28,6% больных. Если кровотечение рецидивирует, можно выполнить повторную ангиографию с последующей эмболизацией (157). При отсутствии эффекта от эмболизации часто приходится выполнять нефрэктомия. Исход лечения в отдаленном периоде зависит от состояния трансплантированной почки и количество использованного контрастного вещества. Хирургическое лечение артериовенозного свища состоит в резекции почки, нефрэктомии или перевязке артерии, что приводит к потере части или всего аллотрансплантата. Хирургическое вмешательство до настоящего времени было основным методом лечения сосудистых повреждений почки. У больных, у которых образовалась забрюшинная гематома, артериовенозный свищ или развился геморрагический шок, рентгенохирургические вмешательства ассоциированы с меньшим риском, чем открытые операции (72). Артериография почки после селективной эмболизации может подтвердить повреждение.

При повреждении, возникающем во время ангиопластики или при установлении стента, катетерная эмболизация является методом выбора (158). Лечение острого ятрогенного разрыва ствола почечной артерии состоит в тампонаде баллоном. Если эта мера не помогает, следует незамедлительно установить стент (159). Уточнить характер повреждения, вызываемого инородным телом, можно во время эксплоративной операции.

Рекомендации	УУР
Больных с нетяжелыми ятрогенными повреждениями почки следует лечить консервативно	
При тяжелых повреждениях или продолжающихся симптомах кровотечения необходима эмболизация	
Если эмболизация оказалась неэффективной и состояние больного остается стабильным, эмболизацию целесообразно повторить	

УУР — уровень убедительности рекомендаций.

### Алгоритмы

На рис. 12.1 и 12.2 (см. вклейку) приведены алгоритмы лечения при тупой и проникающей травме почки у взрослых.

### ТРАВМА МОЧЕТОЧНИКОВ

Травма мочеточников встречается относительно редко, что связано с большей защищенностью их, обусловленной небольшим диаметром, подвижностью, расположением вблизи от позвоночника, костей таза и мышц. На долю ятрогенных повреждений мочеточника приходится большинство их повреждений (УДД: 3). Травма мочеточника возможна во время любой хирургической операции и часто остается незамеченной (табл. 12.2). Любая травма мочеточника может повлечь за собой тяжелые последствия.

### Этиология

Травмы мочеточника составляют 1–2,5% всех травм мочевой системы (1–3). В современных войнах частота травм мочеточника выше (4). Пенетрирующая травма мочеточников как мирного, так и военного времени бывает обусловлена в основном огнестрельными ранениями (УДД: 3) (1, 2, 5). Примерно в трети случаев механизм травмы мочеточника тупой и обусловлен в основном ДТП (3).

### Диагностика

Диагностировать повреждение мочеточника порой очень трудно. При

проникающих ранениях диагноз устанавливают интраоперационно во время лапаротомии (16), а при тупой травме и ятрогенном повреждении диагноз устанавливают не сразу (УДД: 2) (5, 7, 17).

Таблица 12.2. Частота повреждений мочеточника в зависимости от хирургического вмешательства

Операция	
Гинекологические операции (7, 13, 14)	
Влагалищная гистерэктомия	0,02–0,5
Абдоминальная гистерэктомия	0,03–2,0
Лапароскопическая гистерэктомия	0,2–6,0
Урогинекологические операции (операции при недержании мочи и при выпадении тазовых органов)	1,7–3,0
Операции на толстой кишке (9, 15)	0,3–10
Уретероскопия (8)	
Выскабливание слизистой оболочки матки	0,3–4,1
Перфорация мочеточника	0,2–2,0
Уретероцеле/отрыв	0–0,3

### Клинический диагноз

При внешней травме повреждение мочеточника сопровождается повреждениями других органов живота и таза (УДД: 3). При проникающей травме наблюдаются сопутствующие повреждения кишечника и сосудов, в то время как тупая травма вызывает сочетанное повреждение костей таза пояснично-крестцового отдела позвоночника (3). Гематурия — ненадежный и малоинформативный показатель повреждения мочеточника, так как она имеется лишь у 50–75% больных (УДД: 3) (1, 5, 18).

При первичном хирургическом вмешательстве можно диагностировать ятрогенное повреждение, для выявления которого внутривенно вводят краситель, например, индигокармин. Повреждение мочеточника может быть также запоздалым, когда появляются признаки обструкции верхних мочевых путей, формируется мочевого свищ или развивается сепсис.

Запоздавшая диагностика основывается на следующих характерных симптомах: боль в боковом отделе живота, недержание мочи, вытекание мочи из влагалища или из дренажной трубки, гематурия, лихорадка, уремия, уринома.

При несвоевременном диагностировании повреждения мочеточника частота осложнений повышается (1, 4, 17). Ранняя диагностика облегчает восстановление целостности мочеточника и обеспечивает более благоприятный исход. При запоздалом диагнозе часто отмечают боль, инфекция и повреждение почки (14).

### Рентгенологический диагноз

Экстравазация контрастного вещества при КТ или экскреторной урографии — достоверный признак повреждения мочеточника. Однако часто на момент диагностики отмечают гидронефроз, асцит и умеренно выраженное расширение мочеточника. Если диагноз остается неясным, выполняют экскреторную урографию или ретроградную пиелографию, которые считаются в таких случаях «золотым стандартом» (5). Экскреторная урография, особенно при однократном введении контрастного вещества с выполнением снимков через 10 мин, является ненадежным методом диагностики, так как у 60% больных дает отрицательный результат (1, 5). С учащением применения КТ у больных с политравмой повреждение мочеточника в результате внешней травмы стали чаще

диагностировать до появления клинических признаков.

### **Профилактика ятрогенных повреждений**

Профилактика ятрогенной травмы мочеточников зависит от возможности визуальной идентификации их во время хирургических вмешательств и требует особой тщательности манипуляций хирурга вблизи от мочеточников (5, 6, 9). Во избежание случайного повреждения мочеточника, особенно при осложненной патологии, в него вводят стент. Однако эта мера не снизила частоты случаев повреждения (5), так как, помимо недостатков ее (возможность осложнений и дороговизна), стент может изменить положение мочеточника и ограничивает его гибкость (6, 15). К стентированию, по-видимому, также можно прибегнуть для вторичной профилактики, учитывая возможность облегчения идентификации мочеточника (УДД: 2). (6).

Рутинное профилактическое стентирование мочеточника не выгодно с экономической точки зрения (6). При гистерэктомии частота повреждения мочеточника превышает 3,2% (11), поэтому стентирование становится целесообразным, особенно у больных с высоким риском (15).

Другим способом вторичной профилактики повреждения мочеточников является выполнение интраоперационной цистоскопии после внутривенного введения красителя, что позволяет проверить проходимость мочеточника (7). Рутинное выполнение цистоскопии ассоциировано с минимальным риском и значительно повышает частоту выявления повреждений мочеточников (10). Однако эта мера оправдана также при неонкологических гинекологических операциях, при которых вероятность повреждения мочеточников превышает пороговое значение 1,5–2% (7).

### **Лечение**

Лечение повреждений мочеточников зависит от многих факторов, включая тип повреждения и его локализацию. Если мочеточник случайно лигирован и это повреждение выявлено сразу, лечение состоит в удалении лигатуры и введении стента в мочеточник. При частичном повреждении в мочеточник вводят стент или прибегают к отведению мочи путем установления нефростомического дренажа. Целесообразность стентирования обусловлена тем, что оно обеспечивает формирование канала и снижает риск стриктуры мочеточника в последующем (5). С другой стороны, следует учитывать также риск повреждений, которые возможны при введении стента. Рекомендуется сразу после повреждения мочеточника восстановить его целостность. Тем не менее, если повреждение мочеточника относительно большое или состояние больного нестабильное, предпочтительнее перевязать поврежденный мочеточник, наложить нефростому и в дальнейшем вновь восстановить его целостность (УДД: 3).

При повреждении мочеточника, которые диагностируют с опозданием, обычно сначала устанавливают нефростомический дренаж в комбинации со стентированием или без него (5). Ретроградное стентирование в таких случаях часто заканчивается неудачей.

Эндоурологическое лечение небольших мочеточниковых свищей и стриктур в отдельных случаях эффективно и безопасно (19), но часто после него приходится выполнять открытую операцию (УДД: 3). В последнее время все чаще появляются сообщения о лапароскопическом восстановлении мочеточника, в том числе с применением робототехники (20). Основные принципы хирургического восстановления поврежденного мочеточника:

- иссечение нежизнеспособных тканей;

- рассечение концов мочеточника для наложения широкого анастомоза;
- наложение герметичного шва на стенку мочеточника с тщательным сопоставлением краев слизистой оболочки;
- наружное дренирование;
- изолирование зоны вмешательства от брюшной полости наложением швов на брюшину или укрыванием прядью сальника.

Конкретные типы хирургических вмешательств перечислены в табл. 12.3. При повреждении проксимального и среднего отдела мочеточника часто удается выполнить первичную уретероуретеростомию, в то время как при дистальном уровне повреждения выполняют реимплантацию мочеточника. При огнестрельных ранениях настоятельно рекомендуется иссечь нежизнеспособные ткани и повреждения, которые появляются в результате «взрывного эффекта» пули.

Таблица 12.3. Типы реконструктивных операций при повреждении мочеточников

Уровень и тип повреждения	Тип операции
Верхняя треть	Уретероуретеростомию
	Трансуретероуретеростомию
	Уретерокаликостомию
Средняя треть	Уретероуретеростомию
	Трансуретероуретеростомию
	Реимплантация мочеточника и пластика лоскутом по Боари
Нижняя треть	Реимплантация мочеточника
	Реимплантация мочеточника с подтягиванием мочевого пузыря и фиксацией его к подвздошной мышце
Полное повреждение	Сегментарная пластика подвздошной кишкой
	Аутооттрансплантация

Рекомендации	УУР
Визуальная идентификация мочеточников и осторожные манипуляции вблизи их расположения — необходимые условия профилактики повреждения мочеточников во время операций на органах живота и таза	A*
Для своевременной диагностики повреждений мочеточников при проникающей и тупой травме живота по механизму внезапного торможения всегда следует помнить о возможности таких повреждений	A*
Профилактическое введение стента в мочеточник перед операцией не предупреждает повреждения мочеточника и рекомендуется лишь в отдельных случаях с учетом факторов риска и опыта хирурга.	B

\*Обновленные выводы согласительной комиссии.

## ТРАВМА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

### Эпидемиология и этиология

#### Внешняя травма

Дорожно-транспортные происшествия — наиболее частая причина разрыва мочевого пузыря, связанного с тупой травмой (1–6). Падения, производственные травмы, травмы, обусловленные размождением таза или ударом в нижний отдел живота, — другая группа причин такого повреждения (1, 3, 7).

- У 60–90% больных с повреждением мочевого пузыря, вызванным тупой травмой, имеются сопутствующие переломы костей таза (1, 3, 7), а у 44%, по крайней мере, 1 интраабдоминальное повреждение (8).
- Согласно сведениям, приводимым Национальным банком данных по травмам США, переломы костей таза сочетаются с повреждением мочевого пузыря

**392** ПОВРЕЖДЕНИЯ ОРГАНОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

лишь в 3,58% случаев (5).

- В большинстве случаев разрывы мочевого пузыря – внебрюшинные, реже происходят внутрибрюшные и сочетанные вне- и внутрибрюшинные (УДД: 3) (1, 3, 6–8).
- Примерно в 15% случаев повреждение мочевого пузыря сочетается с повреждением мочеточника (3, 7).

Внутрибрюшинный разрыв обусловлен внезапным повышением внутрипузырного давления при ударе по нижнему отделу живота или по тазу. Поскольку верхушка мочевого пузыря наиболее слабая и податливая часть мочевого пузыря, разрывы обычно происходят именно здесь, при этом повреждается брюшинная поверхность и происходит экстравазация мочи (3, 7).

Внебрюшинные разрывы чаще происходят при переломах костей таза (1). Причиной повреждения мочевого пузыря обычно бывает нарушение целостности тазового кольца и воздействие сдвигового напряжения на переднебоковую стенку мочевого пузыря вблизи его основания (в области прикрепления к нему фасции) или сила противоудара, действующая на стенку мочевого пузыря, расположенную напротив перелома. Иногда повреждение происходит непосредственно острым костным осколком (3, 7, 9).

**ЯТРОГЕННАЯ ТРАВМА**

Мочевой пузырь наиболее часто из органов мочепоолового тракта подвергается ятрогенной травме (10). Под ятрогенной травмой мочевого пузыря понимают разрыв его стенки на всю толщину.

Наружная ятрогенная травма мочевого пузыря чаще всего происходит во время акушерских и гинекологических операций, далее по частоте следуют хирургические и урологические операции (10).

Внутренняя ятрогенная травма мочевого пузыря происходит во время трансуретральной резекции мочевого пузыря при его опухолях. Крупные перфорации, которые требуют выполнения хирургического вмешательства, происходят редко (0,16–0,57%) (30). Внебрюшинные разрывы мочевого пузыря происходят чаще, чем внутрибрюшинные.

Ятрогенные инородные тела мочевого пузыря – это фрагменты поврежденного резектоскопа, мигрировавший мочеточниковый стент, часть сломавшегося катетера мочевого пузыря, оставленные по неосторожности марлевые шарики, нитки, скобки, используемые при операциях на тазовых органах (31, 32). Также инородным телом может стать синтетическая сетка, применяемая при операциях по устранению недержания мочи и выпадения тазовых органов, оказавшаяся в мочевом пузыре в результате нераспознанной перфорации или эрозии (31).

**Клиническая картина****Внешняя травма**

Клинические проявления повреждений мочевого пузыря могут маскироваться сочетанными переломами костей таза, сопутствующими повреждениями органов или сосудов брюшной полости (3).

Одним из главных симптомов повреждения мочевого пузыря является макрогематурия, которая бывает у 82–95% больных (1, 4, 7, 39). Повреждение мочевого пузыря тесно коррелирует с сочетанием перелома костей таза и макрогематурией (40), поэтому такое классическое сочетание рассматривается как абсолютное показание к исследованию мочевого пузыря методами визуализации (3, 7, 39, 40) (УДД: 3). Примерно у 5–15% больных с разрывом



мочевое пузыря бывает только микрогематурия (6).

Накопленные данные говорят в пользу визуализации нижних мочевых путей у больных с одним лишь переломом костей таза или микрогематурией.

Из других объективных и субъективных симптомов следует отметить болезненность брюшной стенки (до 97% больных) (1), неспособность мочиться, кровоподтеки в надлобковой области и вздутие живота (в случае развития мочевого асцита) (3, 4, 7, 41).

Экстравазация мочи может стать причиной развития отека в области промежности, мошонки (распространение отека через паховый канал) и бедер, а также передней брюшной стенки (обычно в пространстве между брюшиной и поперечной фасцией живота) (3, 7).

При внутрибрюшинном разрыве мочевого пузыря всасывание мочевины и креатинина из брюшной полости вызывает уремию и повышение уровня креатинина в сыворотке крови (3,7).

При проникающей травме живота заподозрить повреждение мочевого пузыря можно по локализации входного отверстия раневого канала в области нижнего отдела живота, а выходного — на промежности и в ягодичной области (3, 4).

Тяжелые повреждения мочевого пузыря могут сопровождаться отрывом мягких тканей в области нижнего отдела живота и/или промежности, а также утратой ткани мочевого пузыря вследствие травмы или инфекции (42).

Предостережение: при задержке мочи и/или кровотечении из уретры следует заподозрить повреждение уретры. В таком случае, прежде чем катетеризировать мочевой пузырь, например, для цистографии и других манипуляций выполняют ретроградную уретрографию для уточнения целостности уретры (3, 43).

## **ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Цистография**

Цистография — метод исследования, который предпочитают как для диагностики неатрогенных повреждений мочевого пузыря, так и при подозрении на ятрогенное его повреждение в послеоперационном периоде (3, 4, 7, 9, 53, 54). Несмотря на то, что традиционная и КТ-цистография имеют примерно одинаковую чувствительность (90–95%) и специфичность (100%) (1, 55), КТ-цистография имеет существенное преимущество, которое состоит в том, что она позволяет также выявить другие повреждения органов живота и другие причины боли в животе (1, 3, 53). Компьютерно-томографическую или традиционную цистографию выполняют путем медленного ретроградного введения в мочевой пузырь не менее 350 мл разбавленного контрастного вещества (9). При традиционной цистографии обязательно необходимо получить, по меньшей мере, три снимка мочевого пузыря: обзорный, при полном его наполнении и после дренирования (9). Трехмерная реконструкция при выполнении КТ-цистографии позволяет уточнить локализацию разрыва и делает выполнение снимков после дренирования мочевого пузыря ненужным (56).

При внутрибрюшинной экстравазации мочи в брюшной полости обнаруживают контрастное вещество, которое подчеркивает контуры кишечных петель и других органов, например печени (3, 48). При внебрюшинном повреждении в перивезикальных мягких тканях выявляют экстравазаты контрастного вещества, напоминающие языки пламени (3).

### **Цистоскопия**

Цистоскопия является предпочтительным методом диагностики интраоперационных повреждений мочевого пузыря. По данным Vakil и соавт.

64,7% случаев повреждений мочевого пузыря во время гистерэктомии были диагностированы лишь после выполнения цистоскопии (14).

Цистоскопию рекомендуют выполнять после позадилоной уретропексии с помощью синтетической ленты, выполняемого минимально-инвазивным способом для исключения перфорации мочевого пузыря/уретры (УДД: 1a) (20, 35, 57). Во время цистоскопии мочевой пузырь должен быть достаточно растянут, а сам осмотр слизистой оболочки мочевого пузыря, особенно в области, близкой в шейке, следует выполнять цистоскопом со скошенной под углом 70° оптикой (31, 49, 58–60). О целесообразности рутинного применения цистоскопии для уретропексии через запираемые отверстия в настоящее время ведутся споры, так как повреждение мочевого пузыря, хотя и наблюдается редко, тем не менее, возможно (20, 21, 36, 49, 57, 61). Выполнение цистоскопии после имплантации сетчатых протезов желательно, но не является необходимым (62).

С помощью цистоскопии и адекватного растягивания стенки мочевого пузыря можно непосредственно визуализировать разрыв мочевого пузыря и уточнить локализацию повреждения относительно мочепузырного треугольника и устьев мочеточника (48). Если растянуть стенку мочевого пузыря при выполнении цистоскопии невозможно, то значит, имеется крупный разрыв мочевого пузыря. Цистоскопия – предпочтительный метод исследования при подозрении на ятрогенное инородное тело (32, 49, 50, 63, 64).

### **ЭКСКРЕТОРНАЯ ФАЗА КТ или ЭУ**

Пассивное наполнение мочевого пузыря путем пережатия катетера во время экскреторной фазы КТ или ЭУ недостаточно для диагностики повреждения мочевого пузыря (1, 3, 7, 9). Однако выявление экстравазации контрастного вещества в экскреторной фазе указывает на повреждение мочевого пузыря.

### **УЗИ**

Появление жидкости в брюшной полости или внебрюшинное ее скопление свидетельствует соответственно о внутрибрюшинной или внебрюшинной перфорации мочевого пузыря. Одного лишь УЗИ недостаточно для диагностики повреждения мочевого пузыря (3).

### **ЛЕЧЕНИЕ**

При хирургическом восстановлении целостности стенки мочевого пузыря наиболее предпочтительным является наложение двурядного (слизистая оболочка–детрузор) шва рассасывающимися нитями (везикорафия) (3, 7, 11, 12, 34).

### **ВНЕШНЯЯ ТРАВМА**

#### **Тупая травма**

##### *Внебрюшинный разрыв*

Большинство больных с неосложненным забрюшинным разрывом мочевого пузыря можно лечить с помощью одного лишь дренирования мочевого пузыря, даже если имеется обширная забрюшинная или мошоночная экстравазация (3, 4, 7, 8) (УДД: 3). Однако при повреждении шейки мочевого пузыря, наличии костных фрагментов в его стенке, сопутствующем повреждении прямой кишки или ущемлении стенки необходимо хирургическое вмешательство (3, 4, 7, 33) (УДД: 3).

В лечении переломов костей таза наметилась тенденция наружной стабилизации при нарушении целостности тазового кольца путем остеосинтеза.

Для предупреждения инфицирования металлоконструкции при внебрюшинном разрыве часто прибегают к ушиванию стенки мочевого пузыря (1, 3, 7).

#### *Внутрибрюшинный разрыв*

При внутрибрюшинном разрыве мочевого пузыря в результате тупой травмы всегда следует восстановить его целостность хирургическим путем (1, 3, 4, 7) (УДД: 3). Такая тактика диктуется тем, что экстравазация мочи в брюшную полость приводит к развитию перитонита сепсиса и смерти (8).

Следует тщательно осмотреть органы живота, так как они также могут быть повреждены, и, если имеется уринома, дренировать ее. Если другие повреждения в брюшной полости отсутствуют, при внутрибрюшинном разрыве мочевого пузыря можно наложить швы на его стенку лапароскопическим способом (1).

#### **Проникающая травма**

Все повреждения мочевого пузыря, полученные при проникающей травме, требуют выполнения экстренной операции, иссечения нежизнеспособной ткани детрузора и восстановления целостности мочевого пузыря (3, 4, 7) (УДД: 3). Для ревизии стенки мочевого пузыря и дистальных отделов мочеточника выполняют срединную лапаротомию и цистотомию (3, 7).

#### **Повреждения мочевого пузыря с образованием дефекта нижнего отдела брюшной стенки, брюшины или стенки мочевого пузыря**

При повреждениях мочевого пузыря, когда образуется дефект его стенки или брюшной стенки, ушивание раны мочевого пузыря может вызвать чрезмерное натяжение швов, что приводит к ишемии тканей и, в конце концов, к несостоятельности швов. Поэтому в таких случаях для возмещения дефекта стенки мочевого пузыря необходимо выполнить ее пластику, а также реконструкцию нижнего отдела брюшной стенки и промежности. Имеются сообщения об использовании мышечно-кожного лоскута на сосудистой ножке, выкроенного из латеральной головки четырехглавой мышцы бедра, для реконструкции мочевого пузыря, замещения дефекта тканей нижнего отдела брюшной стенки и промежности (42).

#### **ЯТРОГЕННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ**

Если перфорация мочевого пузыря замечена во время операции, то выполняют первичное ушивание раны на его стенке. При повреждениях, которые остались не замеченными во время операции, или при внутренних повреждениях следует дифференцированно подходить к внутрибрюшинным и внебрюшинным повреждениям.

Стандартный подход при внутрибрюшинных повреждениях состоит в выполнении хирургической ревизии и восстановительной операции (3, 48). В отдельных случаях, когда нет признаков перитонита или кишечной непроходимости, возможно консервативное лечение путем длительного дренирования мочевого пузыря и профилактической антибиотикотерапии (3, 48). При необходимости в таких случаях можно также дренировать брюшную полость, особенно если повреждение большое (26, 46, 65). Если хирургическая ревизия выполнена после трансуретральной резекции мочевого пузыря, необходимо тщательно проверить, нет ли других повреждений (30).

При внебрюшинных повреждениях рекомендуется консервативное лечение в виде дренирования мочевого пузыря и профилактической антибиотикотерапии (3, 7, 25, 27, 28). Если перфорационное отверстие большое и имеются клинические проявления экстравезикального истечения мочи, необходимо дренирование в сочетании с ушиванием перфорации или без него (28).

Если перфорация стенки мочевого пузыря произошла при трансуретральной

его резекции, вводить в мочевой пузырь сразу после повреждения раствор химиопрепарата не следует (66). Если перфорация мочевого пузыря произошла при уретропексии лентой или при имплантации сетчатого протеза трансвагинальным доступом, ленту или сетку следует установить заново, а мочевой пузырь дренировать на 1–2 суток (36).

#### ИНОРОДНЫЕ ТЕЛА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

При перфорации или эрозии стенки мочевого пузыря сеткой, её удаляют путем открытой цистотомии или эндоскопической операции (49–52, 60, 62, 63). Выбор операции зависит от опыта хирурга и локализации сетки (49, 51). Другие инородные тела необходимо попытаться удалить с помощью цистоскопа, а если сделать это не удастся, то путем цистотомии (32).

#### ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

После операции необходимо длительно дренировать мочевой пузырь, чтобы дать возможность зажить ране и предупредить несостоятельность швов из-за их натяжения (34). При внешней травме и внешнем ятрогенном повреждении мочевого пузыря катетер в мочевом пузыре оставляют на 7–14 дней в зависимости от величины разрыва (3, 7, 11, 34). После удаления катетера рекомендуется выполнить цистографию. Если отмечается экстравазация контрастного вещества, то дренирование продолжают еще одну неделю, а цистографию повторяют, — и так до тех пор, пока не прекратится экстравазация (3,34). При консервативном лечении внутренних ятрогенных повреждений мочевого пузыря катетер при его дренировании оставляют на 5 (при внебрюшинном разрыве) и 7 (при внутрибрюшинном разрыве) дней соответственно (25) (УДД: 3).

