Вестник
Башкирского государственного медицинского университета

сетевое издание

ISSN 2309-7183

№4, 2014

vestnikbgmu.ru

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Вестник Башкирского государственного медицинского университета

сетевое издание

№4, 2014 г.

Редакционная коллегия:

Главный редактор: проф. Павлов В.Н. – ректор Башкирского государственного медицинского университета (Уфа)

Зам. главного редактора: проф. Нартайлаков М.А. (Уфа)

Члены редакционной коллегии: проф. Катаев В.А. (Уфа); проф. Ахмадеева Л.Р. (Уфа); доц. Цыглин А.А. (Уфа); проф. Галимов О.В. (Уфа); проф. Загидуллин Н.Ш. (Уфа); проф. Малиевский В.А. (Уфа); доц. Стрижков А.Е. Уфа); проф. Еникеев Д.А. (Уфа); доц. Гончаров А.В. (Уфа); проф. Мавзютов А.Р. (Уфа); проф. Гильманов А.Ж. (Уфа); проф. Минасов Б.Ш. (Уфа); проф. Викторова Т.В. (Уфа); проф. Валишин Д.А. (Уфа);проф. Сахаутдинова И.В. (Уфа);проф. Садритдинов М.А. (Уфа); проф. Новикова Л.Б. (Уфа); проф. Верзакова И.В. (Уфа); проф. Моругова Т.В. (Уфа); проф. Гильмутдинова Л.Т. (Уфа).

Редакционный совет:

Чл.-корр. РАМН, проф. Тимербулатов В.М. (Уфа), проф. Бакиров А.А. (Уфа),проф. Ганцев Ш.Х. (Уфа), доц. Шебаев Г.А. (Уфа), проф. Мулдашев Э.Р. (Уфа), проф. Викторов В.В. (Уфа), проф. Кубышкин В.А. (Москва), проф. Гальперин Э.И. (Москва), проф. Вишневский В.А. (Москва), чл.-корр. РАМН, проф. Аляев Ю.Г. (Москва), чл.-корр. РАМН, проф. Чучалин А.Г. (Москва), чл.-корр. РАМН, проф. Долгушин И.И. (Челябинск), чл.-корр. РАМН, проф. Котельников Г.П. (Самара), проф. Созинов А.С. (Казань).

Состав редакции сетевого издания «Вестник Башкирского государственного медицинского университета»:
зав. редакцией – к.м.н. Кашаев М.Ш.
ответственный секретарь – к.м.н. Рыбалко Д.Ю.
научный редактор – к.фарм.н. Файзуллина Р.Р.
технический редактор – к.м.н. Насибуллин И.М.
художественный редактор – доц. Захарченко В.Д.
технический секретарь редакции - Зиятдинов Р.Р.
корректор – Брагина Н.А.
корректор-переводчик – к.ф.н. Майорова О.А.

ЗАРЕГИСТРИРОВАН В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ СВЯЗИ, ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ 26.07.2013, НОМЕР СВИДЕТЕЛЬСТВА ЭЛ № ФС 77 - 54905.

© ГБОУ ВПО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ, 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ЗАГИДУЛЛИН ШАМИЛЬ ЗАРИФОВИЧ. К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ 3

Д.Ш. АВЗАЛЕТДИНОВА, Л.Ф. ШАРИПОВА, Т.В. МОРУГОВА, О.Е. МУСТАФИНА 6
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

В. С. ПАНТЕЛЕЕВ 22
НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ МЕЖКИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА КАК РЕЗУЛЬТАТ ПРОРЫВА ОРГАНИЗОВАВШЕЙСЯ ВСЛЕДСТВИИ ЖЕЛУДОЧНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ВНУТРИКИШЕЧНОЙ ГЕМАТОМЫ

В. С. ПАНТЕЛЕЕВ 25
ТЕРМИНАЛЬНЫЙ ИЛЕИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ОСТРОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

А.Е. САНЖАРОВ, М. А. ФРАНК, С.В. ПАНЬШИН, М.О. МУРЗИН, Д. А. СОРОЧКИН 28
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ТОНКОКИШЕЧНАЯ ПЛАСТИКА МОЧЕТОЧНИКА

А.Е. САНЖАРОВ, М. А. ФРАНК, С.В. ПАНЬШИН, М.О. МУРЗИН, Д. А. СОРОЧКИН, К.А. ПРОХОРЕНКО 32
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПУЗЫРНО-ВЛАГАЛИЩНЫХ СВИЩЕЙ

М. А. ФРАНК, А. Е. САНЖАРОВ, Ш. Ш. ШАМУРАТОВ, Д. А. СОРОЧКИН 41
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ КИСТАХ ПОЧЕК ЧЕРЕЗ ОДИН ПОРТ

М.А. ФРАНК, А.Е. САНЖАРОВ, М.О. МУРЗИН, К.А. ПРОХОРЕНКО 43
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

М.А. ФРАНК, А.Е. САНЖАРОВ, С.В. ПАНЬШИН, К.А. ПРОХОРЕНКО, В.И. МИРОШНИЧЕНКО 46
СПОНТАННЫЙ РАЗРЫВ ЛОХАНКИ ПОЧКИ

М.А. ФРАНК, С.М. ДЕМИДОВ, М.О. МУРЗИН, А.Е. САНЖАРОВ 55
УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

СВЕДЕНИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 64

ЗАГИДУЛЛИН ШАМИЛЬ ЗАРИФОВИЧ
К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

14 августа 2014 г. исполняется 70 лет Шамилю Зарифовичу Загидуллину, пульмонологу и терапевту, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Российской Федерации и Республики Башкортостан, отличнику здравоохранения Российской Федерации, главному внештатному пульмонологу Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, заведующему кафедрой пропедевтики внутренних болезней Башкирского государственного медицинского университета.

Ш.З.Загидуллин в 1967 г. закончил с отличием лечебный факультет Башкирского медицинского института по специальности «Лечебное дело». В 1967—1970 гг. - аспирант института гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР (ныне — НИИ медицины труда РАМН), г. Москва; в 1970—1971 гг. - младший научный сотрудник Уфимского НИИ гигиены и профзаболеваний.

В 1971 г. Ш.З.Загидуллин защитил кандидатскую диссертацию на тему «Сравнительная характеристика аллергенных свойств эпоксидных соединений и вопросы механизма их сенсибилизирующего действия. В 1992 г. он защитил докторскую диссертацию «Эпидемиология болезней сердечно-сосудистой системы и органов дыхания и пути их профилактики среди населения крупного промышленного города»; научные консультанты — директор НИИ пульмонологии Минздрава РФ академик РАМН, профессор Александр Григорьевич Чучалин и заместитель директора по научной работе Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава РФ доктор медицинских наук, профессор Георгий Сергеевич Жуковский.

С 1971 г. Ш.З.Загидуллин работает на кафедре пропедевтики внутренних болезней Башкирского медицинского института, с 1984 г. - заведующий этой кафедрой.

Профессор Ш.З.Загидуллин создал крупную научную школу, охватывающую наиболее актуальные проблемы пульмонологии, кардиологии, гастроэнтерологии, нефрологии, медицинской генетики, аллергологии и иммунологии, клинической фармакологии и фармэкономики, физиотерапии, курортологии и восстановительной медицины, применения математических методов в медицине и медицинской инженерии. Под научным руководством профессора Шамиля Зарифовича Загидуллина и при его научном консультировании подготовлены и защищены 52 кандидатские и 7 докторских диссертаций.

Профессор Ш. З. Загидуллин — автор около 800 научных работ, в числе которых 15 монографий и 4 изобретения. Член редакционных советов шести медицинских журналов: «Казанский медицинский журнал»; «Медицинский вестник Башкортостана»; «Российские медицинские вести», г. Москва; «Болезни органов дыхания»; «Новые медицинские технологии», г. Санкт-Петербург.

Ш.З.Загидуллин - член правления Российского респираторного общества, член Европейского респираторного общества. В 2010 г. профессор Ш.З.Загидуллин был награждён Памятным знаком Российского респираторного общества — «за многолетний вклад в развитие респираторной медицины». В 2011 г. впервые в г.Уфа успешно прошёл XXI Национальный конгресс по болезням органов, президентом которого был избран профессор Ш. З. Загидуллин..

Профессор Ш.З.Загидуллин - лауреат премии по медицине им. Г. Н. Терегулова Академии наук Республики Башкортостан 2011 года за работу «Разработка и внедрение инновационных методов диагностики, лечения и восстановительной терапии социально значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней органов дыхания».

На протяжении 15 лет профессор Ш. З. Загидуллин — учёный секретарь учёного совета университета. Он выступил организатором и был председателем кандидатского диссертационного совета БГМУ по внутренним болезням, кардиологии и педиатрии (1997—2002), а после его реорганизации — заместителем председателя докторского диссертационного совета.

Профессор Ш.З.Загидуллин активно ведёт совместную работу с органами здравоохранения. В течение многих лет он являлся председателем научного общества терапевтов Республики Башкортостан, с 1982 г. — руководитель клиники терапии на 500 коек многопрофильной городской клинической больницы № 21 г. Уфы, на базе которой функционируют 4 городских центра терапевтического профиля. В качестве главного внештатного пульмонолога Минздрава Республики Башкортостан он проводит большую организационно-методическую работу по совершенствованию пульмонологической службы в республике.

Профессор Ш.З.Загидуллин - научный руководитель санатория «Красноусольск». Материалы научно-исследовательских работ Шамиля Зарифовича использовались при создании республиканских целевых программ по профилактике неинфекционных заболеваний в Республики Башкортостан, лечению и профилактике геморрагической лихорадки с почечным синдромом, новым медицинским технологиям, развитию санаториев и курортов Республики Башкортостан.

Ш.З.Загидуллин – заслуженный врач БАССР (1991), заслуженный деятель науки Республики Башкортостан (1999), Отличник здравоохранения Российской Федерации (2003), Почётный работник высшего профессионального образования Российской Федерации (2003), Заслуженный деятель науки Российской Федерации (2009).

Сотрудники кафедры пропедевтики внутренних болезней сердечно поздравляют Шамиля Зарифовича Загидуллина с юбилеем, желают ему доброго здоровья и новых творческих успехов.

Редакция сетевого издания «Вестник БГМУ» присоединяется к поздравлениям и желает юбиляру крепкого здоровья и дальнейших профессиональных достижений.

УДК 616.379-008.64:575.191 (07)

© Д.Ш. Авзалетдинова, Л.Ф. Шарипова, Т.В. Моругова, О.Е. Мустафина, 2014

Д.Ш. АВЗАЛЕТДИНОВА[1], Л.Ф. ШАРИПОВА[1], Т.В. МОРУГОВА[1], О.Е. МУСТАФИНА[2]

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

[1]Башкирский государственный медицинский университет

[2]Институт биохимии и генетики УНЦ РАН

Резюме. *Сахарный диабет 2 типа (СД2) – многофакторное заболевание, его развитие обусловлено полиморфными вариантами множества генов, а также триггерами окружающей среды. В современной науке накоплен массив данных о генетической составляющей заболевания, затрагивающей как механизмы инсулинорезистентности, так и сниженной секреции инсулина. С помощью семейных исследований была обнаружена вовлеченность в патогенез СД2 генов калпаина 10 (CAPN10) и транскрипционного фактора 7 (TCF7L2 -transcription factor 7-like 2). Популяционные исследования «ген-кандидат» идентифицировали десятки аллельных вариантов различных генов, ассоциированных с заболеванием. Применение стратегии полногеномного поиска (Genome Wide Association Study – GWAS) позволило как подтвердить некоторые из этих ассоциаций (в частности, с генами рецептора гамма, активируемого пролифератором пероксисом, peroxisome proliferator–activated receptor γ - PPARG), так и выявить новые. На основании крупномасштабных GWAS, проведенных в различный странах, выполнены мета-анализы. В целом, выявлено более 30 локусов, ассоциированных с СД2. Однако, с их помощью можно объяснить лишь 10-15% генетической предрасположенности к заболеванию, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.*

Ключевые слова. *Сахарный диабет 2 типа, полиморфизм генов, полногеномный поиск GWAS.*

D.SH. AVZALETDINOVA[1], L.F. SHARIPOVA[1], T.V. MORUGOVA[1], O.E. MUSTAFINA[2]

GENETICS MECHANISMS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS DEVELOPMENT

[1]Bashkir State Medical University

[2]Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Research Center Russian Academy of Sciences

Abstract. *Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a complex disease caused by set genes polymorphic variants and environment triggers. Nowadays science accumulated array of data about genetic compound of disease associated with mechanisms of insulin resistance as well as*

inulin deficiency. Involvement of calpaine 10 (CAPN10) and transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) genes in DM2 pathogenesis was determined using family studies. Population studies "gene-candidate" identified tens of allelic variants of different genes associated with disease. Genome Wide Association Study (GWAS) allowed both to confirm some of these associations (in particular with peroxisome proliferator–activated receptor γ - PPARG) and to reveal new ones. Meta-analysis based on the large-scale GWAS carried out in different countries have been made. In total, over 30 loci associated with DM2 were revealed. However they can explain only 10-15% of genetic predisposition to disease and future researches are need.