Рекомендации	УУР
Цистография — метод исследования, который предпочитают как для диагностики неятрогенных повреждений мочевого пузыря, так и при подозрении на ятрогенное его повреждение в послеоперационном периоде	В
При переломах костей таза, сочетающихся с макрогематурией, необходима традиционная или КТ-цистография	В
Цистоскопия рекомендуется после больших гинекологических операций, после уретропексии с помощью ленты, проводимой в позадилобковом пространстве, а в некоторых случаях и синтетической сетки, имплантируемой трансвагинальным доступом	В
Если нет повреждений шейки мочевого пузыря, а также сопутствующих повреждений других органов брюшной полости, требующих хирургической ревизии, внебрюшинные разрывы мочевого пузыря, обусловленные тупой травмой, лечат консервативно	В
При внутрибрюшинных разрывах мочевого пузыря, обусловленных тупой травмой, а также при любом типе проникающей травмы мочевого пузыря необходима экстренная операция для восстановления его целостности	В
При небольших неосложненных ятрогенных перфорациях мочевого пузыря можно прибегнуть к консервативному лечению	

### ТРАВМА УРЕТРЫ

#### ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕРЕДНЕЙ УРЕТРЫ

Повреждения передней уретры происходят в результате тупой травмы и наблюдаются чаще, чем при проникающих ранениях. На долю тупой травмы приходится более 90% всех травм уретры (УДД: 3) (1). При тупой травме луковичный отдел уретры, будучи ограниченно подвижным, блокируется и придавливается к нижней поверхности лобкового симфиза. Повреждение обычно происходит при падении на промежность (2–4).

### **ПОВРЕЖДЕНИЕ ЗАДНЕЙ УРЕТРЫ**

В развитых странах повреждения уретры, обусловленные переломом костей таза, являются наиболее частыми неятрогенными повреждениями и обычно возникают при ДТП (УДД: 3). При переломе полового члена уретра повреждается в 20% случаев (УДД: 4).

Задняя уретра у мужчин повреждается в 4–19% случаев переломов костей таза. У женщин травмы уретры наблюдаются редко (0–6%), и в большинстве случаев причиной их бывает ушиб или повреждение костными фрагментами.

Сама по себе травма уретры для жизни не опасна, если не является следствием переломов костей таза, и не сочетается с множественными повреждениями других органов, наблюдаемыми примерно в 27% случаев (17). Однако она может стать причиной весьма серьезных осложнений в отдаленном периоде. Поэтому для профилактики таких осложнений, как стриктуры, недержание мочи, эректильная дисфункция важно своевременно диагностировать и лечить повреждения уретры.

Эректильная дисфункция развивается у 20–60% больных после разрыва задней уретры (УДД: 3) (9, 18–20). Тяжесть повреждения наиболее важный фактор, определяющий развитие импотенции. Частота эректильной дисфункции, обусловленной открытой восстановительной операцией составляет не более 5% (9,22). По данным King частота эректильной дисфункции при переломе костей таза с повреждением уретры составила 42%, в то время как при отсутствии повреждения уретры эректильная дисфункция развилась лишь в 5% случаев (19). По данным Varbagli и соавт. у лиц, которые получили повреждение задней уретры, эректильная дисфункция развилась в 60% случаев, в то время как после повреждения луковичного отдела уретры эректильная дисфункция развилась у 14% больных (23).

Перелом ветвей обеих лобковых костей — наиболее частая причина импотенции. Импотенция чаще всего бывает нейрогенной и связана с повреждением обоих кавернозных нервов на уровне простато-мембранозной части уретры позади лобкового симфиза (24, 25). Ассоциированная васкулогенная эректильная дисфункция наблюдается в 80% случаев таких повреждений (26). В течение двух лет после травмы может произойти спонтанное восстановление половой функции (27).

### **ПОВРЕЖДЕНИЯ УРЕТРЫ У ЖЕНЩИН**

Повреждения мочеиспускательного канала у женщин наблюдаются редко, что связано с небольшой длиной женской уретры, относительно большей ее подвижностью и отсутствием фиксации к лобковым костям. При повреждении уретры часто имеется сопутствующий перелом тазовых костей, фрагменты которых могут обусловить разрыв уретры. Повреждения уретры у женщин часто достигают шейки мочевого пузыря или затрагивают стенку влагалища и нарушают нормальную функцию удерживающего механизма (28, 29). Повреждение женской уретры обычно происходит в виде частичного разрыва передней стенки, а полный перерыв проксимального или дистального отдела уретры наблюдается редко (30).

### **ПРОНИКАЮЩИЕ ТРАВМЫ ПРОМЕЖНОСТИ**

Причиной проникающей травмы промежности бывает насилие, например, огнестрельные ранения или ранения колюще-режущими предметами либо ятрогенные повреждения эндоскопом, либо во время хирургической операции на влагалище. В развивающихся странах повреждения уретры и шейки мочевого

пузыря часто бывают обусловлены ишемией, связанной с длительными травматическими родами.

## **ДИАГНОСТИКА**

### **КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

Прежде всего, отметим, что кровотечение из уретры и затрудненное мочеиспускание должны вызвать подозрение на повреждение уретры, хотя отсутствие этих признаков не позволяет исключить такого повреждения. Клинические признаки повреждения уретры могут появиться спустя некоторое время после травмы (2).

Кровь в наружном отверстии уретры имеется у 37–93% больных с повреждением задней уретры и, по меньшей мере, у 75% больных с повреждением передней уретры (31, 32). При подозрении на повреждение уретры катетеризация мочевого пузыря допустима лишь при достаточном опыте у врача, при этом раздуть баллон катетера можно лишь в том случае, если получена чистая моча. Вероятность причинить дополнительные повреждения при осторожной катетеризации чрезвычайно мала (33, 34). Хотя высказываются опасения, что катетеризация может превратить частичный разрыв уретры в полный (35), убедительных данных о том, что после однократной попытки катетеризации частота инфекционных осложнений и стриктур уретры повышается, нет (1). Тем не менее, наиболее разумным является выполнение перед катетеризацией уретрографии. Если состояние больного нестабильное, попытка катетеризации мочевого пузыря допустима, но если провести катетер не удастся, показано надлобковое дренирование мочевого пузыря под ультразвуковым контролем. После стабилизации состояния больного следует выполнить ретроградную уретрографию.

Наличие крови в преддверии влагалища отмечается у 80% женщин с переломами костей таза и сопутствующим повреждением уретры (28).

Наличие крови в первой порции мочи (гематурия) указывает на повреждение уретры, хотя специфичность этого симптома невелика. Интенсивность уретрального кровотечения слабо коррелирует с тяжестью травмы. Так, ушиб слизистой оболочки или небольшой разрыв уретры могут вызвать обильное кровотечение, в то время как при полном разрыве уретры кровотечение может быть незначительным.

Разрыв уретры при травме следует заподозрить у больных, у которых мочеиспускание затрудняется или становится невозможным.

Кровотечение из уретры или экставазация могут вызвать отек полового члена и мошонки или даже привести к образованию гематомы. Поэтому в каждом случае внешней травмы уретры следует уточнить, нет ли сопутствующего повреждения половых органов.

При пальцевом ректальном исследовании возможно высокое стояние предстательной железы, однако надежность этого признака в острой фазе повреждения уретры недостаточна. Это связано с тем, что гематома, образующаяся в малом тазу при переломах тазовых костей, затрудняет пальпацию относительно небольшой предстательной железы, особенно у молодых мужчин (1). Появление крови на перчатке при пальцевом исследовании говорит о повреждении прямой кишки костными отломками.

### **ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Ретроградная уретрография признана «золотым стандартом» в диагностике повреждений уретры (30, 37). Исследование необходимо начать с поисковой

рентгенографии, которая позволяет выявить переломы костей таза, пули и другие инородные тела.

При выполнении поисковой рентгенографии в уретру вводят 20–30 мл контрастного вещества и закрывают ее наружное отверстие. Снимки делают в косой проекции под углом 30°, если позволяет состояние больного. Уретрограмма позволяет установить место повреждения и его протяженность. Если разрыв уретры неполный, то на рентгенограммах бывают видны как экстравазация контрастного вещества, так и контрастированный мочевой пузырь, однако массивная экстравазация без проникновения контрастного вещества в мочевой пузырь говорит о полном разрыве уретры.

Ультразвуковое исследование позволяет точно определить локализацию гематомы и мочевого пузыря, что важно при надлобковом дренировании мочевого пузыря. Кроме того, УЗИ полового члена позволяет исключить разрыв белочной оболочки у больных с тупой травмой полового члена. Несмотря на то, что при внебелочных гематомах и гематомах пещеристых тел можно ограничиться консервативным лечением, разрывы белочной оболочки, даже небольшие, требуют выполнения незамедлительной восстановительной операции.

КТ и МРТ при первичном обследовании больного с повреждениями уретры обычно не применяются. Однако их выполняют, когда необходимо уточнить анатомические изменения при тяжелых травмах таза, а также особенности сопутствующих повреждений ножек полового члена, мочевого пузыря, почек и органов брюшной полости (38, 39).

Уретроскопия какой-либо роли в первичной диагностике повреждений уретры у мужчин не играет. Однако у женщин этот метод является важным дополнением к физикальному обследованию, так как из-за небольшой протяженности уретры выполнение ретроградной уретрографии проблематично. С помощью уретроскопии у женщин можно определить также тяжесть повреждения уретры (40).

## **Лечение**

В вопросе о лечении повреждений уретры остается много противоречий, что связано с большим разнообразием типов повреждений, сопутствующих повреждений других органов и разнообразием методов лечения. Как уже было отмечено, «золотым стандартом» в диагностике повреждений уретры считается ретроградная уретрография.

Американская ассоциация хирургического лечения травм предложила классификацию повреждений уретры, которая, однако, в повседневной практике редко используется. Это объясняется тем, что она дает хирургу информацию только о том, является ли разрыв полным или частичным, где он локализуется и каковы локальные сопутствующие повреждения.

## **Повреждения передней уретры**

Ретроградную уретрографию выполняют для выявления экстравазации. Следующей информацией, играющей важную роль в выборе лечения, являются данные о характере повреждения (тупое или проникающее?).

### **Тупые повреждения передней уретры**

*Лечение в остром периоде*

Тупые повреждения передней уретры сопровождаются ушибом губчатого тела, поэтому трудно бывает определить объем хирургической обработки в острой фазе. Ранняя уретропластика в этой фазе не показана и лучше ограничиться

надлобковым отведением мочи. Удовлетворительное восстановление уретры наблюдается примерно у 50% больных с частичным разрывом передней уретры (41, 42).

При частичном разрыве можно выполнить надлобковое дренирование мочевого пузыря или катетеризировать мочевой пузырь через уретру (30, 33, 41). Катетер оставляют до тех пор, пока при уретрографии (антеградной или перикатетерной) не появятся признаки заживления уретры. Экстравазация крови или мочи из уретры вызывает воспалительную реакцию, которая может привести к образованию абсцесса. Своевременное отведение мочи в сочетании с назначением антибиотиков снижают вероятность осложнений, таких, как образование уретрокожного свища, периуретрального дивертикула и развитие некротизирующего фасциита (43).

#### *Отсроченное лечение*

После восстановления от всех сопутствующих повреждений и стабилизации повреждения мочеиспускательного канала, выполняют тщательное рентгенологическое исследование уретры и если необходимо планируют ее реконструкцию.

Короткие и незначительные стриктуры лечат путем уретротомии или дилатации уретры. При более плотных стриктурах необходима реконструктивная операция. Анастомотическая уретропластика показана при стриктурах протяженностью менее 1 см.

При более протяженных стриктурах передней уретры анастомоз конец в конец не показан во избежание искривления полового члена. В этих случаях необходима пластика лоскутом или трансплантатом. Почти при всех полных разрывах передней уретры показана анастомотическая уретропластика или уретропластика с заплатой через 3–6 мес после травмы.

#### **Проникающие ранения передней уретры**

##### *Неотложная операция*

При колото-резаных, огнестрельных, а также укушенных ранах полового члена и яичек показана незамедлительная ревизия, во время которой оценивают тяжесть повреждения и при необходимости выполняют восстановительную операцию. Стриктуры уретры образуются примерно у 15% этих больных (44).

При полном разрыве уретры губчатое тело на уровне повреждения мобилизуют, конец поврежденной уретры выделяют в проксимальном и дистальном направлении, надсекают в продольном направлении и накладывают анастомоз конец в конец на введенном в уретру катетере. При небольших разрывах используют тонкую нить из рассасывающегося материала. Аккуратное ушивание губчатого тела и кожи над областью шва уретры позволяет предупредить образование свища (17). Освежать концы уретры следует на минимальном протяжении, так как они окружены губчатым телом, которое хорошо кровоснабжается и быстро заживает. В периоперационном периоде обязательно необходимо применять антибиотики.

При разрывах женской уретры в большинстве случаев удается наложить первичный шов. Эти повреждения уретры часто сочетаются с разрывом мочевого пузыря. Нередко этот разрыв удаетсяшить первично и одновременно восстановить целостность уретры. При проксимальных разрывах уретры выделение поврежденного отдела лучше осуществлять трансвезикально. Доступ к дистальному отделу уретры осуществляют через влагалище (30). Раннее устранение посттравматического уретрального свища также можно осуществить через влагалище (28, 29).



*Отсроченная операция*

При обширном повреждении уретры, когда наложение анастомоза конец в конец невозможно, от первичного восстановления следует воздержаться. Такое решение приходится принимать при образовании дефекта протяженностью 1–1,5 см. Обычно в этих случаях прибегают к марсупиализации для последующего двухэтапного восстановления непрерывности уретры, а мочу отводят путем надлобкового дренирования. Плановую восстановительную операцию выполняют не ранее чем через 3 мес после травмы. Пластику лоскутом или трансплантатом сразу при поступлении после травмы не выполняют из-за высокого риска инфекции и ишемии ткани уретры (45).

**ПОВРЕЖДЕНИЯ ЗАДНЕЙ УРЕТРЫ****Тупая травма задней уретры**

При разрыве простатомембранозной части уретры определяют протяженность разрыва. На выбор лечения влияет характер разрыва (частичный или полный). При полном разрыве необходимо дальнейшее исследование шейки мочевого пузыря, сопутствующих повреждений других органов. При частичном разрыве можно ограничиться надлобковым дренированием мочевого пузыря.

*Лечение в остром периоде*

**Частичный разрыв задней уретры.** Разрывы задней уретры можно лечить путем надлобкового или уретрального дренирования мочевого пузыря. При выполнении одного лишь отведения мочи, возможно заживление без выраженного образования рубцов и развития обструкции (46,47). Резидуальный стеноз и стеноз, развивающийся в отдаленном периоде устраняют путем дилатации уретры или оптической уретротомии, если стеноз непротяженный и нет грубых рубцов, в противном случае показана анастомотическая уретропластика (17, 33).

**Полный разрыв задней уретры.** При полном разрыве простатомембранозной части уретры, обусловленном тупой травмой, первичное лечение состоит в надлобковом дренировании мочевого пузыря. Дальнейшее лечение зависит от общего состояния больного и особенностей сопутствующих повреждений (48,49).

Выбор тактики лечения в остром периоде после травмы, когда выполнено надлобковое дренирование:

- первичное эндоскопическое восстановление конец в конец;
- первичная уретропластика — экспериментальная операция, которую выполняют лишь в том случае, когда имеется сопутствующее повреждение прямой кишки или шейки мочевого пузыря.

**АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Алгоритмы для лечения повреждений передней и задней уретры у мужчин представлены на рис. 12.3 и 12.4. (см. вклейку)

Рекомендации	УУР
Ретроградная уретрография считается «золотым стандартом» в диагностике повреждений уретры	В
Отсроченная традиционная уретропластика является операцией выбора в лечении разрывов задней уретры с образованием диастаза	В
При частичном разрыве задней уретры показано лечение путем надлобковой цистостомии или трансуретральной катетеризации мочевого пузыря	С
Если нет показаний к незамедлительной операции, при разрыве задней уретры можно выполнить отсроченную первичную операцию — эндоскопическое восстановление непрерывности уретры	С

**ЯТРОГЕННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ УРЕТРЫ**

Наиболее частыми повреждениями уретры в современной урологической практике являются ятрогенные, причиной которых бывают катетеризация, инструментальные манипуляции и хирургические вмешательства (УДД: 2а) (2, 118). Применение новых методов лечения и источников энергии также может стать причиной повреждения уретры (УДД: 3). В большинстве случаев ятрогенных повреждений уретры приходится выполнять хирургическое вмешательство для устранения стриктур, которые отличаются по своей локализации и другим особенностям, обуславливающим разный подход к лечению (119).

С помощью ряда мер можно добиться снижения частоты многих ятрогенных повреждений уретры. Применение программ тренировки позволяет значительно снизить частоту повреждений, повысив безопасность вмешательств для пациента и уменьшив риск отрицательных последствий в отдаленном периоде (118, 123) (УДД: 2b). Мужчины, которым выполняют коронарное шунтирование и другие серьезные кардиохирургические операции, требующие длительной катетеризации мочевого пузыря, подвержены высокому риску повреждения уретры и образования стриктуры. У женщин, подвергающихся абдоминальным операциям, также повышен риск повреждения уретры при выполнении им катетеризации мочевого пузыря. Размер и тип катетера, используемого для отведения мочи, существенно влияет на образование стриктуры уретры. Накопленные к настоящему времени данные говорят о том, что применение силиконовых катетеров малого калибра реже приводит к осложнениям со стороны уретры (124).

Лечение повреждений уретры, вследствие неосторожной катетеризации мочевого пузыря, представлено на рис. 12.5 (см. вклейку).

Трансуретральные урологические вмешательства — частая причина ятрогенных повреждений уретры. К факторам, способствующим образованию ятрогенных стриктур уретры, относятся повреждение электрическим током, генерируемым униполярным электродом электрокоагулятора, и значительный диаметр используемых инструментов (125) (УДД: 1b).

Стриктуры уретры после лечения рака предстательной железы могут развиваться на любом участке от шейки мочевого пузыря до наружного отверстия уретры. Частота стеноза на уровне шейки мочевого пузыря после радикальной простатэктомии зависит от критериев стеноза и опыта хирурга (129, 130) (УДД: 2а). Согласно материалам, накопленным в базе данных CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour) частота ятрогенных стриктур уретры после различных методов лечения рака предстательной железы колеблется от 1,1–8,4%. Наиболее высок риск после радикальной простатэктомии, если ее комбинируют с дистанционной лучевой терапией. По данным многофакторного анализа, предикторами развития стриктуры уретры являются тип первичного лечения, возраст и ожирение (129) (УДД: 2b).

Применение роботизированной простатэктомии также влияет на риск повреждения уретры. Ятрогенные осложнения, включая стеноз шейки мочевого пузыря, наблюдаются в 2,2% случаев, то есть с такой же частотой, как и при традиционном лечении ограниченных форм рака предстательной железы (131) (УДД: 2b).

Анастомотическая стриктура уретры также является осложнением традиционной лапароскопической простатэктомии. Если учитывать данные только проспективных исследований, то достоверная разница в частоте

анастомотической стриктуры между лапароскопической и роботизированной радикальной простатэктомии отсутствует (132) (УДД: 3b).

Лечение анастомотической стриктуры уретры после радикальной простатэктомии представлено на рис. 12.6 (см. вклейку).

Эффективность временного стентирования при непротяженных повреждениях уретры не доказана. Временное стентирование постоянным катетером — традиционный способ лечения в остром периоде при образовании ложного хода (142). В трудных случаях его можно дополнить выполнением цистоскопии или введением струны-проводника (143) (УДД: 3). Альтернативным способом лечения является надлобковое дренирование мочевого пузыря.

С помощью эндоскопического рассечения или резекции можно успешно восстановить проходимость уретры при ятрогенной ее стриктуре после простатэктомии. В качестве альтернативных способов лечения, которые дают, однако, больше осложнений, прибегают к открытой операции или установлению постоянного катетера (144) (УДД: 2b).

Повреждения уретры, связанные с лучевой терапией, часто труднее бывает лечить, и они требуют более сложных реконструктивных вмешательств (133, 134).

<b>Рекомендации</b>	<b>УУР</b>
Для снижения риска повреждения уретры при ее катетеризации необходима надлежащая подготовка по технике катетеризации мочевого пузыря.	A
Инструментальные исследования уретры или вмешательства на ней должны выполняться по строгим показаниям.	A
При катетеризации мочевого пузыря катетер следует удалять по возможности раньше.	B

УУР — уровень убедительности рекомендаций

## **ТРАВМА ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ**

Травма мочеполювого тракта наблюдается у представителей обоего пола во всех возрастных категориях. От  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{2}{3}$  случаев всех повреждений мочеполювого тракта приходится на повреждения наружных половых органов (1). Травма половых органов у мужчин (особенно в возрасте 15–40 лет) наблюдается чаще, чем у женщин. Это связано с анатомическими особенностями половых органов мужчин, повышением доли ДТП в структуре причин и более частым занятием мужчин силовыми видами спорта, участием в актах насилия и в военных действиях.

### **ТРАВМЫ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА**

#### **Тупая травма полового члена**

Тупая травма расслабленного полового члена обычно не приводит к повреждению белочной оболочки. В этих случаях, как правило, образуется лишь подкожная гематома.

#### **Перелом полового члена**

Наиболее частым и имеющим важное клиническое значение повреждением полового члена при тупой его травме является перелом. Причиной его бывает удар или иное силовое воздействие на половой член во время эрекции (например при половом сношении, мастурбации, поворотах тела в постели, а также при практикуемом в некоторых этнических группах Ближнего Востока насильственным сгибании полового члена с целью вызвать детумесценцию («тагаандан», что в переводе означает «щелчок») (32).

Наиболее частый механизм перелома полового члена — выскальзывание его

из влагалища во время полового акта и упор в лобковый симфиз или в промежность при продолжающихся фрикциях. В 60% случаев такой механизм отмечается при половом акте, совершающемся с согласия партнеров (33) и обычно в позиции, когда партнер находится сверху. Перелом полового члена обусловлен разрывом белочной оболочки, заключающей в себя пещеристые тела, и в 0–22% сочетается с подкожной гематомой, а также повреждением губчатого тела и уретры (34, 35).

Толщина белочной оболочки в расслабленном состоянии полового члена равна примерно 2 мм и при эрекции уменьшается до 0,25–0,5 мм, что делает ее более уязвимой (36, 37).

Перелом полового члена сопровождается треском или щелчком и немедленной детумесценцией. Быстро развивается локальный отек тела полового члена вследствие нарастающей гематомы. Излившаяся кровь распространяется между фасциями и, если повреждена также фасция Бака, может достичь нижней части брюшной стенки. Разрыв белочной оболочки иногда удается пропальпировать.

Подробный анамнез и физикальное обследование обычно позволяют поставить правильный диагноз, но иногда приходится прибегать к исследованию методами визуализации. В неясных случаях с помощью кавернозографии и МРТ (38–40) можно выявить повреждения белочной оболочки. При подозрении на сопутствующий разрыв уретры можно выполнить ретроградную уретрографию, но чаще уретру осматривают, вводя в неё гибкий цистоскоп на фоне анестезии.

При подкожной гематоме без сопутствующего разрыва белочной оболочки пещеристого тела хирургическое вмешательство не требуется. В таких случаях рекомендует прикладывание пузыря со льдом и прием нестероидных анальгетиков (8). Перелом полового члена, в отличие от менее тяжелых повреждений, вызывает быструю детумесценцию.

При переломе полового члена рекомендуется раннее восстановление целостности белочной оболочки. Для этого выполняют круговой разрез проксимальнее венечной борозды и полностью скальпируют половой член. В месте разрыва делают продольный разрез и, помогая гибким цистоскопом, уточняют место повреждения уретры. Целостность ее восстанавливают, накладывая швы рассасывающейся нитью, что обычно дает хорошие отдаленные результаты. Послеоперационные осложнения отмечаются в 9% случаев, включая поверхностную инфекцию и импотенцию (1,3%) (33, 42). Консервативное лечение перелома полового члена не рекомендуется, так как оно сопровождается учащением случаев абсцесса, просмотренного разрыва уретры, искривления полового члена и длительно нерассасывающейся гематомы, требующей хирургического вмешательства (42). К поздним осложнениям консервативного лечения относятся фиброз и искривление полового члена (35%), а также развитие импотенции, частота которой может достигать 62% (33, 42).

#### **ПРОНИКАЮЩАЯ ТРАВМА ПОЛОВОГО ЧЛЕНА**

Изолированная проникающая травма полового члена наблюдается редко. В большинстве случаев при такой травме имеются множественные повреждения. Причинами проникающей травмы бывают огнестрельные и ножевые ранения, укусы животных и человека, нападение на человека, несчастные случаи на производстве (размозжение, отрыв, ампутация), а также членовредительство.

При небольших поверхностных ранах, когда фасция Бака не повреждена, рекомендуется консервативное лечение (8). При более серьезных повреждениях показана операция с экономным иссечением нежизнеспособных тканей полового

члена. Даже при обширных повреждениях первичное восстановление целостности полового члена может оказаться успешным, учитывая обильно кровоснабжение его тканей. (15).

В связи с эластичностью кожи половых органов умеренные ее повреждения позволяют успешно выполнить первичную восстановительную операцию, однако при более значительных повреждениях операция затруднительна.

Ткани, выбранные для реконструкции, должны обеспечить полноценный покров. Пластика расщепленным кожным лоскутом обеспечивает надежное закрытие дефекта тканей, характеризуется высоким показателем приживления и высокой воспроизводимостью результатов, однако расщепленные кожные лоскуты в большей мере сморщиваются по сравнению с полнослойным лоскутом, в связи с чем пластику ими тела полового члена следует выполнять по возможности реже. McAninch и соавт. рекомендуют использовать для пластики кожные лоскуты толщиной 0,4 мм, чтобы уменьшить риск сморщивания (15). Пластика тела полового члена полнослойным кожным трансплантатом сопровождается меньшим сморщиванием, лучшим косметическим результатом и большей резистентностью к механическому повреждению при половом акте (43). Забор полнослойного кожного трансплантата можно осуществлять в области живота, ягодиц, бедра или подмышечной впадины. Выбор донорского участка зависит от особенностей повреждения и от предпочтений хирурга.