Keywords. *Type 2 diabetes mellitus, polymorphism of genes, Genome Wide Association Study (GWAS).*

Сахарный диабет второго типа (СД2) - глобальная медико-биологическая и социальная проблема современного человечества. На лечение СД2 и его осложнений расходуются огромные средства из бюджета государств всего мира. Заболевание характеризуется высокой частотой развития хронических осложнений (ретинопатия, нефропатия, нейропатия, синдром диабетической стопы), которые приводят к ранней инвалидизации и смертности. По прогнозам экспертов к 2030 году каждый седьмой житель планеты будет иметь нарушения углеводного обмена, которые в большинстве своем будут представлены СД2.

СД2 возникает как апофеоз взаимодействия средовых факторов (избыточное питание, ожирение, гиподинамия, наличие артериальной гипертензии) с множеством генетических составляющих. Патогенез заболевания заключается в развитии с одной стороны инсулинорезистентности, а с другой - дефекта секреции инсулина.

Заболевание характеризуется высоким коэффициентом наследуемости: риск возникновения СД2 равен 40%, если болен один из родителей, и 70% - если диабетом страдают оба родителя [41,48]. Конкордантность для дизиготных близнецов составляет 20-30%, для монозиготных – 70% [24,25]. Поэтому, в целях лучшего понимания патогенеза заболевания, осуществления профилактики, разработки новых эффективных медикаментов, ведется поиск молекулярно-генетических маркеров диабета.

Последние десятилетия характеризуются бурным развитием подходов к поиску генов, обуславливающих многофакторные заболевания. В мире накоплен опыт генетических исследований СД2 как с использованием подхода "ген-кандидат", так и применением стратегии полногеномного поиска (Genome Wide Association Study – GWAS).

Традиционным подходом в исследовании молекулярно-генетических основ многофакторных заболеваний является изучение неравновесности по сцеплению (linkage disequilibrium - LD) протяженных последовательностей в поражённых семьях. Посредством генотипирования 400-500 маркеров, локусы заболевания могут быть картированы на полногеномном уровне. Данная стратегия была весьма успешна при изучении заболеваний с высокой пенетрантностью и известным типом наследования, но не многофакторных. Несмотря на большие усилия, затраченные на исследования по сцеплению СД2, только два гена предрасположенности к заболеванию были идентифицированы подобным образом: гены калпаина 10 (*CAPN10*) и транскрипционного фактора 7 (*TCF7L2* -transcription factor 7-like 2).

Ген *TCF7L2* (10q25.3) был впервые описан в качестве предрасполагающего к СД2 в популяциях исландцев и американцев мексиканского происхождения [42,43]. Позже данный регион был более подробно картирован у исландцев с использование 228 микросателлитных маркеров, покрывающих 10,5-Mbp, что позволило ограничить участок в 3 интроне гена [66]. Ассоциация СД2 с рядом однонуклеотидных полиморфных локусов (single nucleotide polymorphism - SNP) гена *TCF7L2* в последующем была подтверждена многочисленными исследованиями в разных этнических группах. Признают, что это наиболее значимый генетический маркер СД2, обнаруженный к настоящему времени [10]. Механизм, посредством которого ген *TCF7L2* предрасполагает к СД2, до сих пор до конца непонятен. Белок, кодируемый *TCF7L2*, наряду с бета-катенином, является частью транскрипционного фактора. В скандинавском исследовании было показано, что *T*-аллель (*rs7903146*) ассоциирован с риском СД2, нарушенной секрецией инсулина, действием инкретинов и усиленной продукцией глюкозы печенью [45]. При этом гомозиготные носители аллеля *T* имели пятикратное увеличение экспрессии мРНК гена *TCF7L2* в панкреатических островках. Полагают, что транскрипционный фактор, кодируемый геном *TCF7L2*, влияет на экспрессию гена проглюкагона и на синтез глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) в интестинальных эндокринных L-клетках [69]. Исследования на людях продемонстрировали, что у обладателей рискового аллеля *T* концентрация ГПП-1 находится в пределах референсных значений, но имеет место неадекватный выброс инсулина в ответ на введение ГПП-1 [39,45,69].

Другой ген, картированный при помощи семейного анализа сцепления, был описан Ханисом на хромосоме 2 в 1996 г. [5]. В 2000 г. локус был более подробно изучен и ген каплаина *CAPN10* (цистеиновая протеаза с неизвестной функцией в отношении метаболизма глюкозы) был обозначен как причинно-значимый [31]. Вопреки ряду репликативных

исследований, в которых не была подтверждена ассоциация полиморфных маркеров этого гена с заболеванием, результаты нескольких мета-анализов свидетельствуют об ассоциации гена каплаина с СД2 [9,46]. Тем не менее, ни в одном из GWAS-исследований СД2 не выявлено полиморфных маркеров гена *CAPN10* как ассоциированных с СД2.

Идентификация генов заболевания может быть также осуществлена на основе тестирования ассоциаций не в семьях, а в популяциях (так называемое исследование «генов-кандидатов»). Из-за небольшой длины последовательностей, неравновесных по сцеплению, у неродственных индивидов, чтобы выполнить картирование на уровне всего генома, необходимо очень большое количество маркеров. До недавнего времени, стратегия изучения кандидатных генов, которые с большой долей вероятности были вовлечены в исследуемое заболевание ввиду их функционального значения, была единственно осуществимой. Хотя во многих исследованиях было заявлено об ассоциациях полиморфных локусов генов-кандидатов с СД2, только результаты шести из них оказались воспроизводимыми в других исследованиях: это ассоциации с генами рецептора гамма, активируемого пролифератором пероксисом *PPARG* (peroxisome proliferator–activated receptor γ), субстрата инсулинового рецептора 1 *IRS1* (insulin receptor substrate 1), выпрямляющего канала калиевого потока 11, подсемейство J *KCNJ11* (potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 11), вольфрамина *WFS1* (Wolfram syndrome 1), гомеобоксов А *HNF1A* В *HNF1B* и (homebox A, homeobox B).

Ген *PPARG*, кодирующий ядерный рецептор PPAR-gamma был первым, чьи ассоциации с СД2 воспроизводились в разных исследованиях. Рецептор PPAR-gamma – это молекулярная мишень для тиазолидиндионовых соединений из класса сенситайзеров (пероральных сахароснижающих препаратов). Ген экспрессируется в жировой ткани и имеет экстраэкзон В и замену в протеине пролина на аланин в 12 положении, которая наблюдается примерено у 15% европеоидов и связана с повышенной транскрипционной активностью, повышенной чувствительностью к инсулину и протекцией в плане риска развития СД2 [7]. Хотя за первоначальным сообщением последовал ряд отрицательных результатов, в семейных исследованиях, с использованием теста неравновесности по сцеплению (transmission disequilibrium test – TDT), наблюдалась избыточная передача аллеля *Pro* пораженным потомкам [57]. Вскоре стало понятно, что большинство негативных исследований были с пониженной мощностью, а комбинация данных этих исследований в мета-анализ поддержала ассоциацию между полиморфизмом *Pro12Ala* и СД2 [11,56,57].

Ген *IRS1* кодирует белок, который фосфорилируется тирозиновой киназой инсулинового рецептора. Об ассоциации между полиморфизмным локусом *Gly977Arg* и СД2

было доложено в 1993 г., но в других исследований в последующем не смогли эту ассоциацию воспроизвести [6]. Однако, ассоциация с полиморфным маркером этого гена, а также его взаимосвязь со сниженной концентрацией IRS1 и подавлением индукции инсулином активности *IRS1*-ассоциированной фосфатидилинозитол-3-ОН-киназы в скелетных мышцах была выявлена в GWAS-исследовании [30].

Варианты некоторых генов, обусловливающие моногенные формы диабета, также ассоциированы с СД2. *KCNJ11* кодирует белок Kir6.2, который вместе с SUR1 (рецептор к сульфонилмочевине 1) формирует АТФ-зависимый калиевый канал, регулирующий мембранный потенциал, и таким образом, секрецию инсулина в бета-клетках. Мутация в этом гене вызывает неонатальный сахарный диабет [2]. Полиморфный локус *Glu23Lys* ассоциирован с умеренным повреждением секреции инсулина и СД2 [49]. Крупномасштабные исследования и мета-анализы подтвердили такую ассоциацию и показали, что белок, содержащий лизин, в два раза повышает активность канала, приводя к увеличению риска СД2 в 1,15 раз. Ассоциация также была подтверждена в GWAS-исследовании [4,32,52].

Ген *WFS1* кодирует вольфрамин, белок, который дефектен у пациентов с синдромом Вольфрама, характеризующемся сахарным диабетом, несахарным диабетом, атрофией зрительного нерва, глухотой. Впервые взаимосвязь гена *WFS1* с СД2 была показана в небольшом семейном исследовании [12]. Позже ген был включен в качестве кандидатного в исследование с использованием 1536 SNP в 84 генах. Из этих 84 генов только ген *WFS1* показал ассоциацию с СД2, которая была воспроизведена в исследовании на выборках из 9533 пациентов и 11389 лиц контрольной группы [21]. Ассоциация была повторена в большом мета-анализе включающем 16000 больных СД2 и 1400 здоровых лиц [53].

Мутации гена *HNF1A* обуславливают наиболее частую моногенную форму диабета, диабет взрослого типа 3 у молодых (maturity onset diabetes of youth 3 - MODY3). Долго дискутировалось, могут ли варианты гена *HNF1A* предрасполагать к СД2. Имеются некоторые доказательства того, что это так: полиморфные варианты гена *HNF1A* ассоциированы с уменьшением транскрипционной активности гена, они были оценены в качестве предикторов развития СД2 в больших проспективных исследованиях, а также последнем мета-анализе GWAS (DIAGRAM – Diabetes Genetics, Replication and Metaanalysis, deCODE – Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe, Diabetes care Discovery Group, KORA – Cooperative Health Research in the Region of Augsburg, Rotterdam Study, EUROSPAN – European Special Population Research Network) [18,19,28,60].

HNF1B, также известный как транскрипционный фактор 2, может гетеродимеризоваться с HNF1A. Мутации в гене *HNF1B* приводят к развитию варианта заболевания, известного как MODY5, который характеризуется ранним началом, урогенитальной и почечной патологией. Ген *HNF1B* важен для развития и функции панкреатических островков и сначала был идентифицирован как ген СД2 в исследовании, в котором полиморфные локусы генов MODY были тестированы в качестве генов СД2 [18]. Ассоциация с СД2 полиморфного маркера этого гена, была выявлена в результате GWAS [62].

Быстрое развитие высокопроизводительных технологий молекулярно-генетического анализа, которые позволяют одновременно исследовать сотни тысяч SNP, открыли новые возможности для ассоциативных исследований. Проект HapMap продемонстрировал, что генотипирование около полумиллиона SNP достаточно, чтобы покрыть 75% распространенных вариант (с частотой минорных аллелей более 5%) в геноме.

Важный прорыв в понимании генетики СД2 произошёл в 2007 г. с публикацией результатов нескольких GWAS, в которых были использованы ДНК-чипы с более полумиллионом SNP для типирования большого числа пациентов и здоровых лиц [3,4,13,32, 52].

Результаты первого GWAS по СД2 опубликовал в 2007 г. Sladek R. с соавторами. Данное исследование включало 661 больного и 614 лиц контрольной группы (жителей Франции), и позволило идентифицировать два новых локуса СД2: экспрессируемый гемопоэтином гомеобокс (hematopoietically expressed homeobox – *HHEX)* и растворимый переносчик 8 (цинк-транспортер) семейства 30 (beta-cell zinc transporter expressed in insulin-containing granules - *SLC30A8*). Несколькими месяцами позже это исследование повторили другие четыре группы европейских исследователей, включая Welcome Trust Case Control Consortium (исследование проводилось на 1924 пациентах и 2938 здоровых добровольцах, проживающих в Великобритании); Инициативное исследование генетики диабета в Финляндии и Швеции (выполнено на 1464 больных СД2 и 1467 представителей группы сравнения); FUSION (Finland-United States Investigation of NIDDM, выполненное на 1161 пациентов и 1174 здоровых лиц, проживающих в Финляндии); группа Steinthorsdottir R. с коллегами (1399 пациентов, 5275 лиц контрольной группы, Исландия) [4,13,32,59].

В названных исследованиях были идентифицированы новые локусы: ингибиторы A2 и B2 циклин-зависимой киназы *CDKN2A/CDKN2B* (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/2B) и связывающий протеин 2 мРНК инсулиноподобного фактора роста *IGF2BP2* (insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2), ассоциированный с регуляторной субъединицей

CDK5 протеин 1 *CDKAL1* (CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like 1), а также подтверждены ассоциации с несколькими ранее известными локусами СД2. Примерно в это же время был картирован ген, ассоциированный с ожирением (*FTO*), а значит, косвенно и с диабетом [1,67].

Результаты первого GWAS, проведенного в неевропеоидной популяции (японцы), были опубликованы в 2008 г. [55,64]. В этих работах был идентифицирован ассоциированный с СД2 полиморфный локус гена калиевого потенциал-зависимого канала 1, подсемейство KQT (*KCNQ1*), как новый ген СД2, который кодирует порообразующую альфа-субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала. Также результаты этих исследований показали, что ген *KCNQ1* (potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1) экспрессируется в поджелудочной железе. Позже рисковый аллель (локус *rs2237895*) был описан как ассоциированный со сниженной секрецией инсулина в когортах шведов и финнов с показателем отношения шансов 1,23 по сравнению с 1,13 у азиатов [14,55]. Данный феномен связан с тем, что частота минорных аллелей ключевых SNPs гена *KCNQ1* в монголоидных популяциях составляет 30-40%, что намного выше, чем у европеоидов (менее 10%). Это еще раз подчеркивает необходимость репликативных исследований в разных этносах.

В Японии было проведено исследование с использованием полиморфных локусов, ассоциированных с СД2 согласно итогам GWAS. Только 8 маркеров пяти локусов (при сопоставлении с 15 маркерами десяти локусов у европейцев) показали ассоциацию с СД2 - *SLC30A8 (rs3802177), HHEX (rs1111875, rs7923837), CDKN2B (rs10811661), IGF2BP2 (rs4402960, rs1470579), CDKAL1 (rs7754840, rs7756992),* при этом максимальный показатель соотношения шансов, равный 1,27, был у аллелей генов, влияющих на регенеративные способности бета-клеток - *CDKAL1* и *CDKN2B* [31]. Исследования, проведенные в популяции жителей Индии (сидхов), подтвердили ассоциацию с заболеванием 8 локусов: *PPARG-rs1801282, KCNJ11-rs5219, TCF7L2-rs7903146, SLC30A8-rs13266634, HHEX-rs1111875, CDKN2A-rs10811661, IGF2BP2-rs4402960* и *CDKAL1-rs10946398.* В этом исследовании наиболее сильными предикторами СД2, как и у европейцев, оказались полиморфные варианты генов *TCF7L2* [38]. Другое исследование было выполнено Tsai F.J. коллегами в 2010 г. Авторы осуществили 2-х ступенчатый поиск на выборке из 2798 пациентах и 2367 здоровых добровольцах, проживающих в Китае, представляющих основную этническую группу хань, и идентифицировали два новых локуса СД2: аллельные варианты гена рецептора тирозиновой фосфатазы типа D (protein tyrosine

phosphatase, receptor type, D - *PTPRD, rs175884499* и *rs91300*) в рацемазе серинна *SRR* (serine racemase).

В 2009 Kong A. с группой исследователей выполнили полногеномный анализ в популяции исландцев и идентифицировали полиморфный локус *rs2334499* вблизи гена YY1-ассоциированного протеина (*YY1AP1*). Маркер был слабо ассоциирован с СД2 в стандартном исследовании по типу случай-контроль. Однако, при анализе результатов исследования с учетом родительского происхождения, оказалось, что аллель отцовского происхождения повышает риск СД2, а аллель материнского происхождения понижает риск СД2.

По мере накопления результатов GWAS появилась возможность осуществлять крупномасштабные мета-анализы. Так, мета-анализ DIAGRAM (3 GWAS) идентифицировал 6 новых локусов СД2: *JAZF1, CDC123-CAMK1D, TSPAN8-LGR5, THADA, ADAMTS9, NOTCH2* [47]; DIAGRAM plus (8 GWAS): 14 локусов, два из которых были описаны ранее (*MTNR1B, IRS1*), 12 новых локусов (*BCL11A, ZBED3, KLF14, TP53INP1, TLE4, CHCHD9, KCNQ1, ARAP1, HMGA2, ZFAND6, PRC1, DUSP9*). Один из последних мета-анализов, MAGIC, включил в себя 21 GWAS (46186 здоровых добровольцев европейского происхождения). Было обнаружено 9 локусов, ассоциированных с уровнем глюкозы крови натощак и пять (*GCK, DGKB-TMEM195, GCKR, ADCY5, PROX1*) – с риском СД2 [50].

Гены, выявленные в GWAS и мета-анализах, могут быть сгруппированы на основе их ассоциаций с фенотипами заболевания и ключевой ролью в патогенезе СД2. Это группа генов, опосредующая вариабельность секреции инсулина. Была показана ассоциация гена рецептора мелатонина *MTNR1B* как с концентрацией глюкозы натощак, так и с СД2 в трех GWAS [15,20,65]. Мелатонин работает как хронобиотический фактор, регулируя синхронизацию биологических часов [8,68]. Рецепторы к нему есть в поджелудочной железе, и предполагают, что мелатонин обуславливает ночное снижение концентрации инсулина в организме человека. Недавно Lyssenko V. с соавторами (2009) показали, что рисковый генотип *MTNR1B* обуславливает нарушение ранней фазы секреции инсулина в ходе как перорального, так и внутривенного ГТТ и что у носителей рисковых аллелей секреция инсулина со временем ухудшается. Mulder H. и соавт. (2009) предположили механизм нарушения мелатонинового сигнального пути при СД2: рисковый аллель повышает концентрацию мРНК *MTNR1B* в бета-клетках, уменьшая таким образом концентрацию цАМФ посредством подавления G-белка. В дополнение, инсулинотропное действие (например, под влиянием ГПП-1) может снижаться, приводя к подавлению инсулиновой секреции, повышению глюкозы плазмы крови, снижению, и возрастанию риска СД2. Lyssenko V. с соавторами (2008) доложили о генетических вариантах генов *IGF2BP2,*

SLC30A8, CDKN2A/2B, приводящих к повреждению функции бета-клеток со временем в проспективных исследованиях. Grarup N. (2008) и коллеги сообщили, что варианты рядом с локусами *JAZF1, CDC123/CAMK1D, TSPAN8* ассоциированы с нарушенной стимулированной секрецией инсулина. Ген *CDKAL1* экспрессируется как в скелетных мышцах, так и в панкреатических островках, но его функция практически неизвестна [4,52]. Однако, гомозиготное носительство рискового аллеля на 20% уменьшает инсулиновый ответ, что дает основания предположить, что риск СД2 реализуется через пониженную секрецию инсулина. По данным различных работ, с функцией бета-клеток ассоциированы с полиморфными локусами генов *MADD, GIPR, GCK, FADS, DGKB, PROX1, TCF7L2, SLC30A8, C2CD4B, ARAP1, CDKAL1, ADRA2* [26,51,60].

Другую группу составляют гены, опосредующие инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность характеризуется неспособностью периферических тканей обеспечивать адекватный ответ на инсулин. Здоровые бета-клетки могут компенсировать инсулинорезистентость при помощи продукции избыточного количества инсулина; у генетически предрасположенных индивидов бета-клетки не способны к компенсации, и развивается диабет. Обнаружено, что полиморфные локусы генов *GCKR, IGF1 (rs780094, rs35767), KLF14 (rs972283)* ассоциированы с индексом HOMA-IR, который отражает инсулинорезистентность [17,37,50].

Представляет интерес группа генов, опосредующих ожирение. Ожирение – одна из причин СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний. Гены, предрасполагающие к ожирению, также являются генами-кандидатами СД2. У тучных людей часто наблюдается повышенная концентрация свободных жирных кислот в крови, что повреждает метаболизм глюкозы посредством развития инсулинорезистентности [29,40,58]. Свободные жирные кислоты также обладают липотоксическим действием на бета-клетки, приводя к сниженной секреции инсулина и апоптозу [63].

В полногеномных исследованиях были выявлены ассоциации полиморфных локусов гена *FTO* с СД2 [1,4]. Из локусов, найденных в полногеномных исследованиях как ассоциированных с ожирением, шесть также предрасполагают к развитию СД2. Это – полиморфные локусы генов *FTO, MC4R, GNPDA2, SH2B, NEGR1* [1,33,35,36,44,61].

Ген *FTO* предрасполагает к СД2 у жителей Западной Европы [1]. Однако, в исследованиях, проведенных у жителей Испании, разнятся эта ассоциация не подтвердилась [23,34,54]

Ген *MC4R*, экспрессируется в гипоталамусе и регулирует энергозатраты, чувствительность к инсулину, потребление энергии [27]. Лептин, анорексигенный адипокин,

стимулирует продукцию проопиомеланокортина, который связывается с MC4R, приводя к уменьшению потребления пищи и увеличению энергозатрат. Полиморфные локусы гена *MC4R* также ассоциированы с СД2 у европеоидов, а у индийцев коренных жителей Индии – с инсулинорезистентностью, но не с СД2 [16,22].

В целом, выявлено более 30 локусов, ассоциированных с СД2. Однако, большинство из них имеют весьма умеренную силу ассоциацию (показатели отношения шансов, OR, составляют от 1.1 до 1.3) и с их помощью можно объяснить лишь 10-15% генетической предрасположенности к заболеванию, при этом большинство из локусов не соотнесены с причинно-значимым генами, а если идентифицированы конкретные варианты, то не всегда понятно, какими образом они взаимосвязаны с повышенным риском заболевания. Все это диктует необходимость дальнейшей работы по идентификации молекулярно-генетических основ СД2.

Следует подчеркнуть, что исследования по генетике СД2 выполнены на весьма ограниченном числе популяций, главным образом на выборках из населения европеоидной принадлежности. Однако в разных популяциях частота обнаружения аллельных вариантов генов предрасположенности к заболеванию может существенно варьировать. Среди населения Российской Федерации генетические исследования СД2 ограничены результатами единичных работ.

Кроме того существует выраженная клиническая гетерогенность СД2. Так, часть пациентов в течение длительного времени принимают пероральные сахароснижающие средства, и у них не возникает потребность во введении инсулина, а часть пациентов через какое-то время становятся инсулинопотребными. У некоторых пациентов, особенно имеющих избыточный вес, не удается достичь стабилизации гликемии даже при помощи больших доз инсулина. По-видимому, существует несколько подтипов СД2, каждый из которых обусловлен индивидуальным набором предрасполагающих к развитию аллельных вариантов генов. Поэтому представляется целесообразным провести молекулярно-генетическое исследование СД2 с учетом этнической принадлежности больных во взаимосвязи с некоторыми фенотипическими особенностями заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity / T.M. Frayling, N.J. Timpson, M.N. Weedon [et al.] // Science (Wash DC). – 2007. – Vol. 316. – P. 889–894.

2. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent permanent neonatal diabetes / A.L. Gloyn, E.R. Pearson, J.F. Antcliff [et al.] // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1838–1849.
3. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes / R. Sladek, G. Rocheleau, J. Rung [et al.] // Nature. – 2007. – Vol. 445. – P. 881–885.
4. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants / L.J. Scott, K.L. Mohlke, L.L. Bonnycastle [et al.] // Science (Wash DC). – 2007. – Vol. 316. – P. 1341–1345.
5. A genome-wide search for human non-insulindependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2 / C.L. Hanis, E. Boerwinkle, R. Chakraborty [et al.] // Nat Genet. – 1996. – Vol. 13. P. 161– 166.
6. Aminoacid polymorphisms of insulin receptor substrate-1 in noninsulin-dependent diabetes mellitus. / K. Almind, C. Bjorbaek, H. Vestergaard [et al.] // Lancet. – 1993. – Vol. 342. – P. 828 –832.
7. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity / S.S. Deeb, L. Fajas, M. Nemoto [et al.] // Nat Genet. – 1998. – Vol. 20. – P. 284 –287.
8. Arendt, J. Melatonin as a chronobiotic / J. Arendt, D.J. Skene // Sleep Med Rev. – 2005. – Vol. 9. – P. 25–39.
9. Are variants in the CAPN10 gene related to risk of type 2 diabetes? A quantitative assessment of population and family-based association studies / Y. Song, T. Niu, J.E. Manson [et al.] // Am J Hum Genet. – 2004. – Vol. 74. – P. 208 –222.
10. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis / Y. Tong, Y. Lin, Y. Zhang // BMC Med Genet. – 2009. – Vol. 10. – P. 15. 14.
11. Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma with pre-diabetic phenotypes: meta-analysis of 57 studies on nondiabetic individuals / A. Tonjes, M. Scholz, M. Loeffler, M. Stumvoll / Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 2489 – 2497.
12. Association studies of genetic variation in the WFS1 gene and type 2 diabetes in U.K. populations / J.A. Minton, A.T. Hattersley, K. Owen [et al.] // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 1287–1290.

13. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes / V. Steinthorsdottir, G. Thorleifsson, I. Reynisdottir [et al.] // Nat Genet. – 2007. – Vol. 39. – P. 770–775.
14. A variant in the KCNQ1 gene predicts future type 2 diabetes and mediates impaired insulin secretion / A. Jonsson, B. Isomaa, T. Tuomi [et al.] // Diabetes.- 2009.-.Vol. 58. – P. 2409–2413.
15. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk / N. Bouatia-Naji, A. Bonnefond, C. Cavalcanti-Proenca [et al.] // Nat Genet. – 2009. – Vol. 41. – P. 89 –94.
16. Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance / J.C. Chambers, P. Elliott, D. Zabaneh [et al.] // Nat Genet. – 2008. – Vol. 40. – P. 716–718.
17. Common missense variant in the glucokinase regulatory protein gene is associated with increased plasma triglyceride and C-reactive protein but lower fasting glucose concentrations / M. Orho-Melander, O. Melander, C. Guiducci [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – P. 3112–3121.
18. Common variants in HNF-1 alpha and risk of type 2 diabetes / J. Holmkvist, C. Cervin, V. Lyssenko [et al.] // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – P. 2882–2891.
19. Common variants in maturity-onset diabetes of the young genes and future risk of type 2 diabetes / J. Holmkvist, P. Almgren, V. Lyssenko [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – P. 1738–1744.
20. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion / V. Lyssenko, C.L. Nagorny, M.R. Erdos [et al.] // Nat Genet. – 2009. – Vol. 41. – P. 82– 88.
21. Common variants in WFS1 confer risk of type 2 diabetes / M.S. Sandhu, M.N. Weedon, K.A. Fawcett [et al.] // Nat Genet. – 2007. – Vol. 39. – P. 951–953.
22. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity / R.J. Loos, C.M. Lindgren, S. Li [et al.] // Nat Genet. – 2008. – Vol. 40. – P. 768 –775.
23. Common variation in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene confers risk of obesity and modulates BMI in the Chinese population / Y.C. Chang, P.H. Liu, W.J. Lee [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – P. 2245–2252.
24. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland / J. Kaprio, J. Tuomilehto, M. Koskenvuo [et al.] // Diabetologia. – 1992. – Vol. 35. – P. 1060 – 1067.

25. Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins / B. Newman, J.V. Selby, M.C. King [et al.] // Diabetologia. – 1987. – Vol. 30. – P. 763– 768.
26. Detailed physiologic characterization reveals diverse mechanisms for novel genetic loci regulating glucose and insulin metabolism in humans / E. Ingelsson, C. Langenberg, M.F. Hivert [et al.] // Diabetes. – 2010. – Vol. 59. – P. 1266 –1275.
27. Ellacott, K.L. The role of the central melanocortin system in the regulation of food intake and energy homeostasis: lessons from mouse models / K.L. Ellacott, R.D. Cone // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2006. – Vol. 361. – P. 1265–1274.
28. Evaluation of common variants in the six known maturityonset diabetes of the young (MODY) genes for association with type 2 diabetes / W. Winckler, M.N. Weedon, R.R. Graham [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 685–693.
29. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade / M.E. Griffin, M.J. Marcucci, G.W. Cline [et al.] // Diabetes. – 1999. – Vol. 48. – P. 1270–1274.
30. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia / J. Rung, S. Cauchi, A. Albrechtsen [et al.] // Nat Genet. – 2009. – Vol. 41. – P. 1110 –1115.
31. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus / Y. Horikawa, N. Oda, N.J. Cox [et al.] // Nat Genet. – 2000. – Vol. 26. – P. 163–175.
32. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels / R. Saxena, B.F. Voight, V. Lyssenko [et al.] // Science (Wash DC). – 2007. – Vol. 316. – P. 1331– 1336.
33. Genome-wide association scan meta-analysis identifies three Loci influencing adiposity and fat distribution / C.M. Lindgren, I.M. Heid, J.C. Randall [et al.] // PLoS Genet. – 2009. – Vol. 5:e1000508.
34. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits / A. Scuteri, S. Sanna, W.M. Chen [et al.] // PLoS Genet. – 2007. – Vol. 3:e115.
35. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations / D. Meyre, J. Delplanque, J.C. Chevre [et al.] // Nat Genet. – 2009. – Vol. 41. – P. 157–159.
36. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity / G. Thorleifsson, G.B. Walters, D.F. Gudbjartsson [et al.] // Nat Genet. – 2009. – Vol. 41. – P. 18 –24.

37. Identification of the imprinted KLF14 transcription factor undergoing human-specific accelerated evolution / L. Parker-Katiraee, A.R. Carson, T. Yamada [et al.] // PLoS Genet. – 2007. – Vol. 3:e65.

38. Impact of Common Variants of PPARG, KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the Risk of Type 2 Diabetes in 5,164 Indians / G. Chauhan, C.J. Spurgeon, R. Tabassum [et al.] // Diabetes. – 2010. – Vol. 59. – P. 2068-2074.

39. Impaired glucagonlike peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms / S.A. Schafer, O. Tschritter, F. Machicao [et al.] // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. P. 2443–2450.

40. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a 1H NMR spectroscopy study / M. Krssak, K.F. Petersen, A. Dresner [et al.] // Diabetologia. – 1999. – Vol. 42. – P. 113– 116.

41. Köbberling, J., Tillil, H. Empirical risk figures for first-degree relatives of non-insulin dependent diabetics. In: Köbberling J, Tattersall R, eds. The genetics of diabetes mellitus. London: Academic Press; 1982:201–9.

42. Linkage of type 2 diabetes mellitus and of age at onset to a genetic location on chromosome 10q in Mexican Americans / R. Duggirala, J. Blangero, L. Almasy [et al.] // Am J Hum Genet. - 1999. – Vol. 64. - P 1127–1140.

43. Localization of a susceptibility gene for type 2 diabetes to chromosome 5q34–q35.2 / I. Reynisdottir, G. Thorleifsson, R. Benediktsson [et al.] // Am J Hum Genet. – 2003. – Vol. 73. – P. 323–335.

44. Loos, R.J. Recent progress in the genetics of common obesity / R.J. Loos // Br J Clin Pharmacol. – 2009. – Vol. 68. – P. 811–829.

45. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes / V. Lyssenko, R. Lupi, P. Marchetti [et al.] // J Clin Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 2155– 2163.

46. Meta-analysis and a large association study confirm a role for calpain-10 variation in type 2 diabetes susceptibility / M.N. Weedon, P.E. Schwarz, Y. Horikawa [et al.] // Am J Hum Genet. - 2003. – Vol. 73. – P. 1208 –1212.

47. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes / E. Zeggini, L.J. Scott, R. Saxena [et al.] // Nat Genet. – 2008. – Vol. 40. – P. 638–645.

48. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Botnia study): evidence for sex-specific parental effects / L. Groop, C. Forsblom, M. Lehtovirta [et al.] // Diabetes. – 1996. – Vol. 45. – P. 1585–1593.

49. Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of type II diabetes mellitus in Caucasians / E.H. Hani, P. Boutin, E. Durand [et al.] // Diabetologia. – 1998. – Vol. 41. – P. 1511–1515.

50. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk / J. Dupuis, C. Langenberg, I. Prokopenko [et al.] // Nat Genet. – 2010. – Vol. 42. P. 105–116.

51. Overexpression of alpha2A-adrenergic receptors contributes to type 2 diabetes / A.H. Rosengren, R. Jokubka, D, Tojjar [et al.] // Science (Wash DC). – 2010. – Vol. 327. – P. 217–220.

52. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes / E. Zeggini, M.N. Weedon, C.M. Lindgren [et al.] // Science (Wash DC). – 2007. – Vol. 316. – P. 1336–1341.

53. Replication of the association between variants in WFS1 and risk of type 2 diabetes in European populations / P.W. Franks, O. Rolandsson, S.L. Debenham [et al.] // Diabetologia. – 2008. Vol. 51. – P. 458–463.

54. Risk of type 2 diabetes and obesity is differentially associated with variation in FTO in whites and African-Americans in the ARIC study / J. Bressler, W.H. Kao, J.S. Pankow, E. Boerwinkle // PLoS One. – 2010. – Vol. 5:e10521.

55. SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations / H. Unoki, A. Takahashi, T. Kawaguchi [et al.] // Nat Genet. – 2008. – Vol. 40. – P. 1098 –1102.

56. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis / H.N. Go Gouda, G.S. Sagoo, A.H. Harding [et al.] // Am J Epidemiol. – 2010. – Vol. 171. – P. 645–655.

57. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes / D. Altshuler, J.N. Hirschhorn, M. Klannemark [et al.] // Nat Genet. – 2000. – Vol. 26. – P. 76–80.

58. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus / P.J. Randle, P.B. Garland, C.N. Hales, E.A. Newsholme // Lancet. – 1963. – Vol. 1. – P. 785–789.

59. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls / Nature. – 2007. – Vol. 447. – P. 661–678.
60. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis / B.F. Voight, L.J. Scott, V. Steinthorsdottir [et al.] // Nat Genet. – 2010. – Vol. 42. – P. 579–589.
61. Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and german study groups / A. Scherag, C. Dina, A. Hinney [et al.] // PLoS Genet. – 2010. – Vol. 6:e1000916.
62. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes / J. Gudmundsson, P. Sulem, V. Steinthorsdottir [et al.] // Nat Genet. – 2007. – Vol. 39. – P. 977– 983.
63. Unger, R.H. Lipotoxicity of beta-cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover / R.H. Unger, Y.T. Zhou // Diabetes. – 2001. – Vol. 50 Suppl 1:S118 –21
64. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus / K. Yasuda, K. Miyake, Y. Horikawa [et al.] // Nat Genet. – 2008. – Vol. 40. – P. 1092–1097.
65. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels / I. Prokopenko, C. Langenberg, J.C. Florez [et al.] // Nat Genet. – 2009. – Vol. 41. – P. 77– 81.
66. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes / S.F. Grant, G. Thorleifsson, I. Reynisdottir [et al.] // Nat Genet. – 2006. – Vol. 38. – P. 320 –323.
67. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity / C. Dina, D. Meyre, S. Gallina [et al.] // Nat Genet. – 2007. – Vol. 39. – P. 724–726.
68. Von Gall, C. Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction / C. von Gall, J.H. Stehle, D.R. Weaver // Cell Tissue Res. – 2002. – Vol. 309. – P. 151–162.
69. Yi, F.TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta / F. Yi, P.L. Brubaker, T. Jin // J Biol Chem. – 2005. – Vol. 280. – P.1457– 1464.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Авзалетдинова Диана Шамилевна, доцент кафедры эндокринологии БГМУ, к.м.н., 450000, г. Уфа, Ленина, 3
Шарипова Лейсан Фаритовна, аспирант кафедры эндокринологии БГМУ, врач-эндокринолог, ГБУЗ РБ Верхнеяркеевская ЦРБ, 452260, Илишевский район, Худайбердина, 1
Моругова Татьяна Вячеславовна, зав. кафедрой эндокринологии БГМУ, д.м.н., профессор, 450000, г. Уфа, Ленина, 3
Мустафина Ольга Евгеньевна, зав. лабораторией физиологической генетики, д.б.н., 450054, г.Уфа, Проспект Октября, 71

УДК 616.343-89.87-089.86-06:616.381-005.1-089.48-089.84:616.344-089.86

© В.С. Пантелеев, 2014

В. С. ПАНТЕЛЕЕВ

НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ МЕЖКИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА КАК РЕЗУЛЬТАТ ПРОРЫВА ОРГАНИЗОВАВШЕЙСЯ ВСЛЕДСТВИИ ЖЕЛУДОЧНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ВНУТРИКИШЕЧНОЙ ГЕМАТОМЫ

ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, г. Уфа

Башкирский государственный медицинский университет

Резюме. *В статье представлен редкий случай лечения больного 62 лет перенесшего резекцию тонкой кишки по поводу закрытой травмы живота с возникшей в последующем несостоятельностью межкишечного анастомоза как результат прорыва организовавшейся вследствие желудочного кровотечения внутрикишечной гематомы*

Ключевые слова: *несостоятельность анастомоза, желудочное кровотечение, гематома*

V. S. PANTELEEV

THE FAILURE OF THE INTER-INTESTINAL ANASTOMOSIS AS A RESULT OF THE PENETRATION OF ORGANIZED DUE TO GASTRO INTESTINAL BLEEDING BRUISES

Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa

Bashkir State Medical University

Abstract. *The article presents a rare case of treatment of the patient 62 years underwent resection of the small intestine is about closed trauma of a stomach with the arisen in the subsequent failure of the inter-intestinal anastomosis as a result of the penetration of organized due to gastro intestinal bleeding bruises*

Keywords: *the failure of anastomosis, stomach bleeding, hematoma*

Любые соустья, сформированные между полыми органами, независимо от способа и условий их создания таят в себе угрозу несостоятельности швов. Хирург всегда с опаской выжидает время перехода механической прочности в биологическую, что в среднем составляет 9-14 суток, и только после этого может с уверенностью говорить, что анастомоз состоялся. Однако мне пришлось оперировать пациента с несостоятельностью тонкокишечного анастомоза через 25 суток после его формирования, причиной, которой

явилась курьезная внутрикишечная гематома, сформировавшаяся в результате желудочного кровотечения.