Основные принципы операции состоят в иссечении некротизированных тканей, максимальном сохранении жизнеспособных, тщательном гемостазе, в отдельных случаях эффективном отведении мочи и удалении инородных тел. Ткани с сомнительной жизнеспособностью можно оставить до выполнения последующей дефинитивной операции. Восстановительную операцию выполняют немедленно или с отсрочкой, но обычно в первые 4–6 нед после травмы с учетом ее типа и степени повреждения тканей.

Если имеется обширное повреждение глубжележащих тканей или предполагается отсроченное протезирование, можно прибегнуть к пластике кожными лоскутами. Хирургический доступ диктуется местом травмы и степенью повреждения тканей, но субвенечный разрез со скальпированием полового члена обычно оказывается достаточным. Дефект белочной оболочки можно закрыть первично, после обильного орошения. Если потеря ткани слишком велика, дефект можно закрыть сразу или после некоторой отсрочки заплатой, выкроенной из большой подкожной вены или из ксенотрансплантата. При подозрении на сопутствующий разрыв уретры для уточнения диагноза и локализации разрыва уретры показана уретрография или цистоскопия.

#### **АМПУТАЦИЯ И ОТРЫВ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА**

Ампутация и отрыв полового члена в большинстве случаев являются результатом членовредительства, но могут быть связаны также с производственной травмой или актом насилия. В остром периоде травмы принимают меры по стабилизации состояния больного, который обычно в таких случаях теряет много крови, и готовят его к реимплантации полового члена, если он оказывается сохранным и не имеет значительных повреждений. Возможность выполнения реимплантации следует рассмотреть во всех случаях ампутации или отрыва полового члена и, если принимается такое решение, то операция должна быть выполнена не позднее чем через 24 ч после травмы. Если травма была нанесена самим больным в состоянии психоза, необходима ранняя помощь психиатра.

Ампутированный половой член необходимо промыть стерильным

физиологическим раствором, завернуть в марлевую салфетку, смоченную физиологическим раствором, и поместить в стерильный пластиковый пакет, погруженный в ледяную воду. Половой член не должен контактировать со льдом. На культю полового члена следует наложить давящую повязку или жгут для предупреждения массивной кровопотери. Реимплантацию можно выполнить без помощи микрохирургической техники, но такая методика чаще осложняется послеоперационной стриктурой уретры и нарушением чувствительности полового члена. Наиболее эффективна микрохирургическая реимплантация полового члена. Сначала восстанавливают целостность уретры и пещеристых тел, затем накладывают под микроскопом анастомоз на дорсальные артерии и дорсальные вены, и сшивают концы пересеченных дорсальных нервов полового члена. Пещеристые артерии обычно слишком малы для наложения анастомоза. Фасции и кожу ушивают послойно, мочевого пузыря дренируют надлобковым и уретральным катетером. Если ампутированный или оторванный половой член найти не удастся или он сильно поврежден и не подлежит реимплантации, культю следует закрыть как при обычной ампутации. В отдаленном периоде можно попытаться выполнить реконструктивную операцию с целью удлинения полового члена (например, рассечение подвешивающей связки и V-Y пластику, формирование псевдоголовки с помощью расщепленного кожного трансплантата и т.д.).

В тех случаях, когда в результате отрыва или ампутации культы полового члена практически отсутствует, можно выполнить отсроченную большую реконструктивную операцию— фаллопластику (лобковую или с помощью лучевого лоскута)

## **ТРАВМА МОШОНКИ**

### **Тупая травма мошонки**

Тупая травма мошонки может вызвать дислокацию яичек, образование гематоцеле, разрыв яичка и гематому мошонки.

#### **Дислокация яичек**

Травматическая дислокация яичка наблюдается редко. Ее причиной чаще бывают ДТП и наезды автомобиля на пешеходов. Дислокация бывает подкожной (эпифасциальной) или внутренней. При внутренней дислокации яичко смещается к наружному кольцу пахового канала, в сам паховый канал или в брюшную полость.

Травматическую дислокацию яичка лечат путем ручной репозиции и вторичной орхидопексии. Если ручную репозицию выполнить невозможно, выполняют первичную орхидопексию.

#### **Гематоцеле**

Консервативное лечение рекомендуется при небольшом гематоцеле, когда оно превышает размер противоположного яичка не более чем в три раза (10). При большом гематоцеле консервативное лечение часто оказывается неэффективным и обычно бывает необходима отсроченная операция (спустя более 3 дней после травмы). При таком подходе чаще приходится выполнять орхиэктомия, чем при выполнении операции сразу после травмы, даже если нет разрыва яичка (2, 15, 48–50). Ранняя хирургическая операция позволяет сохранить яичко более чем в 90% случаев, в то время как при отсроченной операции сохранить яичко удается в 45–55% случаев (48). Кроме того, консервативное лечение связано с более длительным пребыванием больных в стационаре. Большое гематоцеле требует хирургического лечения независимо от наличия ушиба или разрыва яичка. Во

время операции следует как минимум удалить кровяной сгусток из мешка, образованного влагалищной оболочкой, чтобы ускорить заживление. Больным, которых вначале лечили консервативно, может понадобиться отсроченная операция в связи с развитием инфекции или появлением болей.

### **Разрыв яичка**

Разрыв яичка происходит примерно в 50% случаев прямой тупой травмы мошонки (48). Механизм травмы – сдавление яичка между травмирующим предметом и нижней ветвью лобковой кости, которое влечет за собой разрыв белочной оболочки яичка. По данным Wasko и Goldstein для того чтобы произошел разрыв яичка необходимо сила в 50 кг (51). Разрыв яичка проявляется болью, тошнотой, рвотой и иногда потерей сознания. Травмированная половина мошонки болезненна, отечна и на ней имеются очаги кровоизлияний. Пальпировать яичко удается с трудом. При УЗИ высокого разрешения (минимальная рабочая частота датчика 7,5 МГц или выше) можно выявить интра- или экстраэпидидимную гематому, ушиб яичка или его разрыв (52–60). В вопросе о роли УЗИ в диагностике разрыва яичка нет единого мнения. По данным некоторых исследований это высокоинформативный метод, специфичность которого достигает 98,6% (15, 52, 57, 58, 61). По данным других исследований специфичность этого метода низкая (78%), а чувствительность составляет лишь 28%, что сильно затрудняет дифференциальную диагностику гематоцеле и разрыв яичка; точность диагностики составляет 56% (55). Дуплексное УЗИ с цветовым доплеровским картированием дают ценную диагностическую информацию о перфузии яичек. Если после выполнения УЗИ остаются сомнения в диагнозе, следует выполнить КТ или МРТ (62). Однако частота выявления разрыва яичка при исследовании этими методами визуализации не выше. Если с помощью методов визуализации невозможно четко исключить разрыв яичка, показана хирургическая ревизия яичка, во время которой удаляют кровяные сгустки и гематому, иссекают некротизированные семенные канальцы и ушивают белочную оболочку непрерывным швом рассасывающейся нитью (например, викрилом 3/0). Такой подход характеризуется высоким показателем сохранения яичка и его эндокринной функции.

### **Проникающая травма мошонки**

При проникающей травме мошонки показана хирургическая ревизия с экономным иссечением нежизнеспособных тканей. Объем операции зависит от степени повреждения ткани яичка, но в большинстве случаев удается выполнить первичную реконструкцию яичка и мошонки. При полном перерыве семенного канатика в тех случаях, когда яичко сохранно, показана его реваскуляризация без наложения анастомоза на семявыносящий проток (63). В дальнейшем в процессе реабилитации выполняют вазовазостомию, хотя в литературе имеются лишь отдельные сообщения о такой тактике лечения (63). При обширном разрыве белочной оболочки для закрытия ткани яичка можно мобилизовать влагалищную оболочку. Если состояние больного нестабильное или реконструкцию выполнить не удастся, показана орхиэктомия.

Специалисты рекомендуют при проникающих повреждениях мошонки вводить с профилактической целью антибиотики, хотя исследования, подтверждающие эффективность такой тактики и необходимость введения антибиотиков, не проводились. Профилактика столбняка обязательна. Послеоперационные осложнения наблюдаются у 8% больных, которым выполнена восстановительная операция на яичке при проникающей травме мошонки (8).

При дефекте тканей мошонки в большинстве случаев его удается закрыть первично за счет эластичности кожи, даже в тех случаях, когда поврежденные лоскутки ее сохраняют связь с мошонкой через тонкую ножку (15). Большое значение для заживления раны имеет правильно выполненная хирургическая обработка с широким иссечением нежизнеспособных тканей и обильным промыванием раны.

Травма, полученная от применения импровизированных взрывных устройств, характеризуется обширным дефектом тканей половых органов и часто требует многоэтапного восстановительного хирургического лечения (9).

#### **ТРАВМА ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН**

У женщин с тупой травмой наружных половых органов следует выполнить УЗИ, КТ или МРТ тазовых органов, учитывая частое сопутствующие повреждения и образование обширных внутритазовых гематом (19, 29).

#### **ТУПАЯ ТРАВМА ВУЛЬВЫ**

Сообщения о тупой травме вульвы редки. Обычно она приводит к образованию большой гематомы. Частота травматических гематом вульвы после влагалищных родов составляет 1 случай на 310 родов (64). Частота неакушерских гематом вульвы еще меньше: в литературе о них имеются лишь отдельные сообщения (65). Несмотря на редкость публикаций, посвященных тупой травме наружных половых органов у женщин, она часто ассоциируется с высоким риском повреждения влагалища, тазовых и абдоминальных органов. По данным Goldman и соавт., сочетанные повреждения тазовых органов при тупой травме вульвы и влагалища наблюдаются в 30% случаев, при травме, полученной при половых сношениях по обоюдному согласию, в 25% случаев, а при изнасиловании — в 20%, при других причинах — в 15% (18).

Однако, в отличие от мужчин, тупая травма вульвы и промежности может вызвать нарушение мочеиспускания. Обычно при таких травмах требуется катетеризация мочевого пузыря. При гематомах вульвы хирургическое вмешательство, как правило, не требуется, хотя в этих случаях возможна значительная кровопотеря, которая может потребовать даже переливания крови и ее препаратов. Данных о лечении таких гематом мало (18, 19, 29, 65), но имеются отдельные сообщения о применении у женщин с большими гематомами вульвы и стабильной гемодинамикой нестероидных противовоспалительных средств и пузырей со льдом. При обширных гематомах и нестабильной гемодинамике показано хирургическое вмешательство, эвакуация гематомы и дренирование (66).

Применять антибиотики специалисты рекомендуют при больших повреждениях вульвы, но данных, подтверждающих правильность такого подхода, нет. Важно отметить, что гематомы вульвы и наличие крови в преддверии влагалища являются показанием к экстренной операции под общим обезболиванием для восстановления возможных разрывов влагалища и прямой кишки (19). Для исключения повреждений уретры и мочевого пузыря необходимо исследование ригидным или гибким цистоскопом (18, 19). При разрывах вульвы показано экономное иссечение нежизнеспособных тканей и наложение первичного шва. При сопутствующих повреждениях мочевого пузыря, прямой кишки и других отделов кишечника может возникнуть необходимость в лапаротомии для ушивания разрывов. Повреждения прямой кишки могут потребовать также наложения колостомы.



# Глава 13

---

## Недержание мочи

### ВВЕДЕНИЕ

Недержание мочи, или инконтиненция, — любое непроизвольное выделение мочи из наружного отверстия мочеиспускательного канала вне зависимости от приведших к нему ситуаций и обстоятельств. Это заболевание является и социальной, и медицинской проблемой. Недержание мочи возникает, если давление в мочевом пузыре превышает давление внутри мочеиспускательного канала.

Существует несколько основных руководств по диагностике и лечению недержания мочи, подготовленных Европейской ассоциацией урологов (ЕАУ), Международной консультацией по недержанию мочи (ICI — International Consultation on Incontinence) (1).

### ДИАГНОСТИКА

#### АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

В анамнез входит выяснение особенностей (типа) недержания, времени появления и степени выраженности, сочетанных нарушений мочеиспускания и других мочевого симптомов. Анамнез дает возможность уточнить к какому типу относится недержание — стрессовому, императивному или смешанному. Он позволяет также идентифицировать пациентов, которым необходимо безотлагательно обратиться к специалисту. Это пациенты с сопутствующим болевым синдромом, гематурией, повторными эпизодами инфекции мочевых путей, а также перенесшие операцию на тазовых органах в анамнезе (особенно на предстательной железе) или лучевую терапию или жалующиеся на постоянное истечение мочи, которое вызывает подозрение на мочевой свищ, затруднение мочеиспускания, а также больные с неврологическими заболеваниями. У женщин сбор акушерского и гинекологического анамнеза помогает понять причину недержания мочи и идентифицировать факторы, которые могут повлиять на выбор лечения. Необходимо выяснить также, какими еще заболеваниями страдает пациент и какие препараты он принимает, так как они могут способствовать появлению недержания мочи или быть его причиной.

Физикальное обследование включает пальпацию живота, которое дает возможность выявить увеличенный мочевой пузырь или объемные образования в брюшной полости, а также осмотр промежности, ректальное пальцевое исследование (предстательная железа) и влагалищное исследование. При исследовании промежности у женщин следует оценить эстрогенный статус, а также проверить, нет ли выпадения тазовых органов. Кашлевая проба может выявить стрессовое недержание мочи, если в мочевом пузыре содержится достаточное ее количество (около 150–200мл), а с помощью пальцевого

**410** НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ

ощупывания можно судить о силе сокращения мышц тазового дна.

**Опросники для больных**

В течение последних 10 лет было разработано и апробировано множество опросников, включая специально составленные для оценки состояния нижних мочевых путей (LUTS), POP, для случаев недержания кала, а также для оценки качества жизни (QoL).

- Валидированная шкала оценки симптомов может помочь в дифференциальной диагностике недержания мочи (УДД:4).
- Валидированную шкалу симптомов можно использовать для оценки степени тяжести недержания мочи (УДД:3).
- Опросники можно использовать для оценки состояния здоровья или изменений, которые произошли в результате лечения (УДД:3).
- С помощью PROMS и других опросников, которые используют для оценки состояния взрослых пациентов с недержанием мочи, можно предсказать результаты лечения (УДД: 2).

Опросники должны пройти языковую адаптацию и валидацию. Многие опросники были разработаны коммерческими организациями, и потому существует опасность, что они учитывают незначительные изменения, которые не имеют какого-либо клинического значения. Методика их составления рассматривается в материалах IV Международной консультации по недержанию мочи, опубликованных в 2008 г. (1).

Рекомендации	УУР
Используйте валидированные опросники, когда необходима стандартизированная оценка степени выраженности симптомов заболевания или мониторинг результатов лечения для использования в клинических испытаниях, внесения в регистры данных или в целях аудита	С

**ДНЕВНИК МОЧЕИСПУСКАНИЯ**

Регистрация частоты и тяжести симптомов поражения нижних мочевых путей (СПНМП) — важный шаг в оценке и лечении дисфункции нижних мочевых путей, включая недержание мочи. Ведение дневника мочеиспускания является полубъективным методом количественной оценки симптомов, в частности, частоты эпизодов недержания мочи. С помощью дневника можно также количественно оценить уродинамические переменные, такие, как объем мочи при однократном мочеиспускании или объем суточной/ночной мочи (УДД: 2b). Дневник мочеиспускания называют также картой больного недержанием мочи, картой частоты и объема мочеиспускания и дневником мочевого пузыря.

Во время консультации больного можно выявить несоответствие между регистрируемыми симптомами недержания мочи и их оценкой пациентом, например, частотой мочеиспускания и недержанием мочи. Кроме того, данные об объеме мочи при мочеиспускании могут подтвердить диагноз, например, при гиперактивности мочевого пузыря или полиурии. Ведение дневника мочеиспускания позволяет также осуществлять мониторинг эффективности лечения и широко практикуется в клинических испытаниях в качестве полубъективного метода оценки исхода лечения (УДД: 2b).

У больных с тяжелым недержанием мочи дневник мочеиспускания вряд ли может дать точную информацию об общем количестве выделяемой мочи и несоответствие между функциональной и полной емкостью мочевого пузыря

может оказаться значительным.

Рекомендации	УУР
Для оценки сопутствующих нарушений резервуарной функции и функции опорожнения мочевого пузыря рекомендуется ведение дневника мочеиспускания	
Для получения надежной информации о функции мочеиспускания необходимо ведение дневника в течение не менее 3 дней	

### ОБЩИЙ АНАЛИЗ МОЧИ И ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

- Нет доказательств, что инфекция мочевых путей вызывает недержание мочи (УДД: 4).
- Нет доказательств, что санация мочевых путей устраняет недержание мочи (УДД: 4).
- Инфекция мочевых путей с клиническими проявлениями усугубляет недержание мочи (УДД: 3).
- У обитателей домов престарелых лечение бессимптомной бактериурии не устраняет недержания мочи (УДД: 2).

Анализ мочи с помощью тест-полосок позволяет выявить инфекцию мочевых путей, протеинурию, гематурию и глюкозурию:

- положительный тест на нитриты и лейкоцитарную эстеразу свидетельствует о мочевой инфекции;
- протеинурия — признак мочевой инфекции или другой патологии почек;
- присутствие крови в моче может быть проявлением опухоли (или инфекции);
- появление глюкозы в моче указывает на сахарный диабет.

Принято считать, что анализ мочи с помощью тест-полосок дает достаточную скрининговую информацию при обследовании, как мужчин, так и женщин с недержанием мочи. Также необходимо исследовать под микроскопом осадок мочи. Для анализа мочи обычно берут среднюю ее порцию, но при подозрении на уретрит или простатит берут соответственно первую или последнюю порцию мочи.

Рекомендации	УУР
Первичное обследование больного с недержанием мочи должно включать анализ мочи	A
У больных с недержанием мочи и сопутствующей мочевой инфекцией необходимо устранить проявления инфекции («Методические рекомендации ЕАУ по инфекции мочевых путей»)	A
Попытки лечения бессимптомной бактериурии у пожилых пациентов в надежде устранить недержание мочи не оправданы	B

### ОСТАТОЧНЫЙ ОБЪЕМ МОЧИ

Количество мочи, которое остается в мочевом пузыре после мочеиспускания, называется остаточным объемом мочи или просто остаточной мочой. Остаточный объем мочи — признак снижения сократительной функции мочевого пузыря, которое может быть обусловлено рядом факторов. Этот симптом имеет важное клиническое значение, так как может усугубить недержание мочи, а также обусловить расширение верхних мочевых путей и почечную недостаточность. Появлению остаточного объема мочи способствуют как инфравезикальная обструкция, так и снижение сократительной функции детрузора. Остаточный объем мочи может быть связан с симптомами недержания мочи.

- С помощью УЗИ можно точно измерить остаточный объем мочи (УДД: 1b).
- У больных с дисфункцией нижних мочевых путей остаточный объем мочи появляется чаще, чем у лиц с нормальной их функцией (УДД: 2).
- Остаточный объем мочи не ухудшает исход лечения стрессового недержания

**412** НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ

мочи (УДД: 2).

Рекомендации	УУР
Для измерения остаточного объема мочи рекомендуется УЗИ	A
У больных с недержанием мочи, у которых нарушено опорожнение мочевого пузыря, следует измерить остаточный объем мочи	B
При обследовании больного с осложненным недержанием мочи следует измерить остаточный объем мочи	C
У больных, получающих препараты, которые могут вызвать нарушение мочеиспускания или усугубить его, необходим мониторинг остаточного объема мочи.	B

**УРОДИНАМИКА**

В клинической практике под уродинамикой обычно понимают термин, который объединяет все функциональные пробы и тесты мочевого пузыря, а также изучает функцию уретры. Наименее инвазивный тест- урофлоуметрия, более инвазивный исследований включая многоканальную цистометрию, амбулаторный мониторинг, видеоуродинамику и различные тесты для оценки функции уретры, такие как профилометрия уретрального давления, измерение давления упускания мочи при пробе Вальсальвы и сопротивления в уретре.

Цель многоканальной цистометрии, амбулаторного мониторинга и видеоуродинамики состоит в том, чтобы проследить за внутрипузырным и внутрибрюшным давлением при провоцировании симптомов недержания мочи. Наполнение мочевого пузыря может быть искусственным или физиологическим, а опорожнение – спровоцированным. Наблюдаемое при этом недержание мочи может быть отнесено к одному из следующих типов: стрессовому, императивному (связанному с гиперактивностью мочевого пузыря), смешанному или, редко, связанному с релаксацией уретры. Проба может не вызвать симптомов, наблюдающихся у пациента, что связано с недостаточно высокой диагностической точностью или отсутствием непосредственной связи между симптомами и измеряемым уродинамическим феноменом.

- Для большинства уродинамических параметров характерна высокая вариабельность при повторном проведении пробы, достигающая 15% при исследовании одного и того же больного (УДД: 2).
- Недостаточно высокая воспроизводимость обуславливает перекрытие нормальных и патологических результатов и затрудняет их интерпретацию в каждом конкретном случае (УДД: 2).
- Различные методы оценки функции уретры могут иметь высокую воспроизводимость, но не коррелировать с другими уродинамическими параметрами или тяжестью недержания мочи (УДД: 3).
- Имеющиеся данные недостаточны для того, чтобы утверждать, что амбулаторное исследование уродинамики является более чувствительным методом, чем традиционное ее исследование в диагностике стрессового недержания и гиперактивности мочевого пузыря (УДД: 2).
- Анамнестические данные могут не соответствовать результатам исследования уродинамики (УДД: 3).
- Исследование уродинамики может повлиять на выбор способа лечения недержания мочи, но не влияет на исход консервативной (в том числе медикаментозной) терапии стрессового недержания мочи (УДД: 1a).
- Исследование уродинамики у женщин с неосложненным клинически манифестированным стрессовым недержанием мочи не улучшает исход хирургического лечения стрессового недержания (УДД: 1b).
- Данные о том, что исследование уродинамики для оценки функции уретры может предсказать исход хирургического лечения женщин со стрессовым

недержанием мочи, малочисленны и противоречивы (УДД: 3).

- Уровень доказательств данных о том, что гиперактивность детрузора до операции ухудшает исход иетлевых операций, низкий (УДД: 3).
- Уровень доказательств данных о том, что исследование уродинамики до операции по поводу недержания мочи позволяет предсказать исход операции, недостаточный (УДД: 4).

Рекомендации	УУР
Врач, исследующий уродинамику у больного с недержанием мочи должен: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ убедиться, что проба воспроизводит симптомы больного</li> <li>▪ интерпретировать результаты в контексте клинических данных</li> <li>▪ проверить качество зарегистрированных данных</li> <li>▪ помнить о возможной вариабельности результатов у одного и того же больного</li> </ul>	C
Объясните больному, что исследование уродинамики помогает выбрать оптимальный метод лечения, хотя данных о том, что результаты этого исследования могут повлиять на исход лечения недержания мочи, недостаточно	C
Рутинное исследование уродинамики всем больным при проведении консервативного лечения недержания мочи нецелесообразно.	B
Если исследование уродинамики может повлиять на выбор инвазивного метода лечения, то исследование необходимо выполнить	B
Рутинное выполнение профилометрии уретрального давления нецелесообразно.	C

Примечание: рекомендации в силе только для взрослых больных недержанием мочи, у которых нет неврологических нарушений

### ТЕСТ С ПРОКЛАДКОЙ

Высококачественные урологические прокладки впитывают мочу и сохраняют ее, что позволяет количественно определить степень выраженности недержания. Несмотря на усилия Международного общества помощи больным недержанием мочи (ICS – International Continence Society) по стандартизации теста на недержание, существуют вариации в его длительности и степени физического напряжения при его выполнении.

- С помощью теста с прокладкой можно точно диагностировать недержание мочи. Этот тест характеризуется высокой степенью воспроизводимости и коррелирует с симптомами больного (УДД: 1b).
- Тест с прокладкой непригоден для дифференциальной диагностики недержания мочи (УДД: 4).
- Для проведения теста с прокладкой в кабинетных условиях необходимо стандартизировать объем мочевого пузыря и комплекс провоцирующих упражнений для повышения диагностической точности теста (УДД: 1b).
- Приверженность больного протоколу проведения теста на недержание (теста с прокладкой) в домашних условиях слабая (УДД: 1b).
- Увеличение длительности проведения теста на недержание мочи более 24 ч не повышает информативности теста (УДД: 2b).
- Изменение результатов теста на недержание мочи позволяет в какой-то степени прогнозировать исход лечения (УДД: 1b).

Рекомендации	УУР
Когда необходимо количественно определить объем потерянной мочи, следует выполнить тест с прокладкой	C
Если необходимо объективно оценить перспективу устранения недержания мочи после лечения, необходимо провести тест с прокладкой, возможно несколько раз	C

### МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ (РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ, УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫЕ)

Исследование с помощью методов визуализации позволят лучше понять анатомические и физиологические отклонения, лежащие в основе развития

**414** НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ

недержания мочи. В клинических исследованиях методы визуализации помогают понять связь между состоянием центральной нервной системы (ЦНС) и недержанием мочи, а также уточнить связь между особенностями поражения нижних мочевых путей и исходом лечения.

Ультразвуковое исследование и МРТ вытеснили рентгенологическое исследование, так как оба этих исследования более безопасны и позволяют получить как качественную, так и количественную информацию о почках, шейке мочевого пузыря и тазовом дне.

Ультразвуковое исследование по сравнению с МРТ более предпочтительно, так как позволяет получить трехмерное и четырехмерное (динамическое) изображение при значительно меньшей стоимости исследования. Недостаток знаний о патофизиологии недержания мочи в настоящее время затрудняет проведение исследований методами визуализации.

- С помощью методов визуализации можно получить представление о подвижности уретры и шейки мочевого пузыря (УДД: 2b).
- Исследование тазового дна методами визуализации может выявить неполноценное прикрепление мышц, поднимающих задний проход, и образование зияния, однако данных о клиническом значении этих изменений недостаточно (УДД: 2b).
- С помощью УЗИ можно визуализировать петлю, проводимую под средним отделом уретры, однако, судить по положению петли о результате хирургического лечения недержания невозможно (УДД: 2b).

Рекомендации	УУР
Включать методы визуализации верхних или нижних мочевых путей в стандартное обследование женщин с неосложненной формой стрессового недержания мочи не следует.	A

**НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

В клинической практике принято сначала проводить консервативное лечение, так как оно связано с меньшим риском для жизни и здоровья больного, и лишь затем переходить к хирургическому лечению.

В рекомендациях сгруппированы простые клинические вмешательства, которые обычно назначает врач, приступающий к лечению больного или больной с недержанием мочи. Они включают в себя ряд мер по модификации образа жизни, поскольку такие меры могут вызвать у больных клиническое улучшение. За этим следуют меры по модификации поведения включая некоторые формы тренинга или инструктирования, а также лечебная физкультура и физиотерапия. Медикаментозное лечение мы опишем отдельно.

**ПРОСТЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА****ФОНОВОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ И НАРУШЕНИЕ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ**

Недержание мочи, особенно у пожилых людей, может усиливаться при прогрессировании фонового или сопутствующего заболевания, которое сопровождается усугублением полиурии, никтурии, повышением внутрибрюшного давления и расстройством функции ЦНС. К этим заболеваниям относятся:

- сердечная недостаточность (2);
- хроническая почечная недостаточность;
- сахарный диабет (2, 3);
- хроническая обструктивная болезнь легких (4);

- неврологические расстройства:
  - инсульт;
  - деменция;
  - рассеянный склероз;
  - общие нарушения когнитивной функции;
  - расстройства сна, например, синдром апноэ во сне.

Лечение заболевания, которое вызвало или способствовало появлению недержания мочи, может уменьшить его проявления. Однако оценить такой эффект часто бывает трудно, так как больные зачастую страдают не одним заболеванием. Кроме того, методы лечения можно сочетать и применять их индивидуально, что также делает невозможным определение того, какие именно нарушения вызвали у больного недержание мочи.

Повышение эффективности терапии сахарного диабета не вызывает улучшения в течение недержания мочи (УДД: 3).

Вышеперечисленные виды лечения применяются совместно с лечащим врачом терапевтом и другими специалистами, соответствующей квалификации.

#### **ПОДБОР МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ**

Несмотря на то, что недержание мочи приводится в качестве побочного эффекта в инструкции по применению многих лекарственных средств, оно в основном наблюдается при бесконтрольном приеме препаратов. В большинстве случаев не бывает уверенности в том, что препарат не вызывает недержание мочи.

У больных с недержанием мочи, особенно у пожилых, трудно или даже невозможно дифференцировать эффект препарата от влияния фонового заболевания и пожилого возраста.

- $\alpha$ -адреноблокаторы, применяемые для лечения артериальной гипертензии у женщин может вызвать недержание мочи или усилить его, а отмена этих препаратов уменьшает симптомы недержания (УДД: 3).
- При лечении препаратами, которые оказывают действие на ЦНС, может появиться недержание мочи (УДД: 3).
- Назначение пожилым больным диуретиков не вызывает появления недержания мочи и не усиливает его (УДД: 3).
- Системная заместительная эстрогенная терапия у женщин, у которых нет симптомов недержания мочи, может привести к их появлению (УДД: 1b).
- Системная заместительная эстрогенная терапия у женщин с симптомами недержания мочи усиливает эти симптомы (УДД: 1a).

#### **ЗАПОР**

- Существует достоверная корреляционная связь между запорами в анамнезе, появлением недержания мочи и выпадением тазовых органов (УДД: 3).
- Доказательств уменьшения симптомов недержания мочи при лечении запоров нет (УДД: 4).
- Мультиmodalная поведенческая терапия уменьшает запоры и симптомы недержания мочи у пожилых людей (УДД: 1b).

#### **МЕТОДИКИ СТАБИЛИЗАЦИИ СИМПТОМОВ И ПРОФИЛАКТИКА УХУДШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ**

Хотя обследование больного и начало терапии недержания мочи занимают приоритетное положение в тактике врача, меры по предупреждению прогрессирования имеют важное практическое значение для многих больных недержанием. Абсорбирующие урологические прокладки используются

**416** НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ

преимущественно для впитывания мочи при ее потере. Однако, если этой меры недостаточно, можно прибегнуть к катетеризации мочевого пузыря или надлобковом дренировании (в редких случаях).

- Урологические прокладки не эффективны в лечении недержания мочи (УДД: 1b).
- Урологические прокладки различных типов отличаются по своим достоинствам и недостаткам (УДД: 1b).
- При периодической самостоятельной катетеризации мочевого пузыря риск развития мочевой инфекции меньше, чем при постоянной катетеризации (УДД: 1b).
- Удерживающие устройства лучше, чем отсутствие лечения (УДД: 4).
- Мужчинам, страдающим недержанием мочи, целесообразнее рекомендовать пользоваться уропрезервативом, а не абсорбирующими средствами, так как он обеспечивает более высокое качество жизни (УДД: 1b).
- Пениальные зажимы более безопасны, чем постоянная катетеризация мочевого пузыря, если в мочевом пузыре нет остаточной мочи (УДД: 1b).

Рекомендации	УУР
У всех больных недержанием мочи следует собрать лекарственный анамнез	A
Женщин, страдающих недержанием мочи, которые начинают принимать заместительную эстрогенную терапию, следует предупредить, что симптомы недержания могут усилиться	A
Знакомьтесь с описанием всех препаратов, которые могут вызвать или усугубить симптомы недержания мочи	C
У взрослых, страдающих недержанием мочи, следует лечить также сопутствующие запоры.	C
При подтекании мочи у больных недержанием для обеспечения сухости следует предложить урологические прокладки	B
При выборе урологических прокладок следует учитывать тип недержания мочи и степень ее выраженности, а также пожелания больного	A
Катетеризация мочевого пузыря при недержании мочи как способ лечения, если нет других	B
При недержании мочи у мужчин, когда в мочевом пузыре нет остаточной мочи, кондомный катетер обеспечивает наилучшие результаты	A
При появлении остаточной мочи в мочевом пузыре целесообразно обучить больного периодической самостоятельной катетеризации	A
Вагинальные устройства не следует рутинно рекомендовать всем женщинам, страдающим недержанием мочи	B
Для лечения недержания мочи у мужчин не следует применять зажим для пережатия полового члена.	A

**Модификация образа жизни**

Факторами образа жизни, которые могут способствовать появлению или усилению недержания мочи, являются ожирение, курение, уровень физической активности и питание. Модификация этих факторов может уменьшить недержание мочи.

**Употребление продуктов, содержащих кофеин**

Многие напитки, например чай, кофе, кола, содержат кофеин. Фармакологическое действие кофеина проявляется в стимуляции ЦНС, повышении диуреза и расслаблении гладких мышц. Популяционные поперечные исследования не выявили статистически достоверной связи между поступлением в организм кофеина и недержанием мочи (УДД: 2) (5).

Ограниченное употребление продуктов, содержащих кофеин, может уменьшить императивное недержание мочи и частоту позывов к мочеиспусканию (УДД: 2).



**ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ**

Регулярные физические упражнения могут укрепить мышцы тазового дна и тем самым уменьшить риск появления недержания мочи, особенно стрессового. Однако возможно также, что тяжелая физическая нагрузка усугубит недержание мочи.

- Интенсивные физические нагрузки у спортсменок могут вызвать симптомы недержания мочи.
- Тяжелые физические нагрузки не предрасполагают к появлению недержания мочи в более поздний период жизни.
- Между умеренной физической активностью и появлением недержания мочи в среднем и пожилом возрасте нет достоверной связи.

**ПОТРЕБЛЕНИЕ ЖИДКОСТИ**

Полагают, что уменьшение общего объема поступающей в организм жидкости благоприятно сказывается на клинических проявлениях недержания мочи, однако данные противоречивы (УДД: 2). Ограничение потребления жидкости — широко применяемая мера. Обычно больным рекомендуют вести учет объема принимаемой и выделенной жидкости с помощью дневника или карты. Суточные потери жидкости не должны превышать 3000 мл, а суточное поступление должно быть не менее 1500 мл. Ограничение поступления жидкости в организм может иметь негативные последствия, такие, как инфекция мочевых путей, дегидратация, образование мочевых камней и появление запоров. Причины чрезмерного приема жидкости предстоит выяснить.

**ОЖИРЕНИЕ И ПОХУДАНИЕ**

- Ожирение является фактором риска недержания мочи у женщин (УДД: 1b).
- Снижение массы тела у женщин, страдающих ожирением, более чем на 5% уменьшает симптомы недержания мочи (УДД: 1b).
- Похудание у тучных больных сахарным диабетом снижает риск появления недержания мочи (УДД: 1b).

**КУРЕНИЕ**

Борьба с курением в настоящее время — всеобщее дело. Курение, особенно более 20 сигарет в день, считается фактором, усиливающим недержание мочи.

Убедительные данные о том, что вероятность развития недержания мочи у курильщиков больше, чем у некурящих людей, отсутствуют (УДД: 3).

Имеются некоторые данные о том, что курение, возможно, усиливает недержание мочи, но данных о том, что оно уменьшает его, нет (УДД: 3).

Имеются данные о том, что прекращение курения уменьшает проявления недержания мочи (УДД: 4).

Рекомендации	УУР
Средует рекомендовать тучным женщинам, страдающим недержанием мочи, похудеть более чем на 5	A
Проинформируйте взрослых больных с недержанием мочи о необходимости уменьшить употребление кофеина: это позволит уменьшить позывы к мочеиспусканию и частоту мочеиспускания, но не улучшит удержание мочи	B
Пациентам, принимающим избыточное или недостаточное количество жидкости, следует рекомендовать откорректировать соответствующим образом объем потребляемой жидкости	C
Спортсменкам, у которых на фоне интенсивных тренировок, появилось недержание мочи, следует разъяснить, что это не повышает риск появления недержания мочи в более позднем периоде жизни	C
Курильщикам, страдающим недержанием мочи, следует рекомендовать в соответствии с принципами надлежащей практики бросить курить, хотя однозначных данных о том, что это уменьшит недержание мочи, нет	A

**ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ/МОЧЕИСПУСКАНИЕ ПО ГРАФИКУ**

Поведенческая терапия включает в себя все мероприятия, инициированные самим больным, и, возможно, потребовавшие в самом начале некоторой тренировки или контроля. К этим мероприятиям относятся тренировка мочевого пузыря и соблюдение графика мочеиспускания (спланированное мочеиспускание и мочеиспускание «по подсказке»). Почти всегда в клинической практике поведенческую терапию назначают как комплекс мер, включающих модификацию образа жизни и, возможно, также физиотерапию, и лечебную физкультуру.

Мочеиспускание по графику — это программа лечения, нацеленная на постепенное увеличение степени контроля пациентом над функцией мочеиспускания и над позывами к нему, а также на уменьшение эпизодов подтекания мочи. Мочеиспускание по графику известно также как тренировка мочевого пузыря, дисциплинирование или «воспитание» мочевого пузыря. Эта программа также нацелена на повышение уверенности пациента, хотя для достижения такой уверенности могут потребоваться месяцы, а результат тренировки может сойти на нет, если прекратить занятия в рамках данной программы.

Можно применять различные стратегии и способы, так как ни одна схема терапии в чистом виде пока не признана идеальной. Выяснив тип и характер мочеиспускания, пациента инструктируют относительно функции мочевого пузыря, возможности регулировать объем поступающей жидкости, включая напитки, содержащие кофеин, и частоту стула. Пациенту можно предложить мочиться по фиксированному графику. При альтернативном подходе пациенту разрешают мочиться по графику, составленному на основании записей в дневнике мочеиспускания и отражающему особенности функциональной активности мочевого пузыря. «Спланированное мочеиспускание» — это мочеиспускание, инициируемое пациентом, в то время как мочеиспускание «по подсказке» вызывается лицом, которое осуществляет уход за пациентом. Спланированное и привычное мочеиспускание рекомендуют пациентам, которые могут мочиться без посторонней помощи.

**МОЧЕИСПУСКАНИЕ ПО ПОДСКАЗКЕ**

- Мочеиспускание «по подсказке» в чистом виде или в комплексе с программой по модификации поведения улучшает удерживающую функцию у пожилых людей, которые нуждаются в уходе (УДД: 1b).
- Включение мочеиспускания «по подсказке» в программу по модификации поведения улучшает удерживающую функцию мочевого пузыря у пожилых людей, которые нуждаются в уходе (УДД: 1b).
- Спланированное мочеиспускание уменьшает частоту эпизодов недержания мочи у мужчин и женщин с нарушениями когнитивной функции (УДД: 1b).

**ТРЕНИРОВКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

Тренировка мочевого пузыря может быть рекомендована любому пациенту с любой формой недержания мочи в качестве терапии первой линии, по крайней мере, на короткий период времени.

- Не имеется достаточных данных, указывающих на положительное влияние тренировки мочевого пузыря на его удерживающую функцию у женщин с недержанием мочи (УДД: 1b).
- Эффект от тренировки мочевого пузыря после прекращения лечения постепенно сходит на «нет» (УДД: 2).

- Данные о преимуществе тренировки мочевого пузыря перед медикаментозной терапией неубедительны (УДД: 2).
- Тренировка мочевого пузыря в сочетании с М-холиноблокаторами не вызывает существенного уменьшения симптомов недержания мочи, но может оказать другие благоприятные эффекты (УДД: 1b).
- Тренировка мочевого пузыря более эффективна, чем одно лишь использование пессария (УДД: 1b).

## **ФИЗИОТЕРАПИЯ**

### **ТРЕНИРОВКА МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА**

К тренировке мышц тазового дна (ТМТД) прибегают для увеличения силы и длительности сокращения этих мышц. Это позволяет увеличить давление закрытия уретры и стабилизировать уретру, предупредить смещение вниз при физическом напряжении. Пациентов иногда обучают контролировать сокращения мышц тазового дна, когда ожидается эпизод недержания мочи. Получены данные о том, что увеличение силы мышц тазового дна может подавить сокращения мочевого пузыря в случае его гиперактивности.

#### **Тренировка мышц тазового дна в качестве монотерапии**

- Для уменьшения клинических проявлений недержания мочи ТМТД лучше, чем отсутствие всякого лечения; ТМТД позволяет улучшить качество жизни женщин со стрессовым и смешанным недержанием мочи. Однако нет доказательств того, что ТМТД лучше, чем отсутствие лечения для избавления пациентов и пациенток от недержания мочи (УДД: 1).
- Более интенсивные схемы ТМТД или ТМТД в сочетании с биологической обратной связью оказывают более благоприятный эффект, но достигнутая разница в эффекте лечения со временем сглаживается (УДД: 1).
- Программа, включающая проведение ТМТД под контролем специалиста, более эффективна, чем самостоятельное проведение ТМТД (УДД: 1).
- Групповые занятия по ТМТД не менее эффективны, чем индивидуальные занятия (УДД: 1).
- Эффект, достигаемый при непродолжительной интенсивной ТМТД, при исследовании через 15 лет не сохраняется (УДД: 2).
- Наиболее вероятно, ТМТД является эффективным методом лечения пожилых женщин, страдающих недержанием мочи (УДД: 1b).
- ТМТД не оказывает поддающегося измерению улучшения качества жизни (УДД: 2).

#### **Тренировка мышц тазового дна по сравнению с другими методами консервативного лечения**

- ТМТД более эффективна в уменьшении клинических проявлений недержания мочи, чем тренировка с помощью вагинальных конусов, однако разницы в данных об улучшении или выздоровлении, основанных на сообщениях самих больных, нет (УДД: 1).
- При лечении с помощью ТМТД эпизодов недержания мочи наблюдается меньше, чем при электрической стимуляции (УДД: 1).
- У женщин со стрессовым недержанием мочи ТМТД вызывает более выраженное улучшение удерживающей функции мочевого пузыря и качества жизни, чем тренировка мочевого пузыря (УДД: 2).
- У пожилых женщин, страдающих стрессовым недержанием мочи, интенсивная ТМТД более эффективна, чем тренировка мочевого пузыря (УДД: 1).
- У женщин со стрессовым недержанием мочи ТМТД столь же эффективна, как и

**420** НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ

дулоксетин, и вызывает меньше побочных эффектов (УДД: 2).

- При императивном недержании мочи ТМТД лучше переносится, чем терапия оксibuтинином (УДД: 2).

**Тренировка мышц тазового дна при недержании мочи у беременных женщин**

- Начало ТМТД на ранних сроках беременности снижает риск недержания мочи на поздних ее сроках и в течение 6 мес после родов (УДД: 1).
- ТМТД, начатая в раннем послеродовом периоде, уменьшает клинические проявления недержания мочи в течение периода до 12 мес (УДД: 1).

**Тренировка мышц тазового дна при недержании мочи, появившемся после простатэктомии**

- ТМТД, проводимая под контролем специалиста, не излечивает мужчин, страдающих недержанием мочи, появившимся после простатэктомии (УДД: 1b).
- Данные о том, ускоряет ли ТМТД, проведенная до или после простатэктомии, восстановление удерживающей функции мочевого пузыря по сравнению с больными, которым ТМТД не проводится, противоречивы (УДД: 2).
- Поведенческая терапия, начатая даже спустя несколько лет после простатэктомии, у мужчин, которым она ранее не проводилась, может положительно сказаться на клинических проявлениях (УДД: 2).
- Накоплены противоречивые данные о том, может ли дополнительное применение электрической стимуляции или биологической обратной связи либо контроль специалиста повысить эффективность ТМТД (УДД: 2).
- Доказательств того, что ТМТД, проведенная до радикальной простатэктомии, может предупредить появление недержания мочи после операции, нет. Как и послеоперационная ТМТД, она, по-видимому, приводит к более раннему восстановлению удерживающей функции мочевого пузыря (УДД: 2).

**ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ (ПОВЕРХНОСТНЫЕ ЭЛЕКТРОДЫ)**

Электрическую стимуляцию поверхностными электродами можно проводить трансвагинально, через задний проход и через кожу промежности или надлобковой области. Параметры стимуляции варьируются в широких пределах в зависимости от исследования. Обычно неинтенсивная электрическая стимуляция применяется в домашних условиях, в то время как интенсивная — в клинических. Описана стимуляция при очень высоких значениях ее параметров, проводимая под общей анестезией. Режим стимуляции (количество сеансов и частота их следования) подвержен значительным колебаниям.

Электрическую стимуляцию можно комбинировать также с другими формами консервативной терапии, например ТМТД или биологической обратной связью. Электрическую стимуляцию часто рекомендуют женщинам, которые не могут инициировать сокращения для идентификации мышц тазового дна.

- Убедительных данных о том, что электрическая стимуляция без сочетания с другими методами лечения может уменьшить клинические проявления недержания мочи, нет (УДД: 2).
- Электрическая стимуляция не более эффективна, чем М-холиноблокаторы в лечении императивного недержания мочи (УДД: 1).

**МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ**

При магнитной стимуляции (экстракорпоральной) неинвазивным путем воздействуют на мышцы тазового дна и крестцовые нервные корешки. Пациента

располагают над генератором магнитного поля, который создает высокий градиент магнитного поля, способного стимулировать мышцы тазового дна и сфинктеры. Магнитную стимуляцию можно выполнять и с помощью портативного электромагнитного аппарата. Магнитная стимуляция эффективна как при стрессовом, так и при императивном недержании мочи. Механизм действия магнитного поля недостаточно ясен.

- Магнитная стимуляция не излечивает недержание мочи и не уменьшает его клинические проявления (УДД: 2a).
- Побочные эффекты магнитной стимуляции не описаны (УДД: 1b).

### Стимуляция (подкожная) заднего большеберцового нерва

При электрической стимуляции заднего большеберцового нерва (СЗБН) через нервные корешки S2–S4 крестцового сплетения подаются электрические импульсы на сакральный центр мочеиспускания. Обычно СЗБН осуществляют с помощью тонкой иглы размером 34-G, которую вводят непосредственно выше уровня медиальной лодыжки в биологически активной акупунктурной точке SP6. Возможно проведение также чрескожной стимуляции. Лечебные циклы в типичных случаях длятся 12 недель по 30 мин стимуляции в неделю. Стимуляция заднего большеберцового нерва при императивном недержании мочи может оказаться эффективной.

- СЗБН может уменьшить клинические проявления императивного недержания мочи у женщин, у которых лечение M-холиноблокаторами оказалось неэффективным (УДД: 1b).
- СЗБН не более эффективна у женщин, страдающих императивным недержанием мочи, чем толтеродин, назначаемый с целью уменьшить его проявления (УДД: 2b).
- Серьезные побочные эффекты СЗБН при императивном недержании мочи не описаны (УДД: 3).

Рекомендации	УУР
Женщинам, страдающим стрессовым или смешанным недержанием мочи, могут быть рекомендованы курсы ТМТД в качестве терапии первой линии длительностью не менее 3 мес	A
Программа с ТМТД должна быть интенсивной, насколько это возможно	A
Рекомендуйте пожилым пациенткам с недержанием мочи ТМТД	B
При лечении женщин, страдающих стрессовым недержанием мочи, рекомендуйте в качестве дополнения к лечению биологическую обратную связь.	A
Для профилактики недержания мочи в постнатальном периоде рекомендуйте женщинам на ранних сроках беременности ТМТД под контролем инструктора	A
Мужчинам, которым выполняют радикальную простатэктомию, можно рекомендовать ТМТД под контролем инструктора для быстрого устранения недержания мочи.	B
Рекомендуйте тренировку мочевого пузыря в качестве терапии первой линии взрослым пациентам с императивным или смешанным недержанием мочи.	A
Взрослым с нарушением когнитивной функции, страдающим недержанием мочи, целесообразно применить «планируемое мочеиспускание»	A
Для лечения недержания мочи не рекомендуется электростимуляция поверхностными электродами (кожными, вагинальными или анальными)	A
Магнитная стимуляция не рекомендована взрослым женщинам, страдающим недержанием мочи и гиперактивностью мочевого пузыря	B
Не рекомендуйте СЗБН женщинам или мужчинам с императивным недержанием мочи	A
Женщинам (но не мужчинам), которым не помогли M-холиноблокаторы, для уменьшения клинических проявлений императивного недержания мочи можно рекомендовать СЗБН.	B
Включение в программы реабилитации мочеиспускания «по подсказке» при уходе за пожилыми больными с недержанием мочи должно всячески поддерживаться	A

ТМТД — тренировка мышц тазового дна; СЗБН — стимуляция заднего большеберцового нерва.

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

### М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

М-холиноблокаторы, или антиму斯卡риновые препараты, в настоящее время лежат в основе лечения императивного недержания мочи. Препараты блокируют му斯卡риновые рецепторы, расположенные в стенке мочевого пузыря. Это вызывает снижение сократительной способности детрузора и изменение его чувствительности. М-холиноблокаторы различаются по своему фармакологическому профилю, в частности по сродству к рецепторам и по силе действия, а также фармакокинетике, например, по растворимости в липидах и периоду полувыведения; различаются эти препараты и по форме выпуска (немедленного высвобождения, замедленного высвобождения, трансдермальные формы и др.).

Оценка эффективности оксibuтинина и толтеролина затрудняется из-за того, что нет стандартного определения понятия «улучшение» при недержании мочи, а также потому, что выздоровление не включают в качестве первичного клинического исхода при лечении больных с данным расстройством. Поэтому метаанализ опубликованных данных не всегда возможен.

Вообще в этих работах сообщается, что эффективность препаратов при недержании мочи обычно низкая, в то время как другие методы консервативного лечения более действенны.

Сухость во рту — наиболее частый побочный эффект М-холиноблокаторов. Из других побочных эффектов следует указать запоры, снижение остроты зрения, повышенную утомляемость и нарушение когнитивной функции. Если у пациента появляется сухость во рту, то он, можно полагать, будет больше употреблять жидкости, что может отрицательно повлиять на удерживающую функцию мочевого пузыря, однако пока не установлено, может ли это снизить эффективность М-холиноблокаторов.

- Оксibuтинин быстрого действия, толтеродин быстрого действия и пропиверин быстрого действия по сравнению с плацебо характеризуются более высокими показателями устранения недержания мочи и улучшения удерживающей функции мочевого пузыря (УДД: 1a).
- При лечении тропием быстрого действия число больных, у которых уменьшалась частота эпизодов недержания мочи достоверно больше, чем при назначении плацебо (УДД: 1a).
- М-холиноблокаторы пролонгированного действия эффективны при императивном недержании мочи: они устраняют недержание или улучшают удерживающую функцию мочевого пузыря (УДД: 1b).
- М-холиноблокаторы пролонгированного действия чаще вызывают сухость во рту, чем плацебо (УДД: 1b).