Больной Е., 62 лет поступил в хирургическое отделение одной из центральных районных больниц (ЦРБ) после дорожно-транспортного происшествия с сочетанной травмой: закрытая черепно-мозговая травма с ушибом головного мозга; закрытая травма грудной клетки с переломом 8-10 ребер справа с формированием гемопневмоторакса; закрытая травма живота с подозрением на повреждение внутренних органов. Хирургом санитарной авиации произведено: дренирование плевральной полости справа по Бюлау; срединная лапаротомия, резекция 40,0 см подвздошной кишки по поводу ее разрыва с наложением межкишечного анастомоза бок-в-бок, дренирование брюшной полости. На 18-е сутки после операции у больного возникла клиника интенсивного желудочного кровотечения, в результате которого показатели крови снизились до критических единиц (гемоглобин до 42 г/л; эритроциты до $1{,}1 \times 10^{12}$). Случай консультирован специалистами санитарной авиации – эндоскопистом и хирургом. При проведении гастроскопии выявлены 3 острые язвы в антральном отделе желудка, две из которых с кровотечением. Кровотечение удалось остановить эндоскопическим способом путем наложения лигатур на все три язвы. В дальнейшем проводилось переливание компонентов крови и кровезаменителей, что позволило повысить показатели крови (гемоглобин до 74 г/л; эритроциты до $2{,}6 \times 10^{12}$). Однако наложенные ранее лигатуры через 3-е суток с момента их наложения отошли от слизистой оболочки желудка, что привело к рецидиву кровотечения, по поводу чего хирургом санитарной авиации произведена релапаротомия, гастротомия, прошивание кровоточащих язв желудка, остановка кровотечения. Несмотря на достигнутый во время проведения оперативного вмешательства гемостаз и консервативное лечение через 4 суток у больного по установленному назогастральному зонду появилась «кофейная гуща» с примесью свежей крови, что, свидетельствовало о возобновлении желудочного кровотечения, несмотря на стабильные показатели крови. Больной в очередной раз был консультирован специалистами санитарной авиации и врачом эндоскопистом выявлены 2 вновь образованные острые язвы в теле желудка с кровотечением. В связи с этим, с целью остановки кровотечения, пациент был взят на операцию, выполнена релапаротомия, ревизия брюшной полости при которой был констатирован факт разлитого серозно-фибринозного перитонита. При выявлении источника перитонита обнаружено, что ранее наложенный межкишечный анастомоз практически полностью несостоятелен, а рядом располагается сформированная гематома объемом 250,0 мл почти полностью опорожнившаяся из приводящей петли подвздошной кишки.

Операционная находка была расценена следующим образом. Развившееся кровотечение привело к формированию внутри желудка гематомы, которая мигрировав в 12 перстную кишку начала пассаж по тонкой кишке и нарастала как «снежный ком» в результате поступления и присоединение к ней новых сгустков крови из желудка. При достижении анастомоза (170,0 см от связки Трейца) дальнейшее продвижение гематомы по кишке затруднилось из-за того, что межкишечное соустье было сформировано бок-в-бок (в виде «колена»), а, следовательно, и угол направления движения менялся дважды на 90^0. В результате стаза гематомы в анастомозе внутрикишечное давление повышалось, что привело в конечном итоге к несостоятельности анастомоза, а вернее практически полному его разрыву и опорожнению сформированной гематомы в брюшную полость.

Оценив ситуацию, было принято решение о резекции несостоявшегося анастомоза и выведении одноствольной илеостомы. Затем произведена регастротомия, выявлены ранее описанные эндоскопистом 2 острые язвы с подтеканием крови, которые были прошиты и тем самым был, достигнут гемостаз. После ушивания гастротомного отверстия с целью профилактики кровотечения произведена перевязка левой желудочной артерии и селективная проксимальная ваготомия. Операция закончена санацией и дренированием брюшной полости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаев Э.К. Способ профилактики несостоятельности швов тонкокишечных анастомозов // Хирургия – 2013. - №4. – С.65-67.
2. Мусинов И.М. Острые язвенные желудочно-кишечные кровотечения. Причины рецидивов, состояние гемостаза, лечение: автореф. диссертации доктора мед. наук. – Санкт-петербург, 2007. – 46с.
3. Шараевский М.А. Формирование линейных компрессионных тонкокишечных анастомозов с использованием устройства из никеля титана (экспериментальное исследование): диссертация канд. мед. наук. – Новосибирск, 2009. – 135с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Владимир Сергеевич Пантелеев, доктор медицинских наук, заведующий отделением лазерной хирургии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова; доцент кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО БГМУ; 450005 г. Уфа, ул. Достоевского 132, т. 8-917-75-367-86; e-mail: w.s.panteleev@mail.ru

УДК 616.344-002-06:616.341-007.272-07-089

© В.С. Пантелеев, 2014

В. С. ПАНТЕЛЕЕВ

ТЕРМИНАЛЬНЫЙ ИЛЕИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ОСТРОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, г. Уфа

Башкирский государственный медицинский университет

Резюме. *В статье представлен редкий случай из практики хирургического лечения острой тонкокишечной непроходимости, возникшей в результате терминального илеита у пациента 28 лет.*

Ключевые слова: *терминальный илеит, тонкокишечная непроходимость*

V.S. PANTELEEV

TERMINAL ILEIT, ACUTE SMALL BOWEL OBSTRUCTION

Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa

Bashkir State Medical University

Abstract. *The article presents a rare case from the practice of surgical treatment of acute small bowel obstruction caused terminal ileitis the patient 28 years.*

Keywords: *terminal ileit, small bowel obstruction*

Терминальный илеит (болезнь Крона) – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неуточненного генеза, характеризующееся трансмуральным сегментарным распространением воспалительного процесса с развитием местных и системных осложнений. Одним из местных осложнений является стенозирующее воспаление подвздошной кишки, приводящее в свою очередь к другому грозному осложнению – кишечной непроходимости.

Больной М., 28 лет поступил в отделение абдоминальной хирургии Республиканской клинической больницы (РКБ) им. Г.Г. Куватова, г. Уфа 01.07.14г. в экстренном порядке с клиникой острой кишечной непроходимости. При сборе анамнеза выяснено, что больным себя считает в течение четырех последних месяцев, когда появились чувство тяжести и дискомфорта по всему животу, снизился аппетит, периодически поднималась температура тела. За медицинской помощью не обращался. В последние 5 суток боли в животе усилились, появилось его вздутие и тошнота с рвотой желудочным содержимым, в связи, с чем пациент был доставлен родственниками в приемное отделение РКБ. При осмотре

отмечаются все симптомы острой кишечной непроходимости, подтвержденные рентгенологическим исследованием. Больной был госпитализирован в отделение абдоминальной хирургии, где начаты консервативное лечение и пассаж бария по кишечнику. Для выявления обтурирующей опухоли была выполнена колоноскопия, которая полностью исключила патологию со стороны толстой кишки. После проведенного исследования стало понятно, что причину кишечной непроходимости нужно искать в тонкой кишке. Поскольку основной причиной тонкокишечной непроходимости является спаечная болезнь брюшины, а у пациента ранее не было оперативных вмешательств на органах брюшной полости, то возникло предположение, что препятствием для пассажа является опухоль тонкой кишки. В ходе лечения и динамического наблюдения состояние больного было без улучшения, а на рентгенологических снимках отмечался стаз контраста, в связи с этим было принято решение об экстренном оперативном вмешательстве – лапаротомия, устранение кишечной непроходимости. Под интубационным наркозом произведена средне-срединная лапаротомия, ревизия: в брюшной полости до 200,0 мл серозного выпота; тонкая кишка раздута на всем протяжении до 8,0 см; на расстоянии 70,0 см от илеоцекального угла выявлен суженный участок подвздошной кишки (симптом «струны») длиной 6,0 см, после которого кишка находится в спавшемся состоянии; толстая кишка не изменена; имеется несколько увеличенных лимфатических узлов в брыжейке тонкой кишки; другой патологии в брюшной полости не выявлено. После мобилизации выполнена резекция 30,0 см подвздошной кишки с патологическим участком, открытая декомпрессия тонкой кишки и сформирован тонко-тонкокишечный анастомоз бок-в-бок. Макропрепарат на разрезе имел вид опухоли, в связи, с чем выставлен клинический диагноз – опухоль тонкой кишки, осложненная острой обтурационной кишечной непроходимостью. Однако при гистологическом исследовании опухолевого роста не выявлено, имеется картина неспецифического воспаления (утолщение стенки кишки за счет отека; на слизистой оболочке многочисленные геморрагии, воспалительный инфильтрат, грануляции с сосудистым компонентом). Основываясь на данных гистологического исследования, был выставлен заключительный диагноз – терминальный илеит, осложненный острой тонкокишечной непроходимостью. Послеоперационный период протекал без особенностей, моторика кишечника восстановилась полностью, рана зажила первичным натяжением. После стабилизации состояния пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов А.О. Хирургическое лечение осложненных форм терминального илеита (болезни Крона): автореф. дис. … канд. мед. наук. – Москва, 2006. – 26с.

2. Куценко Е.В., Дорошина М.Г. Диагностические и терапевтические аспекты болезни Крона // Бюллетень медицинских Интернет - конференций, Vol. 4, Issue 4, 2014, pp. 386 – 386.

3. Петров В.П., Ерюхин И.А. Кишечная непроходимость / М.: Медицина, 1989, 288 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Владимир Сергеевич Пантелеев, доктор медицинских наук, заведующий отделением лазерной хирургии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова; доцент кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО БГМУ; 450005 г. Уфа, ул. Достоевского 132, т. 8-917-75-367-86; e-mail: w.s.panteleev@mail.ru

УДК 616.617-089.844

© А.Е. Санжаров, М. А. Франк, С.В. Паньшин, М.О. Мурзин, Д. А. Сорочкин, 2014

А.Е. САНЖАРОВ, М. А. ФРАНК, С.В. ПАНЬШИН, М.О. МУРЗИН, Д. А. СОРОЧКИН

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ТОНКОКИШЕЧНАЯ ПЛАСТИКА МОЧЕТОЧНИКА

МАУ «Городская клиническая больница № 40» г. Екатеринбург

Резюме. *В статье представлен успешный опыт 5 случаев лапароскопической тонкокишечной пластики мочеточников.*

Ключевые слова: *лапароскопия, пластика мочеточников*

A.E. SANZHAROV, M.A. FRANK, S.V. PANSHIN, M.O. MURZIN, D.A. SOROCHKIN

LAPAROSCOPIC ENTERIC PLASTIC OF URETER

City Clinical Hospital № 40, Ekaterinburg

Abstract. *The article presents a successful experience in 5 cases of laparoscopic intestinal plastics ureter.*

Keywords: *laparoscopy, plastic of ureter*

Введение: ятрогенное повреждение верхних мочевыводящих путей (ВМП) является одним из наиболее серьезных осложнений различных оперативных вмешательств на органах брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

Частота повреждений этого органа при выполнении различных операций в полости малого таза составляет 0,5—1,0%. Большая часть описанных наблюдений приходится на акушерско-гинекологическую практику, где повреждения мочеточников отмечаются в 3—5% наблюдений при вмешательствах по поводу доброкачественных процессов и достигают 30% при злокачественных. Также известно, что далеко не все случаи повреждений мочеточника освещены в литературе. Отдельного внимания заслуживают ятрогенные повреждения мочеточника при эндоурологических вмешательствах на верхних мочевыводящих путях при МКБ. Частота интраоперационных осложнений травматического и механического характера именно при контактном методе удаления камня достаточно высок. Общий процент подобных осложнений достигает 10%. Сюда относятся – контузия стенки мочеточника (3%), образование гематомы (3%), перфорацию мочеточника (1%), надрыв (2%), разрыв стенки и полный отрыв мочеточника (1%) (Marberger M., Fitzpatrick J.M., Jenkins A.D., et al., 1998; 2004).