Данные клинических испытаний М-холиноблокаторов представлены в табл. 13.1.

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

Прямые сравнительные исследования эффективности и профиля побочных эффектов различных М-холиноблокаторов помогают врачу и больному выбрать оптимальный препарат первой линии, а в случае его недостаточной эффективности или при возникновении серьезных побочных эффектов — препараты второй линии (табл. 13.2).

Таблица 13.1. Частота выздоровления при лечении М-холиноблокаторами и частота вынужденного прекращения приема этих препаратов по данным рандомизированных клинических испытаний

Препарат	Количество исследований	Количество больных	Относительный риск (ДИ 95 )	Индекс потенциального вреда (ДИ 95 )
<b>Устранение недержания</b>				
Оксибутинин (включает форму быстрого действия)	4	992	1,7 (1,3–2,1)	9 (6–16)
Пропиверин (включает форму быстрого действия)	2	691	1,4 (1,2–1,7)	6 (4–12)
Солифенацин	5	6304	1,5 (1,4–1,6)	9 (6–17)
Толтеродин (включает форму быстрого действия)	4	3404	1,2 (1,1–1,4)	12 (8–25)
Троспий (включает форму быстрого действия)	4	2677	1,7 (1,5–2,0)	9 (7–12)
<b>Появление побочных эффектов</b>				
Оксибутинин (включает форму быстрого действия)	5	1483	1,7 (1,1–2,5)	16 (8–86)
Пропиверин (включает форму быстрого действия)	2	1401	2,6 (1,4–5)	29 (16–27)
Солифенацин	7	9080	1,3 (1,1–1,7)	78 (39–823)
Толтеродин (включает форму быстрого действия)	10	4466	1 (0,6–1,7)	
Троспий (включает форму быстрого действия)	6	3936	1,5 (1,1–1,9)	56 (30–228)

Таблица 13.2. Сравнительная характеристика М-холиноблокаторов по данным обзора АНQR, опубликованного в 2012 г. (6)

Экспериментальный препарат против стандартного	Количество исследований	Количество больных	Относительный риск (ДИ 95 )
<b>Эффективность</b>			
Оксибутинин ПД против толтеролина ПД (улучшение)	3	947	1,11 (0,94–1,31)
Солифенацин против толтеролина ПД	1	1177	1,2 (1,08–1,34)
Троспий против оксибутинина	1	357	1,1 (1,04–1,16)
<b>Отмена из-за побочных эффектов</b>			
Солифенацин против толтеролина ПД	3	2755	1,28 (0,86–1,91)
Троспий против оксибутинина	2	2015	0,75 (0,52–1,1)

ПД — пролонгированного действия

**424** НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ

- Данных о том, что какой-либо М-холиноблокатор вызывает более выраженное улучшение качества жизни по сравнению с другими препаратами этой группы, нет (6) (УДД: 1a).
- Солифенацин более эффективен по сравнению с толтероидом быстрого действия и вызывает более выраженное улучшение функции мочевого пузыря при императивном недержании мочи (УДД: 1b).
- При лечении М-холиноблокаторами ПД и препаратами, принимаемыми 1 раз в сутки, сухость во рту наблюдается реже, чем при лечении препаратами быстрого действия, но частота случаев отмены препаратов в обоих случаях одинакова (УДД: 1b).
- Оксibuтинин быстрого действия чаще вызывает сухость во рту, чем толтероид при назначении в эквивалентных дозах (УДД: 1a).

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ**

Выбор лекарственной терапии или немедикаментозных методов лечения императивного недержания мочи — важная проблема для многих врачей. Особенно значительное место занимает немедикаментозное лечение в странах, экономически менее развитых, что объясняется его относительно небольшой стоимостью, довольно высокой эффективностью, сопоставимой с эффективностью медикаментозной терапии, и небольшой частотой побочных эффектов.

- Преимущество медикаментозной терапии перед поведенческой при лечении больных императивным недержанием мочи не доказано (УДД: 1b).
- Больные бывают более довольны поведенческой терапией, чем результатами одной лишь медикаментозной терапии.
- Убедительных доказательств в пользу большей эффективности медикаментозной терапии императивного недержания мочи по сравнению с ТМТД нет.

**М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ: ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ И ПЕРСИСТЕНТНОСТЬ**

Большинство исследований М-холиноблокаторов были посвящены лишь ранним исходам лечения (12 нед), и лишь несколько исследований — отдаленным результатам. Более половины больных прекращают прием М-холиноблокаторов в первые три месяца после их назначения в связи с отсутствием эффекта, появлением побочных эффектов или высокой стоимости (УДД: 2).

В ряде рандомизированных контролируемых испытаниях сделана попытка идентифицировать факторы, ассоциированные с низкой или относительно низкой приверженностью терапии М-холиноблокаторами и персистенцией этой терапии (7, 8, 9, 10). Эти факторы перечислены ниже в порядке их значимости:

- низкий уровень эффективности (41,3%);
- побочные эффекты (22,4%);
- стоимость (18,7%), так как в большинстве случаев более высокий уровень приверженности отмечен среди больных, которые не платили за препараты, например в связи со страховкой (9).

Есть и другие причины низкого уровня приверженности лечению:

- необходимость частого приема препарата, например при назначении его формы быстрого действия;
- возраст (больные молодого возраста, по сравнению с пожилыми больными, обычно не склонны длительно принимать препараты);



- нереалистичные ожидания от лечения;
- пол больного (выявлена тенденция к более высокому уровню приверженности и персистенности у больных, принадлежащих к женскому полу);
- этническая принадлежность (больные, принадлежащие к афро-американской и латиноамериканской этнической группе, а также к другим этническим меньшинствам, чаще прерывают лечение или переходят на другие препарат);
- эффективность лечения (согласно Campbell и соавт. лишь 52% больных бывают довольны или очень довольны лечением (8)).

Кроме того, данные о приверженности терапии и персистенности ее зависят также от литературного источника.

### **М-холиноблокаторы: пожилой возраст и когнитивная функция**

Несмотря на то, что распространенность недержания мочи среди пожилых людей выше, в проведенных исследованиях среди пожилых людей это не нашло отражения, что, по-видимому, связано с тем, что в клинические испытания часто не включают больных с несколькими сопутствующими заболеваниями и больных, которые принимают несколько препаратов. Тем не менее, механизм недержания в пожилом возрасте чаще бывает связан с несколькими патогенетическими факторами, чем у молодых пациентов. Кроме того, пожилые больные часто принимают препараты, которые могут повлиять на эффективность М-холиноблокаторов или на побочные эффекты, вызываемые новым препаратом.

М-холинорецепторы разбросаны по всему организму и участвуют во многих физиологических процессах. Большинство блокаторов холинергических рецепторов, применяемые для лечения гиперактивности мочевого пузыря, — это в основном блокаторы М<sub>2</sub>- и М<sub>3</sub>-холинорецепторов. М<sub>1</sub>-холинорецепторы участвуют в процессах памяти. Влияние холиноблокаторов на когнитивную функцию зависит также от их специфичности по отношению к тому или иному типу М-холинорецепторов и степени проникновения в ЦНС через гематоэнцефалический барьер. В последние годы влияние М-холиноблокаторов на когнитивную функцию было изучено более детально.

В начале применения антихолинергических препаратов у больных с повышенным риском ухудшения когнитивной функции, было предложено объективно оценивать умственную деятельность и вести мониторинг ее изменений в процессе лечения (11).

- Оксibuтинин быстрого действия ухудшает когнитивную функцию (УДД: 1b).
- Имеются сообщения о влиянии тростия хлорида на когнитивную функцию (УДД: 1b).
- Оксibuтинин пролонгированного действия в дозе 5 мг/сут не вызывает делирия в ранние сроки лечения пожилых женщин с нарушенной когнитивной функцией (УДД: 1b).
- Оксibuтинин быстрого действия менее эффективен у больных с нарушением ориентировки, недостаточностью перфузии коры головного мозга и сниженной чувствительностью мочевого пузыря (УДД: 2).
- Солифенацин, толтеродин и дарифенацин не нарушают когнитивную функцию у практически здоровых пожилых пациентов (УДД: 3).
- Эффективность солифенацина, толтеродина, дарифенацина и риск побочных эффектов, связанный с их применением у больных императивным недержанием мочи, не изменяются с увеличением возраста больных (УДД: 3).

Рекомендации	УУР
Лечение взрослых пациентов с императивным недержанием мочи рекомендуется начать с назначения М-холиноблокаторов быстрого или пролонгированного действия	A
Если лечение взрослых с императивным недержанием мочи М-холиноблокаторами быстрого действия оказалось неэффективным, целесообразно перейти на препараты более длительного действия	A
Если пероральные М-холиноблокаторы плохо переносятся из-за появления сухости во рту, можно перейти на трансдермальную форму оксibuтинина	B
При лечении больных императивным недержанием мочи М-холиноблокаторами необходим ранний анализ (в первые 30 дней) эффективности и побочных эффектов	A
При назначении М-холиноблокаторов пожилым больным следует помнить о риске побочных эффектов в виде нарушения когнитивной функции, особенно у тех, кто получает антихолинэстеразные препараты	C
Следует избегать назначения оксibuтинина быстрого действия больным с нарушенной когнитивной функцией	A
Больным, у которых имеется нарушение когнитивной функции, желателно назначить троспия хлорид	B
Больным с нарушением когнитивной функции назначать М-холиноблокаторы следует с осторожностью	B
Больным, у которых повышен риск появления нарушений когнитивной функции, перед назначением терапии по поводу недержания мочи следует провести объективное исследование умственной деятельности	C

### Дулоксетин

Дулоксетин — ингибитор пресинаптического обратного захвата нейромедиаторов серотонина (5-НТ) и норэпинефрина, вызывающий повышение концентрации этих нейромедиаторов в синаптической щели. В крестцовом отделе спинного мозга повышение концентрации 5-НТ и норэпинефрина в синаптических щелях оказывает стимулирующий эффект на соответствующие рецепторы двигательных нейронов полового нерва, что в свою очередь повышает тонус уретрального сфинктера в покое и силу произвольных его сокращений.

- Дулоксетин не устраняет недержания мочи (УДД: 1a).
- Дулоксетин в дозе 80 мг/сут может уменьшить симптомы стрессового и смешанного недержания мочи у женщин (УДД: 1a).
- Дулоксетин часто вызывает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и ЦНС, которые становятся причиной отмены этого препарата (УДД: 1a).
- Дулоксетин в дозе 80 мг/сут может уменьшить симптомы стрессового недержания у мужчин (УДД: 1b).
- Дулоксетин в дозе 80–120 мг/сут может уменьшить симптомы императивного недержания мочи у женщин (УДД: 1b).

Рекомендации	УУР
Дулоксетин не следует предлагать в качестве средства для лечения недержания мочи у мужчин и женщин	A
Дулоксетин можно рекомендовать мужчинам и женщинам в качестве средства для временного устранения симптомов недержания мочи	A
В связи с частыми побочными эффектами терапии дулоксетином начинают с небольшой дозы, которую постепенно увеличивают	A

### ВАГИНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭСТРОГЕНОВ

Эстрогены для лечения недержания мочи можно назначать внутрь, вагинально или даже интравезикально. Системная эстрогенная терапия усугубляет недержание мочи. При местной терапии эстрогенами системное действие их менее выражено и риск развития рака или тромбозэмболических

осложнений не повышается.

- Местная терапия эстрогенами у женщин после менопаузы может уменьшить или устранить симптомы недержания мочи (УДД: 1a).

Рекомендации	УУР
Женщинам после менопаузы, страдающим недержанием мочи можно рекомендовать местную терапию эстрогенами, хотя не известно, как долго должна длиться такая терапия и каков оптимальный способ доставки препарата.	A

### ДЕСМОПРЕССИН

Десмопрессин — синтетический аналог вазопрессина (известен также как антидиуретический гормон), который усиливает реабсорбцию воды в собирательных трубочках почек, не повышая при этом артериального давления. Его можно назначать внутрь, интраназально или в виде инъекций. Десмопрессин — наиболее часто применяют для лечения несахарного диабета, а также ночного энуреза (назначают на ночь).

- Риск подтекания мочи при недержании уменьшается в течение первых 4 часов после приема десмопрессина, после 4 часов этот эффект препарата исчезает (УДД: 1b).
- Длительный прием десмопрессина не уменьшает и не устраняет симптомов недержания мочи (УДД: 1b).
- Регулярный прием десмопрессина вызывает гипонатриемию (УДД: 3).

Рекомендации	УУР
Десмопрессин рекомендуется назначать в тех случаях, когда необходимо уменьшить симптомы недержания мочи на непродолжительное время, при этом больных следует предупредить, что применение десмопрессина с этой целью выходит за рамки утвержденных показаний	B
Не следует применять десмопрессин для длительной терапии недержания мочи.	A

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

К хирургическому лечению недержания мочи обычно прибегают лишь после безуспешного консервативного (включая медикаментозное) лечения, хотя внедрение мини-инвазивных операций в клиническую практику может изменить этот такой подход в будущем. Цель всех хирургических вмешательств при недержании мочи состоит в том, чтобы восстановить или улучшить удерживающую функцию мочевого пузыря, а также восстановить его резервуарную функцию. Способы, используемые для достижения этих целей, варьируются в широких пределах.

Некоторые новые способы хирургического лечения стоят очень дорого.

В данном разделе рассматриваются хирургические вмешательства, выполняемые в следующих случаях:

- неосложненное стрессовое недержание мочи у женщин. Это означает, что больной ранее не выполнялись операции, не было симптомов нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей, отсутствуют симптомы выпадения тазовых органов и не планируется беременность;
- осложненное стрессовое недержание у женщин. Обзор нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей приводится в руководстве ЕАУ по нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей (12);
- сочетанное выпадение тазовых органов не включено в данное руководство, но будет рассмотрено в издании 2013 г.;
- стрессовое недержание мочи у мужчин, в основном при недержании, появившемся после простатэктомии без симптомов нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей;

- Гиперактивность детрузора, рефрактерная к консервативному лечению.

Большинство данных получено на основании когортных исследований больших групп больных или исследований по сравнительной эффективности экспериментальных и общепризнанных стандартных операций, служащих «золотым стандартом».

### **НЕОСЛОЖНЕННОЕ СТРЕССОВОЕ НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ У ЖЕНЩИН**

#### **ОТКРЫТЫЕ И ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ**

При операции Берча (открытая кольпосуспензия) ткани окружающие боковые своды влагалища подтягивают и подшивают к гребешковой связке с помощью нескольких узловых швов из нерассасывающейся нити. Операция со временем претерпела значительные изменения, в частности была предложена влагалищно-запирательная репозиция уретры. При этой операции стенку влагалища подтягивают в меньшей степени и делают это путем подшивания ее подвешивающими швами не к гребешковой связке, а к запирательной фасции.

- В течение многих лет для подвешивания средней или проксимальной трети уретры использовали полоску фасции, выкраиваемую у больного. Эта операция имеет многочисленные варианты.
- Многие десятилетия открытая кольпосуспензия считалась «золотым стандартом» при лечении стрессового недержания и часто использовалась как операция сравнения при проведении рандомизированных контролируемых испытаний эффективности новых видов хирургических вмешательств, в том числе лапароскопических, которые позволили выполнять кольпосуспензию в минимально инвазивных условиях.
- Важно учитывать все связанные с операцией осложнения, побочные эффекты и стоимость лечения. Включают также параметры исхода, которые обычно учитываются при оценке результатов операций, выполняемых по поводу стрессового недержания мочи:
  - частота устранения недержания мочи и количество эпизодов подтекания мочи;
  - общие и специфические послеоперационные осложнения;
  - общее качество жизни, кишечные осложнения и мочевая инфекция.

Большое количество доступных для стандартного анализа и метаанализа рандомизированных контролируемых испытания говорит о том, что мы можем распространить полученные при анализе доказательства на всех женщин, страдающих стрессовым недержанием мочи.

- Частота устранения недержания мочи после передней кольпорафии невысока, особенно при длительных сроках наблюдения за больными (УДД: 1a).
- Частота устранения стрессового недержания мочи у женщин с помощью открытой кольпосуспензии и подтягивания уретры с помощью фасциальной полоски (петли) примерно одинакова (УДД: 1b).
- Открытая и лапароскопическая кольпосуспензия одинаково эффективны при стрессовом недержании мочи у женщин и характеризуются примерно одинаковым риском затруднения мочеиспускания или появлением императивного недержания мочи (УДД: 1a).
- После лапароскопической кольпосуспензии риск прочих осложнений ниже, а длительность госпитализации меньше, чем после открытой кольпосуспензии (УДД: 1a).

- При операции подтягивания уретры фасциальной полоской осложнения, особенно затруднение мочеиспускания и послеоперационная инфекция мочевых путей, наблюдаются чаще, чем после открытой кольпосуспензии (УДД: 1b).

### **ПОДТЯГИВАНИЕ СРЕДНЕГО ОТДЕЛА УРЕТРЫ**

Подтягивание среднего отдела уретры без натяжения с помощью синтетической ленты — важный новый подход к лечению уродинамического стрессового недержания мочи у женщин, который способствовал разработке синтетических сетчатых материалов и устройств для выполнения минимально инвазивных операций (13). Ранние клинические исследования показали, что ленты для подтягивания уретры необходимо изготавливать из монофиламентных нерассасывающихся нитей, в частности полипропилена, в виде крупнопористой (макропористой) сетки шириной 1–2 см. Подтягивание среднего отдела уретры с помощью синтетической ленты в настоящее время является наиболее часто выполняемой в Европе операцией по поводу стрессового недержания у женщин.

- После позадилобковой имплантации синтетической ленты для подтягивания среднего отдела уретры частота исчезновения стрессового недержания мочи к концу 12-го месяца по сообщениям больных такая же, как после кольпосуспензии (УДД: 1a).
- Исходы лечения стрессового недержания мочи с помощью имплантации синтетической ленты (свободная синтетическая петля) для подтягивания среднего отдела уретры через запираемые отверстия по сообщениям больных такие же, как после кольпосуспензии (УДД: 2).
- Подтягивание среднего отдела уретры с помощью синтетической ленты, имплантируемой позадилобковым путем и через запираемые отверстия, дает к концу 12-го месяца после операции примерно одинаковые результаты (УДД: 1a).
- Имплантация ленты под средний отдел уретры в направлении от влагалища к коже (снизу вверх) более эффективна, чем в направлении от кожи к влагалищу (сверху вниз) (УДД: 1a).
- После имплантации ленты под средний отдел уретры реже появляются новые проявления императивного недержания мочи и нарушения мочеиспускания, чем после кольпосуспензии (УДД: 1a).
- Позадилобковое проведение подтягивающей ленты ассоциировано с более высоким риском перфорации мочевого пузыря и нарушением мочеиспускания, чем проведение через запираемое отверстие (УДД: 1a).
- После имплантации подтягивающей уретру ленты через запираемые отверстия по прошествии 12 мес больные чаще жалуются на боли в области операции, чем после позадилобкового проведения ленты (УДД: 1a).
- При проведении подтягивающей ленты в направлении от кожи к влагалищу (сверху вниз) как при позадилобковом, так и через запираемые отверстия риск нарушения мочеиспускания после операции выше (УДД: 1b).
- Хирургическое лечение недержания мочи у пожилых женщин дает хорошие результаты (УДД: 1).
- Риск неудачных результатов, а также побочных эффектов после хирургического вмешательства, выполняемого по поводу стрессового недержания мочи, с возрастом увеличивается (УДД: 2).
- Нет данных, доказывающих большую эффективность и безопасность любого хирургического способа устранения недержания мочи у пожилых женщин по сравнению с другими методами лечения (УДД: 4).

**430** НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ

- У женщин, которым выполняют операцию по устранению стрессового недержания мочи, вероятность подтекания мочи во время полового акта снижается (УДД: 3).
- Ухудшение половой функции после операций, выполняемых по поводу стрессового недержания мочи, маловероятно (УДД: 3).
- Убедительных данных в пользу различного влияния на половую функцию разных операций подтягивания средней трети уретры нет (УДД: 3).

**ИМПЛАНТАЦИЯ ЛЕНТЫ ИЗ ОДНОГО РАЗРЕЗА**

Поиск и разработка новых менее инвазивных методов лечения стрессового недержания мочи продолжаются. Способ имплантации подтягивающей ленты под средний отдел уретры из одного разреза имеет различные модификации. При этом способе используют различные типы макропористых синтетических (полипропиленовых) лент. Ленту фиксируют к позадилобковым тканям, тазовой и запирающей фасции, стараясь не повредить запирающий нерв, а также не провести ленту через тонкую мышцу, кожу внутренней поверхности бедра или позадилобковое пространство. Эта операция выполняется под местной анестезией в условиях стационара одного дня.

- Ранние результаты после имплантации подтягивающей петли под средний отдел уретры из одного разреза при стрессовом недержании у женщин такие же, как после имплантации традиционным способом (УДД: 1b).
- Длительность операции имплантации подтягивающей петли из одного разреза меньше, чем после стандартного позадилобкового проведения петли (УДД: 1b).
- Кровопотеря и боли после имплантации подтягивающей петли из одного разреза меньше, чем после стандартной операции (УДД: 1b).
- Среднесрочные результаты после имплантации ленты TVT Secur уступают результатам подтягивания среднего отдела уретры с помощью других лент (УДД: 1b).
- Данных о том, что частота других побочных эффектов после имплантации петли из одного разреза больше или меньше частоты после имплантации стандартными способами, нет (УДД: 1b).

**РЕГУЛИРУЕМАЯ ПЕТЛЯ**

Нарушение мочеиспускания – побочный эффект операций, выполняемых для устранения недержания мочи и может потребовать специального лечения, например периодической самостоятельной катетеризации. Одной из причин такого нарушения бывает гиперкоррекция анатомической деформации при имплантации ленты. Регулируемая петля позволяет справиться с этой проблемой, так как степень коррекции можно изменять путем дополнительного расслабления или подтягивания имплантированной ленты как во время самой операции, так и вскоре после нее.

- Имплантация синтетической ленты, подводимой под средний отдел уретры с возможностью регулировать степень ее подтягивания, может уменьшить или устранить симптомы стрессового недержания мочи (УДД: 3).
  - Преимущество способа коррекции недержания с помощью ленты, степень подтягивания которую можно регулировать, перед стандартным способом коррекции обычными синтетическими лентами, не доказано (УДД: 4).
-

**ОБЪЕМООБРАЗУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА**

Полагают, что инъекция объемобразующего вещества под слизистую оболочку уретры вызывает более плотное смыкание стенок уретры, повышая сопротивление в ней и тем самым улучшая удерживающую функцию мочевого пузыря. Происходит ли это за счет обструкции или герметичного смыкания слизистой оболочки, не известно. Место инъекции объемобразующего вещества зависит от его вида; за последние 20 лет предложено множество агентов для применения с этой целью. Их вводят трансуретрально или парауретрально под уретроскопическим контролем либо с помощью специального устройства, которое позволяет подвести иглу под местной анестезией в точно намеченное место в стенке уретры.

По данным одного исследования, при периуретральном введении объемобразующего агента риск вызвать задержку мочи выше, чем при трансуретральной инъекции (15). В проведенном недавно рандомизированном контролируемом исследовании на небольшой группе больных было показано отсутствие существенной разницы в результатах при инъекции коллагена А в средний отдел уретры и в шейку мочевого пузыря (14).

- Периуретральная инъекция объемобразующего вещества при стрессовом недержании у женщин может уменьшить симптомы недержания мочи в ранние сроки после введения (3 мес), но не устраняет недержания (УДД: 2a).
- Часто возникает необходимость в повторных инъекциях (УДД: 2a).
- Инъекция объемобразующего вещества при стрессовом недержании менее эффективна, чем колькосуспензия или подтягивание уретры с помощью имплантируемой ленты (УДД: 2a).
- Побочные эффекты после инъекций объемобразующего вещества наблюдаются реже, чем после хирургической коррекции (УДД: 2a).
- Достоверной разницы в эффективности различных объемобразующих веществ не выявлено (УДД: 1b).
- Инъекция объемобразующего агента через промежность ассоциирована с более высоким риском задержки мочи после вмешательства, чем трансуретральная инъекция (УДД: 2b).