При протяженных повреждениях мочеточника, а именно при его авульсии (полный отрыв) или в случаях формирования протяженной стриктуры (послеоперационная, постлучевая, туберкулез и др.) встает вопрос о реконструктивно-пластической операции и это остается одной из самых сложных проблем оперативной урологии. Общепризнанным вариантом решения этой сложной проблемы является замещение части или всего мочеточника сегментом тонкого кишечника, а конкретно – подвздошной кишки. Кроме этого для аутотрансплантации и восстановления проходимости мочеточника, особенно правого, при непротяженных сужениях любой локализации используется червеобразный отросток.

Материалы и методы: с 2010 года в урологическом отделении МАУ «ГКБ № 40» мы наблюдали 5 пациентов, которые нуждались в восстановлении ВМП с использованием сегмента тонкой кишки. У двоих мужчин (47 и 48 лет) в анамнезе в нашей клинике – полный отрыв правого и левого мочеточников во время трансуретральной эндоскопической операции по поводу МКБ. Одна женщина 38 лет с протяженной (от н/з до в/з) стриктурой левого мочеточника. В анамнезе в другой клинике после нескольких сеансов ДУВЛ камня в/з, неоднократных трансуретральных вмешательствах на мочеточника с его перфорацией, мочевым затеком, ЧПНС и как результат – «сухой» мочеточник и формирование протяженной стриктуры.

Одна женщина 25 лет с протяженной стриктурой на границе с/з и н/з правого мочеточника после гинекологической лапароскопической операции. И последняя пациентка, женщина 39 лет, с нейромышечной дисплазией левого мочеточника III ст. и компрометированной правой почкой (за 3 мес. до реконструктивной операции больной выполнена резекция правой почки по поводу интрапаренхиматозно располагающейся злокачественной опухоли среднего сегмента T1AN0M0). У трех больных с утратившими функцию мочеточниками (2 авульсии, 1 протяженная стриктура) с целью дренирования почки были с пункционными нефростомами.

Все операции выполнены при помощи лапароскопической хирургии. В двух случаях (мужчина и женщина) выполнено полностью лапароскопическое замещение всего мочеточника сегментом тонкой кишки, при операции справа кишечный сегмент располагался антиперистальтически, слева – изоперистальтически. В двух случаях (мужчина и женщина), учитывая морбидное ожирение III ст. и другую сопутствующую патологию, операции были лапароскопически дополненными, т.е. этап выделения сегмента кишки, межкишечный и кишечно-пузырный анастомоз выполнялись из минилапаротомного доступа, а этап анастомоза между сегментом кишки и лоханкой выполнялись лапароскопически. Замещены мочеточники слева, расположение кишечного сегмента – изоперистальтически. Во всех 4 случаях

межкишечный анастомоз сформирован аппаратным способом по методике «бок в бок», анастомоз между кишкой и мочевым пузырем – непрерывный ручной шов «конец в бок», анастомоз кишки и лоханки непрерывным ручным швом «конец в конец» У молодой женщины с протяженной стриктурой 6 см на границе с/з и н/з справа дефект мочеточника изоперистальтически замещен аппендиксом. Интрамуральный и юкставезикальный отделы мочеточника сохранены, анастомозы червеобразного отростка сверху и снизу «конец в конец» на внутреннем дренаже (стент). Все этапы операции выполнены лапароскопически.

Результаты: интра- и послеоперационных осложнений нет. Все анастомозы (межкишечные, кишечно-мочевые) состоятельны. Продолжительность операции: полное лапароскопическое замещение мочеточников 11 и 5 часов соответственно. Разница обусловлена тем, что первая операция выполнена в 2010 году, вторая в 2014 году и за 4 года мы многому научились. Лапароскопически дополненные операции длились 4,5-5 часов. Лапароскопическая пластика мочеточника аппендиксом – 3 часа. Кровопотеря минимально и во всех случаях не превышала 100-150 мл. Отдаленные результаты – хорошие. Все пациенты живы, все почки сохранены и функционируют. У двух женщин (с мегауретером и стриктурой н/з справа) почечная дисфункция на стороне поражения была исходно и обусловлена уретерогидронефрозом. Но именно у них до операции по данным нефросцинтиграфии был оценен вклад почки (40 и 35% соответственно) и выставлены показания к орган сохраняющему оперативному лечению.

Выводы: данные наблюдения свидетельствуют о том, что изолированная петля тонкой кишки является универсальным пластическим материалом, при помощи которого можно заместить любой дефект мочеточника. Результаты оперативного лечения этой, к счастью редкой патологии, позволяют говорить о в том, что данные операции можно и, при наличии соответствующего опыта, нужно выполнять при помощи лапароскопической хирургии. Данные факты еще раз подчеркивают все достоинства и преимущества малоинвазивных лапароскопических операций в лечении сложных урологических заболеваний.

СВЕДЕНИЯ О АВТОРАХ
Франк Михаил Александрович, д.м.н., заведующий отделением урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40».
Санжаров Андрей Евгеньевич, врач отделения урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40».
Мурзин Михаил Олегович, врач отделения урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40».
Паньшин Сергей Викторович, врач отделения урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40»
Сорочкин Дмитрий Александрович, врач отделения урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40»

Прохоренко Константин Анатольевич, врач отделения урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40»

УДК 616.62-007.253

© А.Е. Санжаров, М. А. Франк, С.В. Паньшин, М.О. Мурзин, Д. А. Сорочкин, К.А. Прохоренко, 2014

А.Е. САНЖАРОВ, М. А. ФРАНК, С.В. ПАНЬШИН, М.О. МУРЗИН, Д. А. СОРОЧКИН, К.А. ПРОХОРЕНКО

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПУЗЫРНО-ВЛАГАЛИЩНЫХ СВИЩЕЙ

МАУ «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург

Резюме. *в статье представлены результаты оперативного лечения сложной урологической патологии – пузырно-влагалищных свищей. Все операции выполнены при помощи лапароскопической хирургии. За 5 лет (с 2009 года) оперированы 10 женщин. Послеоперационных осложнений нет. Достигнуто полное выздоровление и реабилитация пациентов. Рецидивов заболевания нет. Лапароскопическая фистулопластика - метод выбора для оперативного лечения пузырно-влагалищных свищей.*

Ключевые слова: *пузырно-влагалищный свищ, лапароскопическая пластика свища*

A.E. SANZHAROV, M.A. FRANK, S.V. PANSHIN, M.O. MURZIN, D.A. SOROCHKIN, K.A. PROKHORENKO

LAPAROSCOPIC REPAIR OF VISICOVAGINAL FISTULA

City Clinical Hospital № 40, Ekaterinburg

Abstract. *This article presents the results of surgical treatment of complicated urinary tract pathology - vesicovaginal fistula. All operations were performed using the laparoscopic surgery. For 5 years (since 2009) operated 10 women. No postoperative complications. Achieved full recovery and rehabilitation of patients. No recurrence of the disease. Laparoscopic approach for fistula repair - the method of choice for surgical treatment of vesicovaginal fistula.*

Keywords: *vesicovaginal fistula, laparoscopic repair of vesicovaginal fistula.*

Введение. Пузырно-влагалищные свищи – одно из наиболее тяжелых заболеваний у женщин, приводящих не только к длительной утрате трудоспособности и социальной дезадаптации, но и вызывающих тяжелые моральные страдания, нарушение меструальной и детородной функции (О.Б. Лоран, 2001).

Несмотря на значительный прогресс современной медицины мочеполовые свищи различных локализаций даже на сегодняшний день являются серьёзной хирургической проблемой и имеют существенные социальные и психологические последствия для

женщины и ее семьи. Значительный успех достигнут в понимании этиологии, диагностики и лечения этих свищей, но противоречия в выборе наиболее «идеального» метода и сроков оперативного лечения все еще существуют.

В 1935 году при медицинском исследовании египетской мумии (женщины, жившей примерно в 2050 до н.э.), Derry DE. обнаружил большой пузырно-влагалищный свищ, причиной появления которого были вероятнее всего были осложнения при родах [1]. Формирование пузырно-влагалищных свищей в акушерской практике связанных с длительными родами остается основной медицинской проблемой во многих слаборазвитых странах с низким уровнем акушерской помощи [2]. Тем не менее, абдоминальная гистерэктомия остается наиболее частой причиной пузырно-влагалищной фистулы в развитых странах и происходит при 1 из 1800 гистерэктомий [3].

Для достижения максимального эффекта оперативного лечения

свища любой этиологии необходимо соблюдение основных требований, которые впервые были сформулированы Sims J. M. в США в 1852 году [4].

Данные рекомендации являются актуальными в современной реконструктивной хирургии мочеполовых свищей:

- иссечение всей рубцово-измененной ткани;
- препарирование тканей в зоне фистулы на достаточном

протяжении с целью сопоставить края раны без натяжения;

- закрытие дефектов мочевого пузыря и влагалища швами в различных

направлениях.

Хирургический доступ для закрытия пузырно-влагалищного свища может быть осуществлён трансвагинально, трансабдоминально или комбинированным методами. Частота успешных фистулопластик достигает 90%, при лучевых свищах – до 85%. «Золотым» правилом реконструктивной хирургии мочеполовых свищей является тот факт, что первая операция имеет наиболее высокие шансы на эффективную ликвидацию свища. Хирург, планирующий оперативное лечение, всегда должен чётко понимать и отдавать себе отчет в том, что повторная операция более обширна, травматична и трудна чем первая. Каждая повторная операция уменьшает вероятность положительного исхода на 15%.

При всех известных положительных моментах малоинвазивных видео эндохирургических операций лапароскопическая хирургия позволяет добиться результатов аналогичных трансабдоминальному доступу, предоставляет большую возможность избежать травматичности и морбидности открытой хирургии. Кроме этого, основным преимуществом данных операций, позволяющим выйти на более качественный уровень хирургии, является

оптическое увеличение зоны хирургического интереса, по сути – это микрохирургическая техника. Впервые именно о лапароскопической фистулопластике пузырно-влагалищного свища сообщил Nezhat CH в 1994 году [5].

Таблица 1

Сводные результаты лапароскопического лечения пузырно-влагалищных свищей

Indian J Urol. 2007 Apr-Jun; 23(2): 187–191.

Case reports of laparascopic vesicovaginal fistula repair

References	No. Pts	Mean operative time (mins)	Mean blood loss (CC)	Mean hospital stay (days)	Mean foley-catheter duration (days)
Nezhat *et al*[1]	1	85	100	1	10
Phipps[2]	2	160	Data NA	1	10
Von Theobald *et al*[3]	1	70	100	8	7
Miklos *et al*[4]	1	Data NA	Data NA	1	21
Nabi and Hemal[5]	1	190	Data NA	4	21
Ou *et al*[6]	2	Data NA	Data NA	2-12	14-20
Chibber *et al*[7]	8	220	Data NA	3	14-21
Wong *et al*[8]	2	381	< 100	2	21
Sotelo *et al*[9]	15	170	Data NA	3	10.4
Modi *et al*[10]	1	170	50 ml	2	14

REFERENCES

1. Nezhat CH, Nezhat F, Nezhat C, Rottenberg H. Laparoscopic repair of vesicovaginal fistula: A case report. Obstet Gynecol. 1994;83:899–901. [PubMed]
2. Phipps J. Laparoscopic repair of posthysterectomy vesicovaginal fistula. Two case reports. Gynecol Endosc. 1966;5:123.
3. von Theobald P, Hamel P, Febbraro W. Laparoscopic repair of a vesicovaginal fistula using an omental J flap. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105:1216–8. [PubMed]
4. Miklos JR, Sobolewski C, Lucente V. Laparoscopic management of recurrent vesicovaginal fistula. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1999;10:116–7. [PubMed]
5. Nabi G, Hemal AK. Laparoscopic repair of vesicovaginal fistula and right nephrectomy for nonfunctioning kidney in a single session. J Endourol. 2001;15:801–3. [PubMed]
6. Ou CS, Huang UC, Tusang M, Rowbotham R. Laparoscopic repair of vesicovaginal fistula. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2004;14:17–21. [PubMed]
7. Chibber PJ, Shah HN, Jain P. Laparoscopic O'Conor's repair for vesicovaginal and vesico-uterine fistulae. BJU Int. 2005;96:183–6. [PubMed]
8. Wong C, Lam PN, Lucente VR. Laparoscopic transabdominal transvesical vesicovaginal fistula repair. J Endourol. 2006;20:240–3. [PubMed]
9. Sotelo R, Mariano MB, Garcia-Segui A, Dubois R, Spaliviero M, Keklikian W, et al. Laparoscopic repair of vesicovaginal fistula. J Urol. 2005;173:1615–8. [PubMed]
10. Modi P, Goel R, Dodia S. Laparoscopic repair of vesicovaginal fistula. Urol Int. 2006;76:374–6. [PubMed]

Материалы и методы:

Лапароскопические реконструктивно-пластические операции при мочеполовых свищах в урологическом отделении МАУ «ГКБ № 40» выполняются с 2009 года. За отчетный период оперировано 12 женщин, выполнено 12 операций. Средний возраст пациентов - 43 года.

Две женщины с уретеро-влагалищным свищом справа и слева соответственно. Кроме наличия свища у больных сформировались стриктуры мочеточника и уретерогидронефрозом. В этих случаях выполнен лапароскопический

уретеровезикоанастомоз по антирефлюксной методике. Из них одна операция, вследствие выраженных и протяженных поствоспалительных изменений в стенке мочеточника и пересечением на уровне с/з и н/з, в сочетании с техникой «psoas hitch».

Десяти пациентам с пузырно-влагалищными свищами выполнена лапароскопическая фистулопластика. Этиология свищей: 7 – после гинекологических операций, 3 – лучевые свищи. В одном случае пластика была третьей операцией после двух предыдущих попыток закрытия свища влагалищным доступом. Сроки выполнения реконструкции: в случае послеоперационного свища – минимум 3 месяца после операции, лучевой свищ – не ранее 6 месяцев после лучевой терапии. 5 женщин жили с фистулой более 1 года из-за невозможности по разным причинам получить специализированную помощь.

Во всех случаях хирургический доступ – лапароскопической чрезбрюшинный. Перед операцией всем больным, кроме общеклинического обследования, обязательно выполнена МСКТ органов забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным констрастированием. Кроме цистоскопии и осмотра в зеркалах всем без исключения выполнена кольпоскопия при помощи эндоскопа (цистоскоп, лапароскоп). (Рис.1)

Данная методика очень важна и должна быть абсолютной обязательной диагностической процедурой перед операцией. Не всегда осмотр влагалища невооруженным глазом на фоне воспаления даёт полную картину о состоянии свища и окружающих тканей. В двух случаях, кроме камней в области свища, при помощи эндоскопа были выявлены и удалены лигатуры, скрытые за складками и грануляциями стенки влагалища. (Рис. 2) (Рис. 3)

Перед началом операции с целью визуализации и профилактики осложнений всем больным в свищ через мочевой пузырь во влагалище вводился интубатор (мочеточниковый катетер.) (Рис. 4) (Рис. 5) Кроме этого, при близком расположении устья мочеточника к краю свища всегда выполнялась его катетеризация – 3 случая. (Рис. 6) В 2 случаях учитывая постлучевую этиологию, размер более 1 см (1,5 и 2 см), низкую локализацию и вовлечение устьев в край свища мочеточники интубировались наружными дренажами-стентами. (Рис. 7) В 5 случаях предварительного дренирования мочеточников не требовалось.

Результаты:

Среднее время операции:165 минут. Величина кровопотери: до 100 мл. Страховой дренаж из полости малого таза убирается на 2 сутки. Уретральный дренаж удалялся в срок от 10 до 21 суток. Сроки дренирования мочевого пузыря при лучевых фистулах диаметром более 1 см - до 21 суток. Мочевой пузырь должен быть «сухим»: уретральный дренаж + наружные интубаторы. Мочеточниковый катетер убран через 2-3 суток. Наружные интубаторы-стенты удалялись на 19 сутки.

Важным условием успешного исхода реконструктивно-пластической операции считаем назначение терапии эстрогенами (местно и/или per os). Гормональная терапия обязательна у женщин с атрофическим вагинитом и у больных в постменопаузе.

Послеоперационных осложнений не отмечено. Все женщины избавлены от свищей, рецидивов заболевания нет.

Выводы. Лапароскопическая фистулопластика является хорошей альтернативой традиционным доступам, но требует значительного опыта выполнения лапароскопических операций, особенно в тазовой хирургии с интракорпоральной техникой наложения швов. Благодаря неоспоримым преимуществам лапароскопической хирургии и прекрасным результатам данные вмешательства могут быть рекомендованы как операции выбора в лечении мочеполовых свищей.

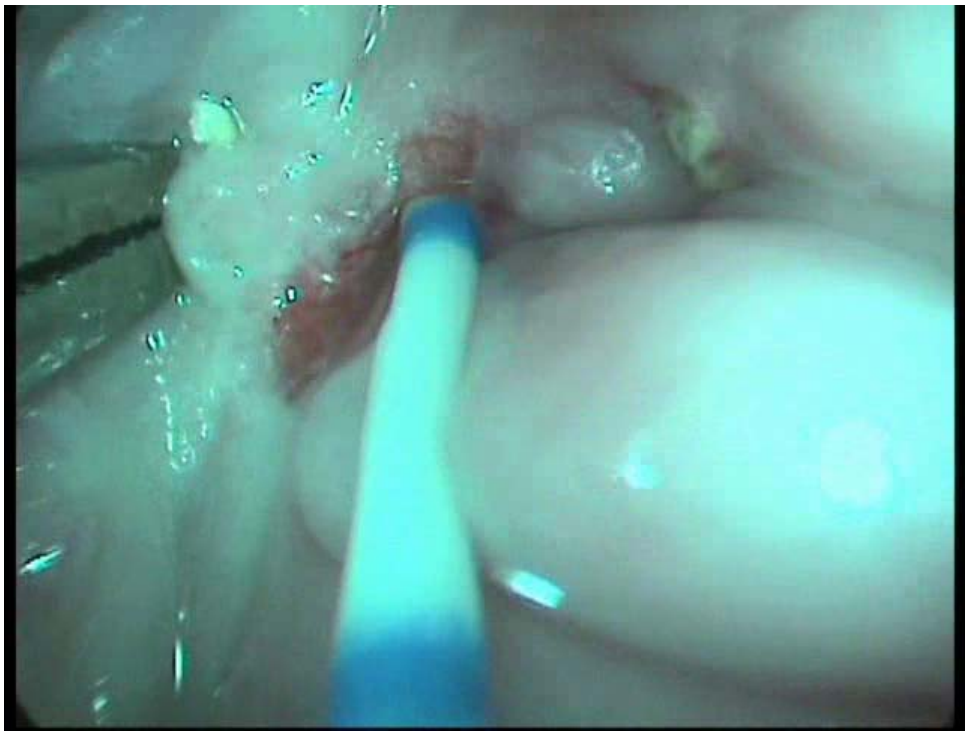

Рис.1 Кольпоскопия без ирригации при помощи лапароскопа:мочеточниковый катетер в свище