Рекомендации	УДД
Женщинам с неосложненным стрессовым недержанием мочи в качестве метода лечения лучше рекомендовать подтягивание уретры с помощью ленты подводимой под средний ее отдел	A
Женщинам со стрессовым недержанием мочи, которым не может быть выполнена операция подтягивания уретры с помощью синтетической ленты можно рекомендовать колькосуспензию (открытую или лапароскопическую) или подтягивание уретры с помощью аутологичной фасциальной ленты	A
Женщин со стрессовым недержанием мочи следует предупредить о более высоком риске хирургического лечения и более низком показателе хороших результатов	B
Женщину перед операцией по поводу недержания мочи, планируемой через влагалищный доступ, следует предупредить о возможном негативном влиянии на половую функцию	C
Женщин, которым планируется выполнить позадилобковую имплантацию подтягивающей ленты, следует предупредить о более высокой частоте периоперационных осложнений по сравнению с имплантацией ленты через запирательные отверстия	A
Женщин, которым выполнят имплантацию подтягивающей ленты под средний отдел уретры через запирательные отверстия необходимо предупредить о более высокой частоте появления боли и диспареунии в отдаленном периоде	A
Перед выполнением операции подтягивания уретры с помощью аутологичной фасциальной ленты следует предупредить пациентку о высоком риске затрудненного мочеиспускания после вмешательства и необходимости в связи с этим выполнения периодической самостоятельной катетеризации мочевого пузыря. Важно убедить их в необходимости этой процедуры и обучить ее выполнению	A

Рекомендации	УДД
При позадилобковой имплантации подтягивающей ленты под средний отдел уретры или при трудностях, возникающих при имплантации ленты через запираемые отверстия, а также при выраженном цистоцеле следует выполнить цистоскопию как часть операции	С
Женщин, которым планируется операция подтягивания уретры синтетической лентой из одного разреза, следует предупредить о том, что отдаленные результаты этих операций недостаточно изучены	С
В структурированную программу исследования следует включать лишь операции с использованием только новых материалов и устройств, относительно эффективности которых нет доказательств уровня 1	А
В структурированную программу исследования следует включать только операцию имплантации ленты с регулируемой степенью подтягивания уретры как способ первичной коррекции стрессового недержания мочи	С
Женщинам, желающим добиться стойкого исчезновения симптомов стрессового недержания мочи, не следует рекомендовать инъекции объемобразующих веществ	А

### ОСЛОЖНЕННОЕ СТРЕССОВОЕ НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ

В данном разделе рассмотрено хирургическое лечение женщин, которые ранее перенесли неудачную операцию по поводу стрессового недержания мочи или получили лучевую терапию по поводу патологии тазовых органов. Нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей не рассматривается, поскольку обзор по этой теме приведен в руководстве ЕАУ по нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей.

### КОЛЬПОСУСПЕНЗИЯ И ПОДТЯГИВАНИЕ УРЕТРЫ С ПОМОЩЬЮ ПЕТЛИ ПОСЛЕ НЕУДАЧНОЙ ОПЕРАЦИИ

Частота неудачных результатов после любой хирургической операции, выполняемой для устранения стрессового недержания мочи, колеблется в пределах 5–80% в зависимости от используемых критериев. Из этого следует, что даже при очень строгих критериях из нескольких тысяч женщин, прооперированных по поводу стрессового недержания мочи, сотни будут нуждаться в повторной хирургической коррекции для устранения рецидивировавших симптомов. Рецидив может проявиться сразу после операции или в отдаленном периоде. Это могут быть стойкое, периодическое стрессовое недержание мочи или появление императивного недержания мочи *de novo*. Это означает, что тщательное уродинамическое исследование становится существенной частью обследования таких больных.

Однако причины рецидивов после операции недостаточно ясны. Поэтому выбор повторного хирургического вмешательства обычно бывает продиктован субъективным мнением хирурга и его личным опытом. Большинство хирургов считает, что результат повторной операции обычно бывает хуже, чем первичной.

- Риск неудачного результата после операции, выполняемой по поводу стрессового недержания мочи, более высокий, если женщине до этого была выполнена операция по устранению недержания или по поводу выпадения тазовых органов (УДД: 1).
- После вмешательств, которые вначале были выбраны как операции второй линии, а затем выполнены как операции первой линии, результаты оказываются хуже (УДД: 2).
- У женщин, которые уже перенесли две операции по поводу стрессового недержания мочи, результаты открытой кольпосуспензии бывают хуже, чем операции подтягивания уретры аутологичной фасциальной лентой (УДД: 2).
- У женщин, которые уже были прооперированы по поводу стрессового недержания мочи, все повторные операции по эффективности примерно



одинаковы и доказательств о преимуществе какой-либо из них нет (УДД: 3).

### **ВНЕШНИЕ КОМПРЕССИОННЫЕ УСТРОЙСТВА ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВНУТРЕННЕГО СФИНКТЕРА**

Некоторые из наиболее ранних хирургических вмешательств по устранению стрессового недержания мочи состояли в имплантации устройств для внешней компрессии уретры. Такие устройства и сейчас широко применяют для лечения стрессового недержания мочи при многократных рецидивах после описанных выше операций. Их применяют также у женщин с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей, у которых имеется выраженная недостаточность внутреннего сфинктера, характеризующаяся очень низким давлением истечения мочи или низким давлением закрытия уретры. Такая недостаточность внутреннего сфинктера мочевого пузыря после операции по поводу недержания мочи наблюдается довольно часто, но ее надо подтвердить с помощью уродинамического исследования.

Разработано два типа устройств для внешней компрессии уретры: устройство для регулируемой компрессионной терапии и искусственный сфинктер уретры. При использовании устройства для регулируемой компрессии по обе стороны от шейки мочевого пузыря имплантируют два надувных сферических баллона. Степень наполнения каждого баллона можно регулировать через порт, размещенный под кожей больших половых губ. Относительно недавно стали применять регулируемый искусственный сфинктер. Преимущество его состоит в том, что он имеет функцию «условной окклюзии», которая позволяет реагировать на быстрые изменения внутрибрюшного давления.

- Имплантация искусственного сфинктера может уменьшить или устранить стрессовое недержание мочи, обусловленное недостаточностью сфинктера (УДД: 3).
- Имплантация устройства регулируемой компрессии уретры может уменьшить симптомы недержания мочи (УДД: 3).
- Осложнения, механическая неисправность и эксплантация часто наблюдаются как при имплантации устройства регулируемой компрессии уретры, так и искусственного сфинктера уретры (УДД: 3).
- Эксплантация чаще наблюдается у пожилых женщин и у больных, которым ранее была выполнена операция Берча, кольпосуспензия или проведена лучевая терапия по поводу опухолей тазовых органов (УДД: 3).

<b>Рекомендации</b>	<b>УУР</b>
Выбор хирургического вмешательства при рецидивном стрессовом недержании мочи должен основываться на результатах тщательного обследования больного, в том числе выполнения видеоуродинамического исследования	C
Женщин с рецидивным стрессовым недержанием мочи следует предупредить, что как эффективность, так и частота осложнений после хирургического вмешательства, которое обычно считается резервным, но было выполнено в качестве операции выбора (первой линии), оказываются ниже	C
При хирургическом лечении осложненного стрессового недержания мочи вторичные хирургические вмешательства — подтягивание среднего отдела уретры с помощью синтетической ленты или ленты из аутологичной фасции, а также кольпосуспензия — считаются операциями первого выбора	C
Если женщина перенесла две неудачные операции по поводу недержания мочи, то выполнять ей открытую кольпосуспензию не следует	C
Имплантация искусственного сфинктера и устройства регулируемой компрессии уретры женщины с осложненным стрессовым недержанием мочи должна быть выполнена только в центрах, где накоплен большой опыт таких операций	C
Женщин, которым имплантируют устройство регулируемой компрессии уретры или искусственный сфинктер, необходимо предупредить о высоком риске осложнений, механической неисправности и эксплантации, даже если операцию выполнят в крупном урологическом центре.	C

**СОЧЕТАНИЕ СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ С ВЫПАДЕНИЕМ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ**

Существует отчетливая связь между выпадением тазовых органов и стрессовым недержанием мочи.

**ВЫПАДЕНИЕ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ И НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ**

- Частота выздоровления после устранения выпадения тазовых органов в сочетании с устранением недержания мочи выше, чем после одного лишь устранения выпадения (УДД: 1a).
- Данные о том, что отдаленные результаты сочетанной хирургической коррекции лучше, противоречивы (УДД: 1b).
- После сочетанной хирургической коррекции выпадения тазовых органов и стрессового недержания мочи риск побочных эффектов выше (УДД: 1b).

**ВЫПАДЕНИЕ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ ПРИ ОТСУТСТВИИ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ**

- У женщин с данной патологией повышен риск появления недержания мочи в послеоперационном периоде (УДД: 1a).
- Профилактическое выполнение одновременно с устранением выпадения тазовых органов операции по коррекции недержания мочи снижает риск появления недержания в послеоперационном периоде (УДД: 1b).
- Одновременное профилактическое выполнение операции по коррекции недержания увеличивает также частоту побочных эффектов после операции (УДД: 1b).

**ВЫПАДЕНИЕ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ И СКРЫТОЕ СТРЕССОВОЕ НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ**

- После хирургического устранения выпадения тазовых органов в сочетании с коррекцией недержания мочи показатель успешных результатов в раннем послеоперационном периоде выше, чем после одного лишь устранения выпадения тазовых органов (УДД: 1a).
- Однако после сочетанного устранения выпадения тазовых органов и коррекции недержания мочи повышается также частота побочных эффектов (УДД: 1b).

Рекомендации	УУР
<b>Хирургическое лечение женщин с выпадением тазовых органов и стрессовым недержанием мочи</b>	
При указанной сочетанной патологии рекомендует выполнить одновременно хирургическое устранение выпадения тазовых органов и недержания мочи	A
Женщин, которым предстоит сочетанная операция по устранению выпадения тазовых органов и недержания мочи, следует предупредить о более высоком риске побочных эффектов по сравнению с одним лишь устранением выпадения тазовых органов	A
<b>Хирургическое лечение женщин с выпадением тазовых органов без клинических проявлений стрессового недержания мочи</b>	
Перед хирургическим устранением выпадения тазовых органов женщину следует предупредить о возможности появления <i>de novo</i> стрессового недержания мочи	A
Следует предупредить женщину о том, что целесообразность выполнения операции для профилактики недержания мочи не доказана	C
При выполнении сочетанной коррекции стрессового недержания мочи женщину следует предупредить о том, что высокий риск побочных эффектов после таких операций может свести на нет положительный результат	A

**СТРЕССОВОЕ НЕДЕРЖАНИЕ У МУЖЧИН**

**ПРИМЕНЕНИЕ ОБЪЕМООБРАЗУЮЩИХ АГЕНТОВ У МУЖЧИН**

Инъекции объемобразующих агентов применялись для достижения полного смыкания стенок уретры в области поврежденного сфинктера. Относительно недавно появились более совершенные объемобразующие агенты для лечения

как мужчин, так и женщин со стрессовым недержанием мочи, например, бычий коллаген (Contigen<sup>™</sup>), полиакриламид-гель (Bulkamid<sup>™</sup>), кополимер декстраномера и гиалуроновой кислоты (Deflux<sup>™</sup>), пиролитический углерод (Durasphere<sup>™</sup>) и полиметилсилоксан (Macroplastique<sup>™</sup>). Первые сообщения о применении этих агентов у больных после радикальной простатэктомии свидетельствуют о недостаточной их эффективности в улучшении удерживающей функции мочевого пузыря (УДД: 3) (16, 17).

### **ПОДТЯГИВАНИЕ УРЕТРЫ С ПОМОЩЬЮ ФИКСИРОВАННОЙ ПЕТЛИ**

Операцию подтягивания уретры с помощью ленты применяют после радикальной простатэктомии при недержании мочи.

Ленту проводят под уретрой и фиксируют позади лобка или через запираемые отверстия. Степень подтягивания определяют во время операции, и в дальнейшем она остается неизменной.

Для восстановления удерживающей функции мочевого пузыря с помощью петли в настоящее время есть два подхода:

- восстановление удерживающей функции мочевого пузыря путем восстановления компрессии уретры (InVance<sup>®</sup>, Istop TOMS, Argus<sup>®</sup>);
- восстановление удерживающей функции мочевого пузыря путем репозиции луковичной части уретры (AdVance) (18).

В принципе устройство регулируемой компрессии уретры можно имплантировать при недержании мочи, появившемся после радикальной простатэктомии, независимо от его степени, в то время как подтягивание уретры с помощью петли показано при легком или умеренном недержании мочи. Однако пока сами понятия «легкое» и «умеренное» недержание мочи четко не определены. Говоря о выздоровлении, исходе лечения, о котором говорится в большинстве исследований, понимают отсутствие состояния, при котором пациенту не приходится применять урологические прокладки или использоваться одна прокладка. Некоторые авторы пользуются более строгим критерием (подтекание 2 г мочи в сутки, определяемое с помощью теста с прокладкой) (19).

Синтетическая лента «InVance», которую применяли раньше, в настоящее время на рынок не поступает.

- Данные об уменьшении или устранении симптомов легкого или умеренного недержания мочи в раннем периоде после подтягивания уретры с помощью фиксированной петли недостаточны (УДД: 3).
- Результаты подтягивания уретры с помощью ленты у мужчин с тяжелой формой недержания мочи, а также у подвергшихся лучевой терапии или операции по поводу стриктуры уретры часто бывают неудовлетворительные (УДД: 3).
- Данные о преимуществе какой-либо петли перед другими отсутствуют (УДД: 3).

### **ПОДТЯГИВАНИЕ УРЕТРЫ С ПОМОЩЬЮ РЕГУЛИРУЕМОЙ ПЕТЛИ**

Подтягивание мужской уретры регулируемой петлей является попыткой достичь оптимального натяжения ленты в послеоперационном периоде. Для этой цели к настоящему времени применялись три синтетические ленты: Remeex, Argus и ATOMS.

- Имеются недостаточно убедительные данные о том, что подтягивание уретры с помощью регулируемой петли может уменьшить или устранить симптомы стрессового недержания мочи у мужчин (УДД: 3).
- Имеются некоторые данные о том, что при регулируемой петле частота

эксплантации выше (УДД: 3).

- Преимущество имплантации регулируемой петли перед фиксированной петлей не доказано (УДД: 3).

### **ИМПЛАНТАЦИЯ КОМПРЕССИОННЫХ УСТРОЙСТВ У МУЖЧИН**

Внешние компрессионные устройства делятся на два типа: устройства для циркулярной компрессии и устройства для нециркулярной компрессии (20). Искусственный сфинктер уретры стали имплантировать более 30 лет назад, и эта операция уже стала стандартной в лечении стрессового недержания мочи среднетяжелой и тяжелой степени у мужчин. Большинство имеющихся данных об эффективности и частоте побочных эффектов после имплантации искусственного сфинктера получены в ранее выполненных ретроспективных когортных исследованиях; рандомизированные контролируемые испытания не были проведены из-за отсутствия группы сравнения. Описано несколько модификаций стандартной операции, включая имплантацию искусственного сфинктера уретры с одной или двумя манжетами, имплантацию различными способами: промежностным доступом, через пещеристое тело, и трансскротальным (21). Мужчины, желающие восстановить удерживающую функцию мочевого пузыря с помощью искусственного сфинктера, должны понимать, что им надо будет управлять скротальным насосом, что требует определенной сноровки и сохранной когнитивной функции. Если нет уверенности в том, что больной справится с управлением сфинктером, то имплантировать искусственный сфинктер не следует. После имплантации искусственного сфинктера мочевого пузыря возможен ряд осложнений, таких, как механические неисправности, стеноз уретры фиброзной тканью, образование эрозии и развитие инфекции.

Устройства для нециркулярной компрессии состоят из двух баллонов, помещаемых вблизи наложенного на уретру анастомоза. Баллоны наполняют и объем жидкости в них оптимизируют после операции через порт, расположенный в области мошонки.

- Данные об эффективности первичной имплантации искусственного сфинктера мужчинам со стрессовым недержанием мочи недостаточно убедительны (УДД: 2b).
- Неудачные отдаленные результаты после имплантации искусственного сфинктера наблюдаются чаще, тем не менее, искусственный сфинктер можно имплантировать повторно (УДД: 3).
- Ранее проведенная лучевая терапия, по-видимому, не влияет на исход имплантации искусственного сфинктера мочевого пузыря (УДД: 3).
- Мужчине, у которого имеются когнитивные нарушения или который не обладает достаточной ловкостью, трудно будет пользоваться искусственным сфинктером (УДД: 3).
- Тандемная имплантация двух манжет не имеет каких-либо преимуществ перед имплантацией одной манжеты (УДД: 3).
- Исход имплантации искусственного сфинктера мочевого пузыря пенисколотальным и промежностным доступом примерно одинаковый (УДД: 3).
- Данные, свидетельствующие об эффективности имплантации устройства нециркулярной компрессии уретры (ProACT®) при стрессовом недержании мочи, появившемся после простатэктомии, очень ограничены (УДД: 3).
- Имплантация устройства нециркулярной компрессии (ProACT®) ассоциирована с высокой частотой неудачных результатов и осложнений, которые часто вынуждают удалять эти устройства (УДД: 3).

Рекомендации	УУР
Инъекцию объемобразующего агента можно предложить мужчине, который перенес радикальную простатэктомию лишь в том случае, если его устроит временное уменьшение симптомов недержания	C
При недержании мочи тяжелой степени, которое появилось после простатэктомии, инъекция объемобразующего агента не показана	C
При недержании мочи легкой или среднетяжелой степени у мужчины, перенесшем простатэктомию, можно прибегнуть к операции подтягивания уретры с помощью фиксированной петли	B
Перед операцией подтягивания уретры с помощью фиксированной петли мужчину следует предупредить о высоком риске неудачных результатов, если недержание мочи соответствует тяжелой степени, если ранее была проведена лучевая терапия по поводу заболевания тазовых органов или выполнена операция по устранению стриктуры уретры	C
Мужчине с недержанием мочи средней тяжести или тяжелой степени, появившимся после простатэктомии, следует рекомендовать имплантацию искусственного сфинктера мочевого пузыря	B
Имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря и устройства регулируемой компрессии уретры должна выполняться только в урологических центрах с большим опытом подобных операций	C
Мужчин перед выполнением имплантации искусственного сфинктера мочевого пузыря или устройства регулируемой компрессии уретры, даже если операция выполняется в специализированном центре, следует предупредить о высоком риске осложнений, механических неполадок и вынужденной эксплантации этих устройств	C
Если мужчине была проведена лучевая терапия по поводу заболеваний тазовых органов, предлагать имплантацию устройства нециркулярной компрессии уретры (ProACT®) для устранения недержания мочи не следует	C

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРАКТИВНОСТИ ДЕТРУЗОРА

### ИНТРАВЕЗИКАЛЬНАЯ ИНЪЕКЦИЯ БОТУЛИНОТОКСИНА А

Инъекции ботулинотоксина в стенку мочевого пузыря все чаще применяют для лечения персистирующего или рефрактерного императивного недержания мочи у взрослых женщин, а также у мужчин (несмотря на отсутствие у них убедительных данных эффективности). Почти во всех исследованиях был использован ботулинотоксин А (ВТХ А) (табл. 13.3) (22, 23). Методика инъекционной терапии не стандартизирована, поэтому данные приводимые в разных работах отличаются по количеству инъекций, месту инъекции препарата и введенной дозе (22, 23). Хирургам следует знать о существовании разных форм ботулинотоксина, в частности онаботулинотоксина А (в Европе известен как ботокс), аботулинотоксина А (в Европе измещен как Dysport), инкоботулинотоксина (Xeomin) и что дозы этих препаратов не равнозначны. Эффект повторных инъекций у больных императивным недержанием мочи изучен недостаточно. Наиболее серьезный побочный эффект — увеличение объема остаточной мочи, что повышает риск инфекции мочевых путей и требует выполнения периодической катетеризации мочевого пузыря в стерильных условиях.

Таблица 13.3. Вероятность устранения недержания мочи в зависимости от дозы введенного ботулинотоксина

ВТХ (онаботулинотоксин А), доза (ЕД)	Достижение сухости. Отношение шансов (95 ДИ)
50	2,28 (0,95–5,49; p = 0.07)
100	4,39 (1,91–10,12; p = 0.0005)
150	4,96 (2,14–11,53; p = 0.0002)
200	4,34 (2,49–7,59; p < 0.00001)
300	7,05 (2,68–18,51; p < 0.0001)

- Курс лечения одним лишь онаботулинотоксином А (100–300 ЕД) более

эффективен, чем прием инъекции плацебо и при наблюдении в течение 12 мес позволяет достичь более высокого показателя выздоровления и уменьшения симптомов императивного недержания мочи (УДД: 1a).

- Инъекции онаботулинотоксина в дозе, превышающей 100 ЕД ассоциированы с более частой необходимостью выполнения периодической катетеризации мочевого пузыря (УДД: 1a).
- Инъекции онаботулинотоксина в дозе, превышающей 100 ЕД, не приводят к дальнейшему повышению качества жизни (УДД: 1b).
- Нет данных, указывающих на снижение эффективности ботулинотоксина А при повторных его инъекциях (УДД: 3).
- При лечении инъекциями ботулинотоксином А пожилых людей риск увеличения остаточного объема мочи повышен (УДД: 3).
- Риск инфекции мочевых путей при выполнении периодической самостоятельной катетеризации мочевого пузыря повышен (УДД: 1b).
- Преимущество какого-либо одного способа инъекции ботулинотоксина А перед другими не доказано (УДД: 1b).
- При тяжелых формах императивного недержания мочи онаботулинотоксин А более эффективен, чем солифенацин (УДД: 1a).
- При повторных курсах лечения онаботулинотоксином А необходимость в прерывании лечения возникает чаще (УДД: 2).

Рекомендации	УУР
При остром императивном недержании мочи, рефрактерном к М-холиноблокаторам, рекомендуются интравезикальные инъекции ботулинотоксина А	А
Перед применением препаратов ботулинотоксина следует уточнить торговую марку препарата, так как дозы разных препаратов не эквивалентны	А
Для снижения риска задержки мочи и развития инфекции мочевых путей рекомендуется начать инъекции ботулинотоксина А с дозы 100 ЕД	А
Больных с непродолжительным ответом на терапию следует предупредить о том, что может понадобиться длительная периодическая самостоятельная катетеризация мочевого пузыря (необходимо заручиться согласием больного и обучить его методике) и что она ассоциирована с высоким риском развития инфекции	А
Больных следует также проинформировать о лицензионных препаратах ботулинотоксина А, а также о том, что отдаленные побочные эффекты, хотя и маловероятны, пока не изучены	А

### Стимуляция крестцового нерва (нейромодуляция)

В последнее время стали имплантировать постоянный электрод для длительной стимуляции (первый этап двухэтапной операции FS2S). Если пробная стимуляция оказывается успешной, выполняют имплантацию программируемого электростимулятора (генератора электрических импульсов). Обычно для второго этапа отбираются больные, у которых отдельные симптомы императивного недержания мочи во время тестовой стимуляции подавляются более чем на 50%. При методике стимуляции, применявшейся ранее, к крестцовому нерву подвели временный электрод и выполняли тестовую стимуляцию с помощью наружного электростимулятора. Чрескожная стимуляция крестцового нерва обычно длилась 5–7 дней.

- Стимуляция, или нейромодуляция, крестцового нерва более эффективна при императивном недержании мочи, чем продолжение неэффективной консервативной терапии; сравнение этой операции с плацебо контролем, т.е. с ложнооперированными больными не проводилось (УДД: 1b).
- При лечении методом электронейростимуляции улучшение более чем на 50% отмечено у 50% больных к концу 5 года после операции, у 15% больных наступило выздоровление (УДД: 3).

- При одноэтапной операции имплантировать электростимулятор удастся чаще, чем при ранее выполнявшейся операции с тестовой стимуляцией (УДД: 4).

Рекомендации	УУР
Больным с императивным недержанием мочи, у которых консервативная терапия оказалась безуспешной, прежде чем выполнить операцию наращивания мочевого пузыря (аугментационная цистопластика) или операцию отведения мочи, рекомендуется попытаться устранить недержание с помощью электронервостимуляции крестцового нерва.	A

## Цистопластика/отведение мочи

### Аугментационная цистопластика

При аугментационной цистопластике, детубуляризованный сегмент кишки вшивают в стенку мочевого пузыря. Цель операции состоит в том, чтобы сделать невозможными произвольные сокращения детрузора, повысить податливость стенки мочевого пузыря и увеличить его емкость. Наиболее часто используют сегмент дистального отдела подвздошной кишки, но можно использовать любой отдел кишки, если он имеет достаточно длинную брыжейку, позволяющую низвести его в малый таз. По данным одного исследования, разницы в результатах операции при рассечении мочевого пузыря в сагитальной и во фронтальной плоскости не было (24, 25).

Побочные эффекты после операции наблюдаются часто, они были подытожены на основании анализа результатов, полученных у 267 больных при сроке наблюдения 5–17 лет. У 61 больного императивное недержание мочи имело не нейрогенную природу (26). Кроме того, многим больным приходилось периодически самостоятельно катетеризировать мочевой пузырь, чтобы полностью опорожнить его (табл. 13.4).

Таблица 13.4. Осложнения после аугментационной цистопластики

Осложнения	Количество больных,
<b>Ранние осложнения</b>	
Обструкция кишки	2
Инфекция	1,5
Тромбозмембранные осложнения	1
Кровотечение	0,75
Свищ	0,4
<b>Отдаленные осложнения</b>	
Периодическая самостоятельная катетеризация мочевого пузыря	38
Инфекция мочевых путей	в 70 случаях проявлялась клинически в 20 случаях протекала бессимптомно
Мочевые камни	13
Метаболические нарушения	16
Снижение функции почек	2
Перфорация мочевого пузыря	0,75

### Отведение мочи

Необходимость в таких операциях при императивном недержании мочи, не связанном с нейрогенным механизмом, возникает редко. Исследования, специально посвященные изучению результатов этих операций при императивном недержании, не связанном с нейрогенным механизмом, не проводились, хотя кокрановская группа представила обзор по этой теме (24, 27).

- Данные об эффективности аугментационной цистопластики и отведения мочи у больных с гиперактивностью детрузора неубедительны (УДД: 3).
- Как аугментационная цистопластика, так и операция отведения мочи характеризуются очень высокой частотой осложнений в раннем и отдаленном

периоде (УДД: 3).

- Необходимость в периодической самостоятельной катетеризации мочевого пузыря после аугментационной цистопластики возникает очень часто (УДД: 3).
- Сравнительное изучение эффективности и побочных эффектов аугментационной цистопластики и отведения мочи не проводилось (УДД: 3).
- Эффективность миэктомии детрузора в отдаленном периоде у больных идиопатической гиперактивностью детрузора не доказана (УДД: 3).

Рекомендации	УУР
Аугментационную цистопластику можно предложить лишь тем больным с гиперактивностью детрузора и недержанием мочи, у которых консервативная терапия оказалась безуспешной, и рассматривался вопрос о возможности выполнения инъекций ботулиноксина и электростимуляции сакрального нерва	С
Больных, которым предполагается выполнить аугментационную цистопластику, следует предупредить о высоком риске периодической самостоятельной катетеризации мочевого пузыря; важно заручиться их согласием на операцию и обучить самостоятельной катетеризации мочевого пузыря	С
Не следует предлагать миэктомию детрузора в качестве лечения недержания мочи	С
Отведение мочи целесообразно выполнить лишь тем больным, которым менее инвазивные методы и способы лечения недержания мочи не помогли и которым будет наложена стома	С
Больных, которым предполагается выполнить аугментационную цистопластику или операцию отведения мочи, следует предупредить о высоком риске ранних и поздних осложнений, а также о незначительно повышенном риске рака	С
Больных, которым была выполнена аугментационная цистопластика или операция отведения мочи, необходимо наблюдать пожизненно.	С

## ЛИТЕРАТУРА

1. Staskin D, Kelleher C, Avery K, et al. Committee 5B. Patient reported outcome assessment. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al. Incontinence. 4th International Consultation on Incontinence, Paris July 5–8, 2008. Plymouth: Health Publication Ltd, 2009. <http://www.icud.info/incontinence.html>
2. Lee PG, Cigolle C, Blaum C, et al. The co-occurrence of chronic diseases and geriatric syndromes: the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc* 2009 Mar; 57(3):511–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187416>
3. Vischer UM, Bauduceau B, Bourdel-Marchasson I, et al. A call to incorporate the prevention and treatment of geriatric disorders in the management of diabetes in the elderly. *Diabetes Metab* 2009 Jun; 35(3):168–77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19446486>
4. Hirayama F, Lee AH, Binns CW, et al. Urinary incontinence in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Urol* 2008 Aug; 15(8):751–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18786199>
5. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, et al. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG* 2003 Mar; 110(3):247–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12628262>
6. McDonagh MS, Selover D, Santa J, et al. Drug Class Review. Agents for overactive bladder. Final report. Update 4. Portland, Oregon: Oregon Health & Science University, March 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21089246>
7. Benner JS, Nichol MB, Rovner ES, et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU Int* 2010 Sep; 105(9):1276–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912188>
8. Campbell UB, Stang P, Barron R. Survey assessment of continuation of and satisfaction with pharmacological treatment for urinary incontinence. *Value Health* 2008 Jul-Aug; 11(4):726–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18179666>
9. Sears CL, Lewis C, Noel K, et al. Overactive bladder medication adherence when medica-



- tion is free to patients. *J Urol* 2010 Mar; 183(3):1077–81.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092838>
10. Shaya FT, Blume S, Gu A, et al. Persistence with overactive bladder pharmacotherapy in a Medicaid population. *Am J Manag Care* 2005 Jul; 11(4 Suppl): S121–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16161385>
  11. Wagg A, Verdejo C, Molander U. Review of cognitive impairment with antimuscarinic agents in elderly patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010 Aug; 64(9):1279–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20529135>
  12. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol* 2009 Jul; 56(1):81–8.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2009/Trans/2009\\_Neurogenic\\_LUTS.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Trans/2009_Neurogenic_LUTS.pdf)
  13. Ulmsten U, Petros P. Intravaginal slingplasty (IVS): an ambulatory surgical procedure for treatment of stress urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol* 1995 Mar; 29(1):75–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7618052>
  14. Kuhn A, Stadlmayr W, Lengsfeld D, et al. Where should bulking agents for female urodynamic stress incontinence be injected? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008 Jun; 19(6):817–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18157642>
  15. Schulz JA, Nager CW, Stanton SL, et al. Bulking agents for stress urinary incontinence: short-term results and complications in a randomized comparison of periurethral and transurethral injections. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004 Jul-Aug; 15(4):261–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15517671>
  16. Imamoglu MA, Tuygun C, Bakirtas H, et al. The comparison of artificial urinary sphincter implantation and endourethral macroplastique injection for the treatment of post-prostatectomy incontinence. *Eur Urol* 2005 Feb; 47(2):209–13.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661416>
  17. Secin FP, Martínez-Salamanca JI, Eilber KS. (Limited efficacy of permanent injectable agents in the treatment of stress urinary incontinence after radical prostatectomy.) *Arch Esp Urol* 2005 Jun; 58(5):431–6. (Spanish).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16078785>
  18. Zeif HJ, Almallah Z. The male sling for post-radical prostatectomy urinary incontinence: urethral compression versus urethral relocation or what is next? *Br J Med Surg Urol* 2010; 3(4):134–143.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875974210000248>
  19. Cornel EB, Elzevier HW, Putter H. Can advance transobturator sling suspension cure male urinary postoperative stress incontinence? *J Urol* 2010 Apr; 183(4):1459–63.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172561>
  20. Abrams P, Andersson KE, Birder L, et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010; 29(1):213–40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025020>
  21. Herschorn S, Brushini H, Comiter C, et al. Surgical treatment of urinary incontinence in men. *Neurourol Urodyn* 2010; 29(1):179–90.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025026>
  22. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, et al. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Dec 7;(12): CD005493.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005493.pub3/abstract>
  23. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotuli-

**442** НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ

- numtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol* 2011 Oct; 60(4):784–95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782318>
24. Cody JD, Ghulam N, Dublin N, et al. (2012) Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy. *Cochrane Database System Rev* 2012;(2): CD003306. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003306.pub2/otherversions>
25. Kockelbergh RC, Tan JB, Bates CP, et al. Clam enterocystoplasty in general urological practice. *Br J Urol* 1991 Jul; 68(1):38–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1873689>
26. Greenwell TJ, Venn SN, Mundy AR. Augmentation cystoplasty. *BJU Int* 2001 Oct; 88(6):511–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11678743>
27. Nabi G, Cody JD, Dublin N, et al. Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1): CD003306.

# Глава 14

---

## Нейрогенные дисфункции нижних мочевых путей

Создание клинических рекомендаций по нейрогенным дисфункциям нижних мочевых путей преследовало цель предоставить практикующим врачам информацию по частоте возникновения, подходам к определению, диагностике, лечению и динамическому наблюдению за больными с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей (НДНМП). В них также отражено мнение ведущих экспертов в данной области, что позволило всесторонне осветить проблему. В состав группы экспертов, входили как урологи, специализирующиеся на лечении пациентов с повреждениями спинного мозга (ПСМ), а также эксперты в области функциональной урологии и уродинамики. При создании клинических рекомендаций учитывались данные, представленные Европейским и Американским урологическим обществами. Исползованные термины, а также рекомендуемые диагностические процедуры соответствуют стандартам Международного общества по удержанию мочи [1–3].

### ВВЕДЕНИЕ

Основными функциями нижних мочевыводящих путей (НМП) являются накопление и выведение мочи. Эти функции регулируются ответственными нейрональными структурами головного и спинного мозга, которые координируют активность мочевого пузыря и сфинктера уретры. В связи с этим любые повреждения нервных структур, контролирующей деятельность НМП, включая периферические нервные волокна в полости таза, могут являться причиной НДНМП. НДНМП может быть вызвана различными заболеваниями и патологическими состояниями, характеризующимися нарушениями нервной регуляции НМП. Вид дисфункции НМП (ДНМП) главным образом зависит от локализации и степени выраженности неврологических нарушений.

На сегодняшний день мы не имеем точных данных о распространенности НДНМП в России. Однако есть данные о частоте встречаемости конкретных неврологических заболеваний и повреждений и вероятности риска развития на их фоне НДНМП.

## ОСОБЕННОСТИ РАССТРОЙСТВ МОЧЕИСПУСКАНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ

### РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

При рассеянном склерозе (РС) нет четкой корреляции между выраженностью нарушений уродинамики и клиническими симптомами [15]. В то же время урологические расстройства у этой категории больных могут длительное время протекать бессимптомно. К сожалению, урологическое обследование пациентов с РС при наличии симптомов со стороны НМП выполняется не всегда [16]. Согласно имеющимся данным, частота возникновения нарушений мочеиспускания при РС составляет 33–52%. Наиболее типичными проявлениями РС является гиперактивность детрузора на фоне детрузорно-сфинктерной диссинергии. Наблюдается взаимосвязь между частотой возникновения нарушений мочеиспускания и тяжестью общего состояния пациента на фоне РС [52]. Считается, что вероятность возникновения ДНМП у пациентов с РС, не способных передвигаться без посторонней помощи, составляет почти 100%. НДНМП отмечается у 2–12% пациентов с демиелинизирующими заболеваниями, причем, по данным некоторых исследований, частота НДНМП может достигать 34% [53]. Как правило, ДНМП диагностируется в течение первых 10 лет с момента определения демиелинизирующего заболевания [54].

### БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

При болезни Паркинсона (БП) расстройства мочеиспускания не являются основной проблемой пациента. Более того, у пациентов с БП обычно отмечается гиперактивность мочевого пузыря, не сопровождающаяся ДСД. Данная форма гиперактивности, в отличие от гиперактивности детрузора с ДСД, не относится к значимым факторам риска развития поражений верхних мочевыводящих путей (ВМП). При БП частота постановки диагноза гиперактивности мочевого пузыря при использовании опросников практически не отличается от таковой при проведении уродинамического исследования [20]. Учитывая вышесказанное, следует отметить, что при БП регулярное исследование уродинамики не так важно, как при РС или спинальной травме. Аналогичное утверждение можно считать обоснованным при лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, который часто приводит к НДНМП [21]. При этом необходимо помнить, что у данных больных основной причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания [22], а не почечная недостаточность.

Частота возникновения НДНМП у пациентов с БП составляет 37,9–70% [25–27].

При редко встречающемся *синдроме Шая–Дрейджера* НДНМП имеет место почти у всех больных [27], при этом НМ отмечают в 73% случаев [28].

По данным Hattori et al. [29], 60% пациентов с БП имеют симптомы нарушения акта мочеиспускания. Однако Gray et al. [30] считают, что нарушение функций НМП не является специфичным для БП и коррелирует только с возрастом пациентов. Согласно результатам недавно проведенных исследований на основе данных специализированных опросников, симптомы НМП (СНМП) при БП встречаются в 27–63,9% случаев [31–33]. При опросе, проведенном с использованием неспециализированного опросника, который включал вопросы, оценивающие НМ, расстройства мочеиспускания отмечены у 53% мужчин и у 63,9% женщин [33]. Все полученные показатели значительно превышают аналогичные показатели контрольной группы здоровых добровольцев. Согласно

данным, представленным Ransmaug, распространенность императивных позывов на мочеиспускание и императивного НМ при болезни диффузных телец Леви составляет 53%, а аналогичный показатель среди пациентов с БП равняется 27%, при этом у 46% из этих пациентов также имеется гиперактивность детрузора [34].

### **Опухоли головного мозга**

Опухоли головного мозга могут вызвать ДНМП у 24% больных [1]. На сегодняшний день недостаточно исследований, касающихся распространенности НДНМП у больных с опухолью головного мозга [2, 3]. В частности, в рамках серии клинических наблюдений за пациентами с опухолями головного мозга затрудненное мочеиспускание было отмечено у 46 из 152 (30%) больных с опухолями в задней черепной ямке, причем недержание мочи (НМ) наблюдали только у 3 (1,9%) больных [4]. Задержка мочи была диагностирована у 12 из 17 (71%) детей с глиомами моста [5].

### **Деменция**

Трудно отличить ДНМП вследствие деменции от таковой по причине возрастных изменений в мочевом пузыре или в результате других сопутствующих заболеваний. Кроме того, истинная частота встречаемости НМ, вызванного деменцией, также не известна. Тем не менее было показано, что у людей пожилого возраста с деменцией НМ встречается гораздо чаще, чем при ее отсутствии [6, 7].

Болезнь Альцгеймера, деменция на фоне болезни диффузных телец Леви, болезнь Бинсвангера, а также болезни Насу–Хакола и Пика часто вызывают НДНМП [8–13]. По имеющимся данным, частота встречаемости НМ у пациентов с болезнью Альцгеймера колеблется от 23 до 48% [14, 15]. При деменции на фоне болезни диффузных телец Леви НДНМП в 92% случаев проявляется в виде гиперактивности детрузора и в 53% — в виде НМ [16]. Первые признаки НМ обычно коррелируют с прогрессией заболевания [17]. Соотношение между мужчинами и женщинами при НМ вследствие деменции составляет 1:15.

### **Умственная отсталость**

При умственной отсталости (в зависимости от ее степени) частота возникновения НДНМП составляет 12–65% [18, 19].

### **Церебральный паралич**

По имеющимся данным, частота возникновения НДНМП при церебральном параличе составляет примерно 30–40% [20, 21].

### **Нормотензионная гидроцефалия**

Имеются описания лишь отдельных случаев НДНМП при данной патологии [22–24].

### **Цереброваскулярные заболевания**

Цереброваскулярные заболевания сопровождаются гемиплегией с НМ и НДНМП у 20–50% пациентов [35, 36], причем распространенность данной патологии уменьшается в постинсультном периоде [37]. По данным одного из исследований, проведенного в 1996 г., через 3 месяца после появления цереброваскулярных заболеваний 53% больных отмечали серьезные жалобы на нарушение акта мочеиспускания [38]. При отсутствии адекватного лечения 20–30% пациентов через 6 месяцев после нарушения мозгового кровообращения все

еще страдают НМ [39]. При цистометрии в подобных случаях наиболее часто диагностируется гиперактивность детрузора [40–45].

По литературным данным, из 39 пациентов, перенесших инсульт ствола мозга, симптомы нарушения акта мочеиспускания отмечались почти у 50% больных, nocturia и затрудненное мочеиспускание – у 28%, задержка мочи – у 21% и НМ – у 8% обследованных. Имеются описания нескольких клинических случаев, когда нарушения мочеиспускания отмечались на фоне различных нарушений в стволе мозга [46–48].

### **ПОВРЕЖДЕНИЯ СПИННОГО МОЗГА**

Повреждения спинного мозга (ПСМ) могут быть травматическими, сосудистыми, ятрогенными или врожденными. Выраженность и локализация поражения определяют возможность развития различных форм НДНМП, при которых симптомы могут как присутствовать, так и отсутствовать. Более того, НДНМП может стать причиной появления отдаленных осложнений, из которых наиболее опасным является нарушение почечной функции. Так как выраженность симптомов не коррелирует с вероятностью развития отдаленных осложнений [9], то необходимо выявлять пациентов с НДНМП и определять степень риска (высокая/низкая) возникновения последующих осложнений. В соответствии с общепринятыми данными основным фактором риска повреждения почек при НДНМП является повышенное давление в мочевом пузыре при его наполнении в сочетании с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) или без него [10]. Повышенное давление в наполненном мочевом пузыре длительное время сохраняется в основном за счет увеличенной активности детрузора в фазу накопления мочи (гиперактивность или низкая эластичность детрузора) и наличия детрузорно-сфинктерной диссинергии (ДСД), то есть высокого давления в мочевом пузыре в фазе опорожнения, возникающего из-за спазма сфинктера уретры. Сочетание вышеуказанных факторов наиболее часто встречается при супрасакральных инфрапонтинных ПСМ. Более того, было установлено, что повышенное давление открытия уретры является фактором риска поражения почечной ткани у пациентов с менингомиелоцеле [11].

На протяжении многих лет, почечная недостаточность была основной причиной летального исхода у пациентов с ПСМ [12]. Даже сегодня у пациентов с менингомиелоцеле, не получающих должного урологического лечения, повреждения почечной ткани развиваются в 26% случаев. Основными факторами риска повреждения почечной ткани являются высокое давление в мочевом пузыре в момент открытия уретры (> 40 см водного столба) и низкая эластичность стенок мочевого пузыря в фазе наполнения пузыря [13]. В последние годы отмечен значительный прогресс в лечении спинальных больных, что позволило избежать множества урологических осложнений, приводящих к почечной недостаточности. Почечная недостаточность уже не является основной причиной смертности спинальных больных. На сегодняшний день наиболее частыми причинами летального исхода у пациентов с ПСМ являются заболевания органов дыхания (21%) [14].

Синдром центрального паралича является следствием неполного ПСМ. При исследовании серии случаев синдрома центрального паралича (n = 50) НДНМП отмечалась у 42% пациентов при поступлении в клинику, резидуальные симптомы были выявлены у 12% больных в ходе динамического наблюдения (однако большинство пациентов (60%) из данных 12% были старше 70 лет) [62].

При обследовании больных с наследственной спастической параплегией было установлено, что НДНМП отмечалась у 38 (77,6%) из 49 этих пациентов [63].

### **Синдром каудальной регрессии (СКР)**

В ходе исследований серии случаев было установлено, что НДНМП отмечалась у 61% больных с СКР ( $n = 69$ ). В 20% случаев у этих больных имелась только 1 почка [64]. Особое внимание следует уделить сочетанным травматическим повреждениям спинного и головного мозга: частота травматических ПСМ, сопровождающихся клиническими признаками повреждений головного мозга, возросла за последние 50 лет. Данные изменения отразились на диагностике и лечении НДНМП [65].

### **ЗАБОЛЕВАНИЯ МЕЖПОЗВОНОЧНЫХ ДИСКОВ**

По имеющимся данным, заболевания межпозвоночных дисков вызывают НДНМП в 28–87% случаев ( $< 20\%$ ) [67, 68]. Частота возникновения синдрома конского хвоста вследствие центрального пролапса позвоночного диска в поясничном отделе позвоночника относительно невысока и составляет 1–5% [68–75]. На сегодняшний день имеются описания клинических случаев НДНМП без синдрома конского хвоста [76], а также описания исследований, проводившихся на небольших группах пациентов, в которых излечения НМ удалось добиться в 90% случаев [77].

### **СТЕНОЗ СПИНОМОЗГОВОГО КАНАЛА И ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА СПИНОМ МОЗГЕ**

Примерно у 50% больных, обращающихся за медицинской помощью по поводу некупирующихся болей в нижних конечностях вследствие стеноза спинномозгового канала, имеет место НДНМП в виде: ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря, задержки мочи, НМ, ноктурии или инфекции моче-выводящей системы [78]. Зачастую указанные симптомы не диагностируют или их наличие связывают с первичными урологическими нарушениями, без учета присутствия ДНМП в 61–62% случаев [79, 80]. НДНМП чаще связана с изменением переднезаднего, нежели поперечного сечения позвоночного канала. Хирургические вмешательства на спинном мозге приводят к ДНМП у 38–60% больных [81, 82]. При обследовании группы пациентов, которым вследствие сакральной хордомы была выполнена резекция крестца, было установлено, что НДНМП у них отмечалась в 74% случаев [83].

### **ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ**

Диабет — это одно из наиболее распространенных заболеваний. Однако следует принимать во внимание то, что заболевание может протекать по субклиническому типу (не проявляться) на протяжении многих лет. Для вторичной нейропатии на фоне сахарного диабета не существует специфических оценочных критериев, однако считают, что примерно у половины больных диабетом разовьется соматическая нейропатия, причем у 75–100% из них впоследствии возникнет НДНМП [84, 85]. У пациентов с сахарным диабетом могут иметь место различные виды полинейропатии, причем у 43–87% больных инсулин-зависимым диабетом (вне зависимости от возраста и пола) развивается так называемая «диабетическая дистопатия». Также полинейропатию наблюдают примерно у 25% больных сахарным диабетом 2-го типа, получающих пероральные препараты для контроля гликемии [86].

Распространенность НДНМП при сахарном диабете 2-го типа увеличивается по мере усиления выраженности нейропатии [87].

Алкоголизм в конечном итоге приводит к периферической нейропатии.

Распространенность данного типа заболевания варьирует от 5–15% [88] до 64% [89]. Вероятность возникновения НДНМП увеличивается при циррозе печени. Как правило, парасимпатическая нервная система поражается в большей степени, чем симпатическая [89].

К менее распространенным типам периферической нейропатии относятся:

- периферическая нейропатия на фоне порфирии: дилатация мочевого пузыря отмечается у 12% пациентов [90];
- периферическая нейропатия на фоне саркоидоза: НДНМП встречается достаточно редко [91];
- периферическая нейропатия на фоне герпеса пояснично-крестцовой зоны и гениталий: частота встречаемости ДНМП у больных с герпетическим поражением области пояснично-крестцового дерматома достигает 28%. Средняя частота возникновения данного вида нейропатии составляет 4% [92, 93]. В большинстве случаев НДНМП носит транзиторный характер;
- периферическая нейропатия на фоне синдрома Гийена–Барре: нарушения акта мочеиспускания при данном виде нейропатии варьируют от 25% до более чем 80% [94, 95], однако в большинстве случаев они имеют регрессирующий характер [96]. Истинная частота нарушений акта мочеиспускания не известна, поскольку в острую фазу заболевания больным устанавливают постоянный уретральный катетер.

## **ЯТРОГЕННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ**

### **СПИНАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ**

Данный вид анестезии потенциально может вызвать развитие НДНМП, однако мы не располагаем сведениями о частоте возникновения и распространенности данного осложнения [102, 103].

В научной литературе описаны случаи возникновения НДНМП после поясничной трансфораминальной эпидуральной инъекции стероидов, проводимой под контролем методов визуализации, и после интратекальной инъекции метотрексата [105].

### **РАДИКАЛЬНЫЕ ТАЗОВЫЕ ОПЕРАЦИИ**

НДНМП может возникать почти у 50% пациентов, перенесших брюшно-промежностную резекцию прямой кишки [106, 107].

По данным одного клинического исследования, НДНМП у данной категории пациентов сохраняется в течение продолжительного времени лишь в 10% случаев [108]. Однако из исследования не ясно, чем обусловлены такие результаты: успешным лечением неврологической патологии или же эффективным восстановлением функций мочевого пузыря. Также подчеркнута важность сохранения во время оперативного вмешательства нервных волокон, иннервирующих НМП [109, 110].

Описаны случаи возникновения НДНМП после простой гистерэктомии [111], а также у 8–57% пациентов после радикальной гистерэктомии или облучения малого таза по поводу рака шейки матки [112–115]. При выполнении указанных операций также может осуществляться хирургическая профилактика. НДНМП путем сохранения иннервации НМП [116]. Имеются также описания случаев неврологической дисфункции мышц тазового дна после радикальной простатэктомии [117].



### КЛАССИФИКАЦИЯ

При составлении классификации НДНМП использовались общепринятые термины. На сегодняшний день существует несколько классификаций. Madersbacher разработал очень простую классификацию, которая в основном учитывает терапевтические последствия [1]. В данной классификации описываются некоторые симптомы НДНМП с учетом сократительной способности мочевого пузыря и наружного сфинктера мочеиспускательного канала в фазы мочеиспускания и накопления мочи (рис. 14.1).

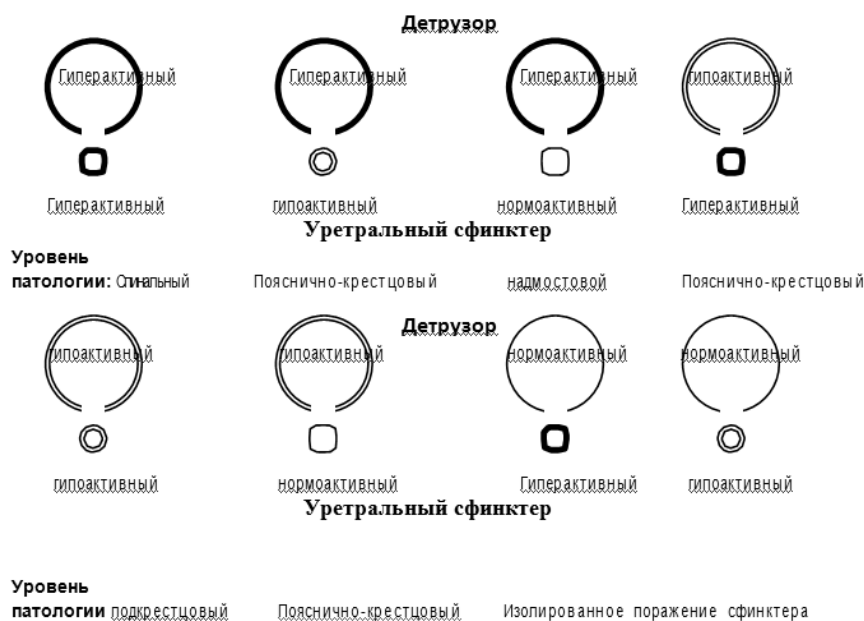


Рис. 14.1. Классификация Madersbacher с учетом типичных неврологических поражений [1]

### ДИАГНОСТИКА

Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование пациента являются обязательными этапами диагностики, проводимыми до планирования каких-либо дополнительных методов исследования больного. Диагностический поиск при обследовании пациентов с НДНМП должен включать в себя не только те же этапы, что и при обследовании пациентов с другими ДНМП, но и быть более широким. Первичное обследование является чрезвычайно важным мероприятием, так как оно позволяет распланировать долгосрочное лечение и определить сроки последующего наблюдения за больным.

Максимально ранняя диагностика и лечение целесообразно как при врожденной, так и при приобретенной НДНМП. В некоторых случаях необратимые патологические изменения НМП могут развиваться даже при отсутствии патологических неврологических рефлексов [2, 3]. Кроме того, НДНМП может быть проявлением неврологического поражения [4, 5]. Рано начатое лечение, например периодическая катетеризация мочевого пузыря,

может предотвратить развитие необратимых изменений НМП и ВМП [6].

### АНАМНЕЗ

Сбор анамнеза является чрезвычайно важным этапом обследования пациента. При сборе анамнеза должны быть учтены ранее отмечавшиеся и существующие на данный момент симптомы и патологии. Анамнез должен быть подробным, особенно при обследовании пациента с медленно развивающейся неврологической дисфункцией мочевого пузыря нетравматического генеза. Иногда удается установить, что первые признаки заболевания появились в детском или подростковом возрасте [7]. Урологический анамнез включает в себя оценку симптомов нарушения накопления мочи и опорожнения мочевого пузыря.

Нарушения работы со стороны толстого кишечника имеет большую значимость. Это обусловлено тем, что пациенты с НДНМП могут иметь сопутствующие нейрогенные нарушения нижних отделов желудочно-кишечного тракта, которые могут иметь сходные симптомы с неврологическими нарушениями со стороны мочевого пузыря [7]. Неврологические заболевания также могут приводить к нарушению сексуальной функции. Эти моменты необходимы для планирования последующих диагностических мероприятий и лечения. Особое внимание следует уделять вероятным тревожным признакам и симптомам (например, боль, инфицирование, гематурия и лихорадка), при наличии которых требуется проведение последующих диагностических мероприятий. Тем не менее, пациенты с ПСМ обычно не способны должным образом описать симптомы, характерные для инфицирования мочевыводящих путей [8, 10].

### ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Помимо тщательного сбора анамнеза заболевания и общего осмотра больного рекомендуется уделить внимание физическому и, в ряде случаев, психологическому состоянию пациента, при этом следует учитывать запланированные исследования.

<b>Рекомендации по сбору анамнеза</b>
Тщательный сбор общих анамнестических данных является строго обязательным, при- чем основное внимание следует уделить ранее имевшимся или сохраняющимся симптомам, с оценкой функционального состояния мочевыводящих путей, толстого кишечника, а также сексуальной функции и нервной системы. Кроме того, рекомендуется оценивать системные патологические состояния, которые могут нарушать функции любой из вышеупомянутых систем
Особое внимание следует уделять выявлению возможных «сигнальных» симптомов, таких как боль, инфекция, гематурия, лихорадка и др., которые могут указывать на необходимость дальнейшей специфической диагностики
Настоятельно рекомендуется получить максимально полные сведения по каждой из 4 вышеупомянутых функций
<b>Рекомендации по физикальному обследованию пациента</b>
При планировании диагностического поиска и этапности исследований следует учиты- вать индивидуальные особенности каждого клинического случая
Рекомендуется максимально полно описывать неврологический статус. Следует оценить ощущения и рефлексы в уrogenитальной зоне
Рекомендуется внимательно относиться к оценке функционального состояния аналь- ного сфинктера и мышц тазового дна
Также целесообразным является выполнение общего анализа мочи, биохимическо- го анали- за крови, регистрация дневника мочеиспусканий, определение остаточного объема мочи и параметров урофлоуметрии, числа эпизодов НМ, а также использо- вание методов визуали- зации органов мочеполовой системы

### **Уродинамическое исследование**

Уродинамическое исследование является единственным методом, позволяющим объективно оценить (дис-)функцию НМП. Описание функционального состояния НМП имеет принципиальное значение у больных с НДНМП. У данной категории больных, в частности при возможном наличии гиперактивности детрузора, инвазивное уродинамическое исследование является даже более диагностически значимым, чем для других категорий пациентов. Следует принимать во внимание любые технические ошибки, которые могут служить причиной неправильных результатов уродинамического обследования.

### **Неинвазивная уродинамика**

**Дневник мочеиспусканий** позволяет получить объективную качественную оценку состояния НМП. Данное исследование рекомендуется выполнять во всех клинических случаях. В целях достоверной интерпретации результатов исследование следует проводить в течение 2–3 дней [18, 20]. К возможным находкам по результатам исследования относятся: увеличение частоты мочеиспусканий, очень низкие и очень высокие объемы мочеиспусканий, мочеиспускание в течение ночи, ургентные позывы, а также НМ.

**Урофлоуметрия и определение объема остаточной мочи** являются методами, использующимися на первом этапе диагностического поиска для определения функционального состояния мочевыделительной системы. Указанные исследования являются строго обязательными перед планированием любых инвазивных исследований уродинамики. Для получения достоверных результатов следует повторить урофлоуметрию по меньшей мере 2–3 раза [18, 21, 22]. К возможным отклонениям по результатам исследования относятся: низкая скорость потока, снижение объема мочеиспускания, прерывание струи мочи, наличие продолжительной фазы ожидания мочеиспускания, а также наличие остаточной мочи.

При интерпретации результатов исследования рекомендуется принимать во внимание случаи, когда пациент не в состоянии мочиться в естественном (физиологическом) положении тела. Положение тела при мочеиспускании может оказывать влияние как на характер мочеиспускания, так и на скорость струи мочи.

### **Инвазивная уродинамика**

#### **Цистометрия наполнения**

Это единственный метод количественной оценки наполнения мочевого пузыря. Цистометрия наполнения необходима для документального подтверждения функционального состояния НМП в фазе наполнения. Рекомендуется полностью опорожнить мочевой пузырь, при его наполнении следует использовать физиологическую скорость введения жидкости с температурой, равной температуре тела, поскольку быстрое наполнение и введение физиологического раствора комнатной температуры являются провоцирующими факторами [18]. К возможным отклонениям по результатам исследования относятся: гиперактивность детрузора, низкая комплаентность, ненормальная чувствительность мочевого пузыря и другие ощущения, НМ, несостоятельность или расслабление уретры.

#### **Исследование «давление/поток»**

В рамках данного исследования оценивается координационная взаимосвязь между детрузором и уретрой или мышцами тазового дна на протяжении фазы мочеиспускания. Информативность исследования возрастает при использовании

его в сочетании с цистометрией наполнения и видеоуродинамической методикой. Исследование потокового давления необходимо для документального описания функционального состояния НМП в фазу опорожнения мочевого пузыря. К возможным отклонениям по результатам исследования относятся: гипоактивность/ако́нтрактильность детрузора, ДСД, нерасслабление уретры, наличие остаточной мочи. Большинство типов обструкции НДНМП обусловлены ДСД [25, 26], нерасслабляющейся уретрой или же нерасслабляющейся шейкой мочевого пузыря [18, 27, 28]. Исследование потокового давления главным образом предназначено для оценки выраженности механической и функциональной обструкции, вызванной присущими уретре механическими и анатомическими свойствами, и имеет ограниченное значение у больных с НДНМП.

### **ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЯ (ЭМГ)**

Регистрация электрических потенциалов работы наружного сфинктера уретры, периуретральной поперечнополосатой мускулатуры, анального сфинктера или попе- речнополосатых мышц тазового дна. В ряде случаев интерпретация результатов ЭМГ может быть сложна в связи с наличием артефактов, вызванных работой другого оборудования. При проведении уродинамического исследования ЭМГ весьма информативна в плане оценки способности пациента контролировать сокращения мышц тазового дна. К возможным отклонениям по результатам исследования относится неадекватный ответ на специфическую стимуляцию (наполнение мочевого пузыря, гиперрефлективные сокращения, начало мочеиспускания, кашель, проба Вальсальвы и т.д.). Более подробное обследование (регистрация потенциалов двигательных единиц, ЭМГ единичного мышечного волокна) возможно толь- ко в рамках нейрофизиологической диагностики.

**Определение давления в уретре (профиль внутриуретрального давления).** Информативность данного исследования в рамках обследования больных с НДНМП в достаточной степени ограничена. На сегодняшний день у специалистов нет единого мнения по поводу определения отклонений от нормы по результатам данного исследования [29].

### **ВИДЕОУРОДИНАМИКА**

На сегодняшний день данная методика (комбинация цистометрии наполнения и определения потокового давления в сочетании с визуализацией) является наиболее информативной при изучении уродинамики у больных с НДНМП [18, 30, 31]. К возможным отклонениям по результатам исследования относятся нарушения, встречающиеся при цистометрии и исследовании давление/поток, а также анатомические изменения НМП и ВМП.

### **АМБУЛАТОРНОЕ УРОДИНАМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Это функциональное исследование мочевыделительной системы, основанное главным образом на естественном наполнении мочевых путей в условиях нормальной активности пациента [32]. Указанный диагностический метод следует использовать, если стандартные методики изучения уродинамики не выявляют причину симптомов и жалоб пациента. К возможным отклонениям по результатам исследования относятся изменения, которые могут быть выявлены при цистометрии, исследовании давление/поток, а также при урофлоуметрии. Следует помнить о том, что во время данного исследования истинный объем мочи в мочевом пузыре неизвестен.

## ЛЕЧЕНИЕ

Приоритетными задачами при лечении пациентов с НДНМП являются [1–4]:

- защита верхних мочевых путей: профилактика пузырно-мочеточникового рефлюкса и восходящего пиелонефрита;
- лечение недержания мочи;
- восстановление (хотя бы частичное) функций НМП;
- улучшение качества жизни больных.

Чрезвычайно важным аспектом является сохранение функции верхних мочевых путей [1–7]. Стоит отметить, что именно почечная недостаточность служила основной причиной смертности больных, выживших после травматического ПСМ [5–7]. В связи с этим было сформулировано золотое правило лечения НДНМП: **убедитесь в том, что давление детрузора находится в пределах безопасных значений как в фазу наполнения, так и в фазу опорожнения мочевого пузыря [1–4]**. Благодаря такому подходу клиницистам удалось уменьшить смертность от урологических причин у данной категории пациентов [8].

У больных с высоким детрузорным давлением в фазу наполнения (гиперактивность детрузора, сниженная комплаентность) или в фазу опорожнения (ДСД, другие причины инфравезикальной обструкции) приоритетной целью лечения является «конверсия активного, агрессивного высокого давления в мочевом пузыре в пассивное, пониженное давление» - создание «резервуара низкого давления», даже несмотря на наличие остаточной мочи [1].

### Надавливание на область мочевого пузыря (прием Креде)

К сожалению, данный метод все еще применяется, в основном при тетраплегии. **Метод является потенциально опасным для мочевыводящих путей в связи с применением давления в ходе данной процедуры [9].**

### Мочеиспускание за счет внутрибрюшного напряжения (метод Вальсальвы)

При проведении пробы Вальсальвы рекомендуется соблюдать те же предосторожности, что и при использовании метода Креде [1, 9–11]. **Оба вышеуказанных метода опорожнения мочевого пузыря – нежелательны для применения [9, 10]**, поскольку могут спровоцировать дальнейшее нарушение изначально недостаточной функции мышц тазового дна, тем самым увеличивая выраженность НМ [11].

### Мочеиспускание за счет триггерного рефлекса

Стимуляция крестцового или поясничного дерматомов может рефлекторно вызывать сокращение детрузора у больных с НДНМП [1, 11]. Осложнения и нежелательные проявления возникают чаще всего в течение первых 10 лет лечения [12–16]. В связи с этим необходим строгий контроль за уродинамикой [1, 11].

### Медикаментозное лечение

На сегодняшний день единой оптимальной медикаментозной схемы лечения НДНМП не существует. Наиболее благоприятные результаты отмечают при использовании комбинированных терапевтических режимов [41–50].

*М-холиноблокаторы* – препараты первой линии при лечении НДНМП. Они

**454** НЕЙРОГЕННЫЕ ДИСФУНКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

являются наиболее эффективными средствами устранения непроизвольных сокращений мочевого пузыря и имеют хорошую доказательную базу при назначении пациентам с нейрогенной детрузорной гиперактивностью [41–47, 51–53].

При лечении пациентов с неврологическими заболеваниями могут потребоваться более высокие дозы антихолинергических средств, чем при лечении пациентов с идиопатической гиперактивностью детрузора. Другим вариантом может быть применение комбинированного лечения с применением двух холиноблокаторов [47, 48, 55–57]. При использовании этих препаратов может возникнуть необходимость их отмены в связи с побочными эффектами и нежелательными явлениями [19, 21, 56, 58, 59].

Альфа-адреноблокаторы (как селективные, так и неселективные) продемонстрировали частичную эффективность в отношении уменьшения внутриуретрального сопротивления, остаточного объема мочи, а также уменьшения выраженности автономной дизрефлексии [11, 82–86].

<b>Рекомендации по медикаментозному лечению</b>	
Лечение нейрогенной детрузорной гиперактивности с помощью антагонистов мускариновых рецепторов является эффективным и безопасным (при оценке учитывались отдаленные результаты)	
Максимальной эффективности лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности можно добиться при назначении комбинации антагонистов мускариновых рецепторов	
В целях снижения риска развития побочных эффектов следует рассматривать возможность альтернативных методов введения антагонистов мускариновых рецепторов, таких как трансдермальный и внутрипузырный методы	
Альфа-адреноблокаторы способны снижать внутриуретральное сопротивление, они также могут использоваться в целях профилактики автономной дизрефлексии у пациентов с ПСМ	

**ПЕРИОДИЧЕСКАЯ КАТЕТЕРИЗАЦИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

Самокатетеризация [67, 68] или катетеризация другими лицами [88, 89] является «золотым стандартом» лечения НДНМП [1, 11]. Данный подход эффективен у больных:

- с гипоактивностью или аконтрактильностью детрузора [1];
- с детрузорной гиперактивностью при условии, что гиперактивность успешно лечится медикаментозно с целью предотвращения рефлюкса [1, 11, 90–95].

Стерильная периодическая катетеризация, предложенная Guttman и Frankel [67], существенно уменьшает риск развития инфекции мочевыводящих путей и/или бактериурии [1, 11, 96, 97] по сравнению с чистой периодической катетеризацией, предложенной Lapides et al. [89]. Тем не менее данный метод не следует рассматривать в качестве рутинной процедуры [11, 97]. Альтернативным вариантом может служить асептическая периодическая (само)катетеризация [1, 98], позволяющая существенно уменьшить вероятность экзогенной контаминации по сравнению с временно устанавливаемым уретральным катетером [99]. К факторам, увеличивающим вероятность возникновения нежелательных явлений, относятся недостаточное обучение пациента навыкам катетеризации, а также повышенный риск инфекционных осложнений у пациентов с НДНМП [11, 100–104].

**Средняя ежедневная частота катетеризации составляет 4–6 раз, а рекомендуемый диаметр катетера 12–14 Fr.**

Снижение частоты катетеризаций мочевого пузыря приводит к увеличению объемов эвакуированной мочи, а также повышению риска развития инфекций мочевыводящих путей [1, 100–103]. При большей частоте катетеризации отмечается увеличение риска попадания инфекции в мочевыводящие пути, а также возникновения прочих осложнений [1, 100–103]. При катетеризации объем мочевого пузыря должен составлять <400 мл. Частота осложнений после катетеризации может быть снижена за счет тщательного обучения пациента методике катетеризации, а также при соблюдении предосторожностей в отношении профилактики инфекционных осложнений [11, 104].

Постоянный трансуретральный катетер и, в меньшей степени, надлобковая цистостомия являются существенными и ранними факторами риска в отношении инфекций мочевыводящих путей и прочих осложнений [11, 16, 105–114]. Предпочтительно использовать силиконовые катетеры, поскольку они менее подвержены инкрустации, а также в связи с высокой частотой аллергии на латекс у пациентов с НДНМП.

<b>Рекомендации по катетеризации</b>	
Периодическая катетеризация — стандартный метод лечения больных с нарушением функции опорожнения мочевого пузыря	
Следует подробно проинформировать больных о технике и опасностях периодической катетеризации	
Методом выбора является асептическая периодическая катетеризация	
Рекомендуется использовать катетеры диаметром 12–14 Fr	
Рекомендуемая частота периодической катетеризации составляет 4–6 раз в день	
Объем мочевого пузыря должен составлять < 400 мл, частота катетеризаций от 4 до 6 в сутки	
Постоянное дренирование мочевого пузыря трансуретральным катетером или надлобковым дренажем должно осуществляться исключительно по показаниям и под тщательным контролем; также следует чаще производить смену катетера. Предпочтительно использование силиконовых катетеров; они должны заменяться каждые 2–4 нед, в то время как латексные катетеры — каждые 1–2 нед	

**Инъекции ботулинического токсина в стенку мочевого пузыря**

Ботулинический токсин вызывает продолжительную (порядка 9 месяцев), но обратимую химическую денервацию [137–143]. Ботулинический токсин вводят в детрузор в дозе 100–300 единиц (для онаботулина типа А), однако, она зависит от условий приготовления раствора препарата и производителя. В рамках рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований была подтверждена эффективность ботулотоксина А в лечении пациентов с НДНМП [144]. Возможно выполнение повторных инъекций с сохранением их эффективности [143, 145, 146]. В редких случаях на фоне применения ботулотоксина может отмечаться нежелательный эффект — генерализованная мышечная слабость [141, 143, 146]. Согласно результатам гистологических исследований, инъекционное введение ботулотоксина не вызывает каких-либо ультраструктурных изменений в детрузоре [147].

**Аугментация или замещение мочевого пузыря**

Замещение мочевого пузыря с использованием тонкой кишки и других биологических материалов выполняется исключительно с целью защиты верхних мочевых путей от повышенного детрузорного давления. Осложнениями указанных оперативных вмешательств являются рецидивирующие инфекции, образование конкрементов, формирование дивертикулов с возможной

последующей перфорацией, злокачественная трансформация, метаболические изменения, характерные при использовании тонкой кишки, выработка слизи, а также нарушение функций кишечника [4, 254–256]. Таким образом, к решению вопроса о выполнении вышеупомянутых оперативных вмешательств при лечении больных с НДНМП следует подходить осторожно; хирургическая тактика может оставаться единственной альтернативой при неэффективности менее инвазивных методик.

**Аугментация мочевого пузыря, является способом уменьшения детрузорного давления и увеличения вмещающей способности мочевого пузыря при неэффективности консервативных методов лечения.** На сегодняшний день разработаны многочисленные модификации аугментационной пластики мочевого пузыря; большинство методик характеризуются высокой эффективностью и сопоставимыми результатами в послеоперационном периоде [208, 210–212, 215–217, 255–258]. Замещение мочевого пузыря с целью формирования резервуара с низким давлением может быть показано при очень толстой и фибротически измененной стенке мочевого пузыря. Многообещающими выглядят методики, в основе которых лежит аугментация, замещение и прочие виды пластики мочевого пузыря с использованием материала, полученного методами биоинженерии [216, 259–264].

### **Деривация мочи**

При неэффективности прочих терапевтических методик может возникнуть необходимость в отведении мочи с целью защиты ВМП и для улучшения качества жизни больного [4, 265].

*Континентное отведение мочи* — метод выбора. Континентная стома может служить хорошим вариантом отведения мочи у больных, использующих постоянное дренирование мочевого пузыря уретральным или надлобковым катетером [4]. Некоторые пациенты с нарушением функции рук предпочитают формирование континентной стомы вместо периодической катетеризации [4]. Существует целый ряд методик формирования континентной стомы для отведения мочи. Однако во всех случаях достаточно часто встречаются различного рода осложнения, включая подтекание мочи или стенозы [4, 266]. В раннем послеоперационном периоде частота НМ имеет место в 80% случаев, при этом обеспечивается удовлетворительная защита ВМП [4, 13, 264–278]. Зачастую стома выводится в области пупка (из косметических соображений), однако при этом отмечается достаточно высокий риск формирования стенозов [269, 271, 276].

*Инконтинентное отведение мочи.* В тех случаях, когда больные не могут выполнять аутокатетеризацию, в том числе и через континентную стому, используют инконтинентное отведение мочи с устройствами для сбора мочи. К счастью, на сегодняшний день подобные ситуации возникают крайне редко в связи с большим разнообразием альтернативных вариантов [4]. Тактика инконтинентного отведения мочи может использоваться в отношении больных с нарушением способности к передвижению, при невозможности купирования НМ, при плохом состоянии НМП, при изменении ВМП, а также при отказе от других вариантов лечения [4]. Для отведения мочи в большинстве случаев используется сегмент подвздошной кишки [4, 279–283]. Высокая частота послеоперационных осложнений и плохие отдаленные результаты требуют постоянного динамического наблюдения за данной категорией больных [4].



## **ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ НЕЙРОГЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ**

Рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей у неврологических больных Рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей у пациентов с НДНМП может свидетельствовать о неадекватном лечении функциональных расстройств мочевыводящей системы, таких как повышенное внутрипузырное давление в фазу накопления и опорожнения мочевого пузыря, неполное опорожнение или камни мочевого пузыря. В данном случае имеются абсолютные показания к проведению манипуляций, направленных на восстановление функций мочевого пузыря, удаление камней мочевого пузыря или выполнение других поддерживающих мероприятий. Кроме того, возможно проведение мероприятий, направленных на профилактику развития инфекций мочевыводящих путей [1].

Профилактика инфекций включает в себя поддержание низкого давления в фазу накопления мочи, периодическое уменьшение внутриуретрального сопротивления и обеспечение полного опорожнения мочевого пузыря. В том случае, если в качестве метода опорожнения мочевого пузыря была выбрана стерильная периодическая катетеризация, следует соблюдать правила асептики и использовать стерильные катетеры, покрытые лубрикантами [2] или гидрофильными соединениями [3, 4]. Вспомогательными методами профилактики инфекций мочевыводящих путей является регулярное опорожнение мочевого пузыря и потребление жидкости объемом не менее 30 мл/кг массы тела в сутки.

### **КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА**

Максимально возможное восстановление качества жизни — принципиально важный аспект лечения пациентов с НДНМП, одна из его приоритетных целей [1]. Тип выбранного лечения пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, может оказывать влияние на качество их жизни [2]. На сегодняшний день основными критериями оценки качества жизни урологических пациентов являются эффективность лечения и функциональные параметры мочевого пузыря, определяемые при оценке уродинамики [3]. Качество жизни — это отражение индивидуальной способности больных адаптироваться к изменяющимся условиям жизни [4]. В большинстве клинических случаев, несмотря на ограничения, связанные с неврологической патологией, возможно проведение адекватного лечения без влияния на социальную приспособленность человека. На качество жизни могут влиять различные факторы, а именно: поддержка родных и близких, возможность приспособления к изменяющимся социальным условиям, трудоспособность, самооценка, финансовая стабильность, образование, а также физическая и социальная среда [5] (уровень доказательности 3). Также при оценке качества жизни следует принимать во внимание такие аспекты, как возраст, пол, этническая принадлежность и особенности восприятия тех или иных ситуаций пациентом [6].

### **ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ**

НДНМП — нестабильное заболевание, причем состояние пациента может существенно изменяться даже в течение относительно короткого периода. В данной связи необходимы проведение динамического наблюдения и регулярная оценка состояния пациента [1–20]. В зависимости от типа неврологической

патологии, а также от стабильности состояния пациента с НДНМП, детальное обследование пациента должно проводиться с интервалом в 1–2 года. При РС, а также у больных в остром периоде после травмы спинного мозга интервалы между исследованиями существенно меньше. Общий анализ мочи должен выполняться не реже 1 раза в 2 мес. Раз в полгода рекомендуется осуществлять визуальную оценку состояния ВМП, определять контур мочевого пузыря и остаточный объем мочи. Каждый год следует проводить подробное физикальное обследование пациента, выполнять анализы мочи и крови. При выявлении каких-либо патологических изменений или отрицательной динамики следует осуществить специализированный диагностический поиск.

#### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИНАМИЧЕСКОМУ НАБЛЮДЕНИЮ БОЛЬНЫХ**

- Диагностика инфекций мочевыводящих путей. Общий анализ мочи не реже 1 раза в 2 месяца.
- Раз в полгода – ультразвуковая оценка состояния ВМП, определение контура мочевого пузыря и остаточного объема мочи.
- Ежегодно – физикальное обследование, биохимический анализ крови, общий анализ мочи.
- Детальный специализированный диагностический поиск каждые 1–2 года и чаще при наличии соответствующих факторов риска. Характер и объем диагностических мероприятий могут варьировать (в зависимости от особенностей конкретного клинического случая).
- Кратность всех вышеуказанных мероприятий диагностического поиска должна быть увеличена, если того требуют неврологические заболевания или состояние больного с НДНМП.

**ДЛЯ ЗАМЕТОК**

## **ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ**

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

**ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ**  
учебной литературы для вузов и колледжей, атласов,  
руководств для врачей, переводных изданий

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.  
Тел. (495) 921-39-07.

*Научно-практическое издание*

Серия «Клинические рекомендации»

## **Урология Клинические рекомендации**

3-е издание, переработанное и дополненное

Менеджер проекта

*С.С. Швейкина, С.Ю. Кочетков*

Подписано в печать 17.09.2013. Формат 60×90 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 28,75 усл. печ. л.  
Тираж 5000 экз.

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».  
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.  
Тел./факс: 8 (495) 921-39-07.  
E-mail: [info@geotar.ru](mailto:info@geotar.ru), <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в ООО «Чебоксарская типография № 1».  
428019, г. Чебоксары, пр. И. Яковлева, д. 15.