Рис.2 Кольпоскопия без ирригации при помощи лапароскопа: капроновая лигатура

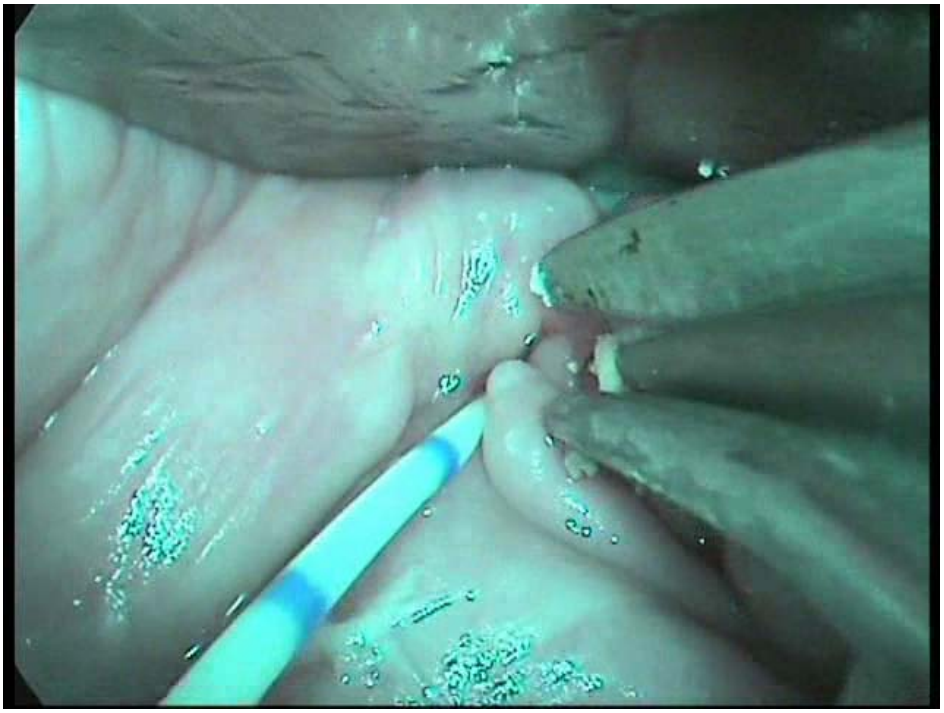

Рис.3 Под контролем лапароскопа лигатура захвачена зажимом, пересечена ножницами

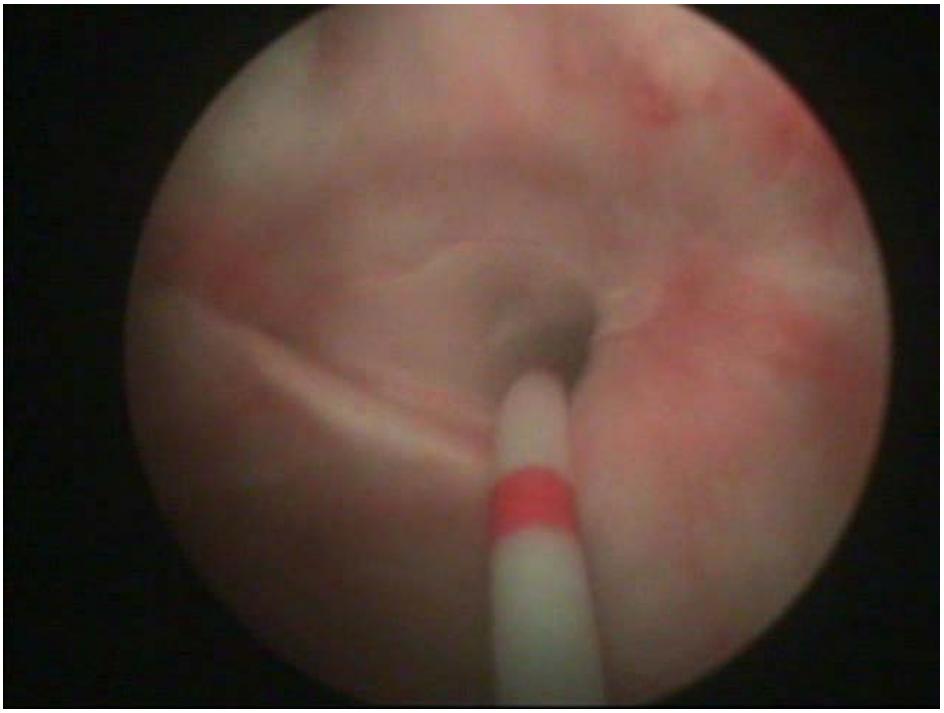

Рис. 4 Цистоскопия: мочеточниковый катетер в свище

Рис.5 Кольпоскопия цистоскопом в жидкости: катетер в свище

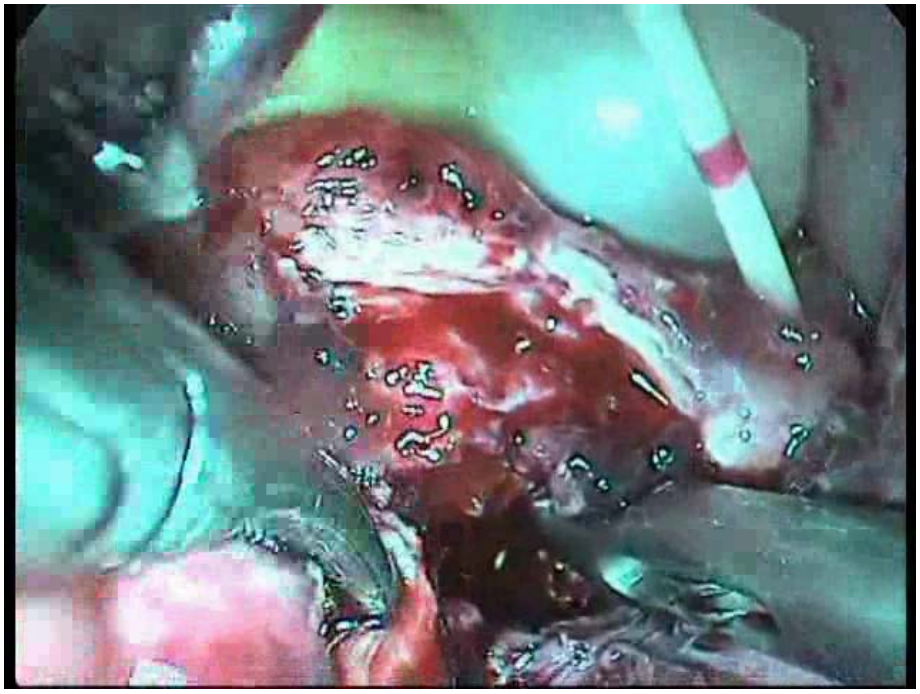

Рис.6 Мочеточниковый катетер в правом, расположенном близко к свищу, устье

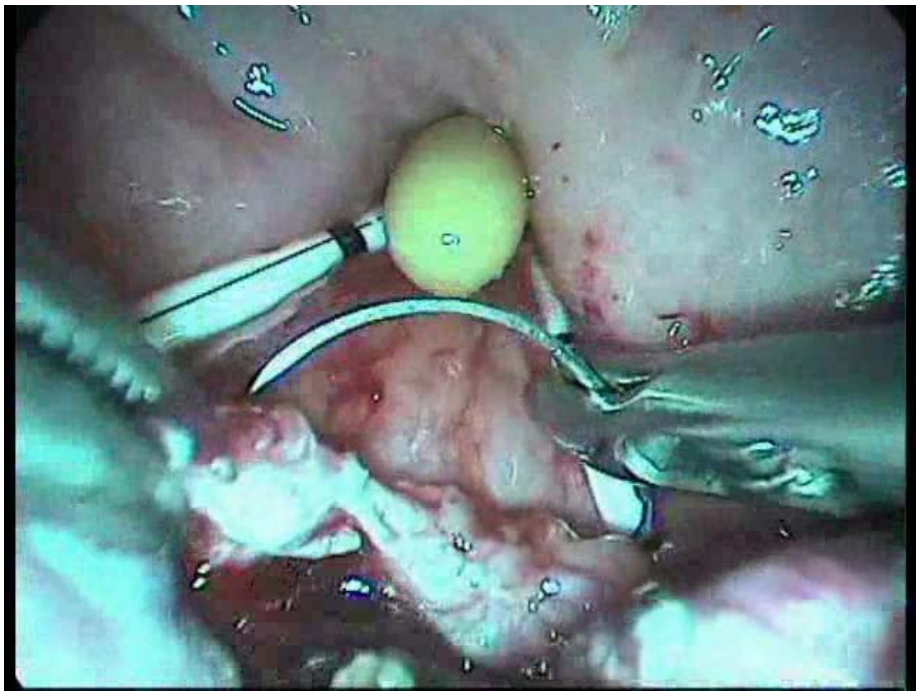

Рис.7 Наружные катетеры-стенты в устьях обоих мочеточников при большом и низком лучевом свище. Кончик катетера Фолея во внутреннем отверстии уретры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Derry DE. Note on five pelves of women in the eleventh dynasty in Egypt. J Obstet Gynecol Br Emp. 1935;42:490.
2. Hilton P, Ward A. Epidemiological and surgical aspects of urogenital fistulae: A review of 25 years' experience in southeast Nigeria. Int. Urogynecol. J Pelvic Floor Dysfunct. 1998;9:189–94.
3. Miller EA, Webster GD. Current management of vesicovaginal fistulae. Curr Opin Urol. 2001;11:417–21.
4. Sims JM. On the treatment of vesicovaginal fistula. Am J Med Sci. 1852;23:59-82.
5. Nezhat CH et al. Laparoscopic repair of vesicovaginal fistula: A case report. Obstet Gynaecol. 1994;83:899-901.

СВЕДЕНИЯ О АВТОРАХ
Франк Михаил Александрович, д.м.н., заведующий отделением урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40».
Санжаров Андрей Евгеньевич, врач отделения урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40».
Мурзин Михаил Олегович, врач отделения урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40».
Паньшин Сергей Викторович, врач отделения урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40»
Сорочкин Дмитрий Александрович, врач отделения урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40»
Прохоренко Константин Анатольевич, врач отделения урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40»

УДК 616.61-003.4

© М. А. Франк, А. Е. Санжаров, Ш. Ш. Шамуратов, Д. А. Сорочкин, 2014

М. А. ФРАНК, А. Е. САНЖАРОВ, Ш. Ш. ШАМУРАТОВ, Д. А. СОРОЧКИН

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ КИСТАХ ПОЧЕК ЧЕРЕЗ ОДИН ПОРТ

МАУ «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург

Резюме. *Представлен успешный опыт лечения 14 пациентов с кистами почек методом однопортовой лапароскопической хирургии.*

Ключевые слова: *кисты почек, лапароскопия*

M.A. FRANK, A.E. SANZHAROV, SH. SH. SHAMURATOV, D.A. SOROCHKIN

LAPAROSCOPIC SURGERY IS RENAL CYSTS VIA A SINGLE PORT

City Clinical Hospital № 40, Ekaterinburg

Abstract. *Presented a successful experience in the treatment of 14 patients with renal cysts using single-port laparoscopic surgery.*

Keywords: *renal cysts, laparoscopy*

Введение: простые кисты являются наиболее частым видом кистозного поражения почек и составляют около 3% урологических заболеваний. В 70% случаев простые кисты бессимптомны и лечения не требуют, но иногда могут сопровождаться болями характерной локализации, нарушением уродинамики в верхних мочевых путях, артериальной гипертензией, поддерживать течение хронического пиелонефрита и хронической почечной недостаточности. При симптоматических кистах почек используют различные методики оперативного лечения: открытое иссечение кисты почки, иссечение кисты почки из минидоступа, игнеопунктура под УЗ контролем со склеротерапией, лапароскопическое иссечение кисты почки, в том числе по методу SILS (Single Incision Laparoscopic Surgery) или «через один порт», робот-ассистируемые операции.

В современной урологии отдается предпочтение малоинвазивным лапароскопическим эндовидеохириргическим операциям. Лапароскопическая хирургия кист почек является высокоэффективным и малотравматичным способом радикального удаления свободной стенки кисты любой локализации. На сегодняшний день активно развиваются и внедряются методики однопортовой хирургии (такие как SILS, SPA, LESS и др.) и хирургия через естественные отверстия (NOTES, E-NOTES, NOTUS и др.)

Материалы и методы: в урологическом отделении МАУ «ГКБ № 40» г. Екатеринбурга с октября 2013 года по настоящее время мы используем метод SILS для

иссечение кист почек. За прошедший период оперировано 14 пациентов. Среди них – 11 (78,5%) женщин и 3 (21,5 %) мужчин, средний возраст составил 53 года (от 34 до 65 лет). Все пациенты поступили в плановом порядке с установленным на догоспитальном этапе диагнозом. Обязательным условием предоперационного обследования – выполнение мультспиральной КТ с внутривенным контрастированием. Возможность метода: точная локализация кист, исключение атипичных изменений. Все оперированные кисты – Bosniak I-II.

Результаты: всем пациентам была выполнено лапароскопическое однопортовое иссечение кист под эндотрахеальным наркозом. Доступ – трансумбиликальный. Используемые порты: SILS (Ковидиен, США) – 6 операций, Эндопорт («ППП», Россия) – 8 операций. 50 % случаев занимали кисты левой почки, 42,8 % - кисты правой и 7,2 % - кисты обеих почек. В 93 % случаев кисты располагались на передней поверхности почки. 35,5 % составляли кисты нижнего сегмента почки, 35,5 % - кисты среднего сегмента и 29 % - верхнего сегмента почки. В двух случаях удобная локализация кист позволила выполнить операцию на обеих почках. Средний объем кист составил 60 мл. Среднее время операции в период освоения методики не превышает 90 мин. Кровопотеря - минимальна. Время пребывания в стационаре после операции в среднем составляет 2 суток.

Выводы: при простых кистах передней поверхности нижнего, среднего и реже верхнего сегментов, особенно при двустороннем поражении, методом выбора является лапароскопическое иссечение по методике SILS. Методика однопортовой лапароскопической хирургии в лечении кист почек позволяет излечить больного, сократить потребность в анальгетиках и время пребывания в стационаре, добиться хорошего косметического эффекта.

СВЕДЕНИЯ О АВТОРАХ
Франк Михаил Александрович, д.м.н., заведующий отделением урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40».
Санжаров Андрей Евгеньевич, врач отделения урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40».
Сорочкин Дмитрий Александрович, врач отделения урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40»

УДК 616.613-003.7

© М.А. Франк, А.Е. Санжаров, М.О. Мурзин, К.А.Прохоренко, 2014

М.А. ФРАНК, А.Е. САНЖАРОВ, М.О. МУРЗИН, К.А. ПРОХОРЕНКО

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

МАУ «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург

Резюме. *Представлен успешный опыт лапарокопического лечения 31 пациента с мочекаменной болезнью.*

Ключевые слова: *мочекаменная болезнь, лапароскопия*

M.A. FRANK, A.E. SANZHAROV, M.O. MURZIN, K.A. PROHORENKO

LAPAROSCOPIC SURGERY IN THE TREATMENT OF UROLITHIASIS

City Clinical Hospital № 40, Ekaterinburg

Abstract. *Presented a successful experience of laparoscopic treatment of 31 patients with urolithiasis.*

Keywords: *urolithiasis, laparoscopy*

Введение: тактика лечения мочекаменной болезни претерпела существенные изменения с появлением дистанционной литотрипсии, чрескожной нефролитотомии, уретеролитотомии жестким или гибким уретероскопами [1]. Вопреки техническому прогрессу новые методики не всегда могут полностью заменить открытую хирургию - до сих пор встречаются ситуации, когда открытая хирургия более подходящий метод для лечения уролитиаза [2]. В подобных случаях открытая хирургия может быть полностью замещена лапароскопической [3].

Материал и методы: проведен ретроспективный анализ всех случаев лечения мочекаменной болезни в период с 2007 по 2014 г.г. В отделении урологии МАУ «ГКБ № 40» есть возможность выполнения ДУВЛ и всех возможных трансуретральных и чрескожных эндоскопических методик по удалению камней. За указанный период времени в исследование включены только 31 пациент, те случаи когда оперативное вмешательство по поводу уролитиаза выполнялось с использованием лапароскопической техники. В 23 (74%) случаях камень локализовался в мочеточнике, из них 16 – верхняя треть, 5 – средняя треть, 2 – нижняя треть мочеточника. В восьми наблюдениях (26%) камень локализовался в лоханке. Средний размер камня составил 13,5 мм., среднее время операции – 145 минут. Во всех случаях использовался трансперитонеальный доступ. После уретеролитотомии и пиелолитотомии раны мочеточника и лоханки всегда ушивались, биодеградируемой нитью,

узловыми и непрерывным швом соответственно. Внутреннее дренирование верхних мочевых путей double-J стентом было выполнено в 18 случаях, из них в 10 стент устанавливался через передне-боковую брюшную стенку с использованием одного из троакарных портов, либо через отдельный прокол посредством наружной части разобранной иглы Вериша, используемой как проводник для струны. В восьми случаях стент установливался ретроградно с использованием цистоскопа, у 13 пациентов дренирование не выполнялось. Из группы больных с не дренированными интраоперационно верхними мочевыводящими путями: в двух случаях на вторые сутки в послеоперационном периоде наблюдалось обильное подтекание мочи по страховому дренажу, что потребовало внутреннего дренирования ВМП. Еще в двух случаях из 13 в ближайшем послеоперационном периоде развился острый пиелонефрит - наружное дренирования почки (ЧПНС). Среднее количество нахождения страховых дренажей составило 3,5 дня. Уретральный катетер удалялся, в среднем, через 2 суток.

В 100 % случаях пациенты были полностью избавлены от конкрементов. В двух случаях использовалось сочетание лапароскопического доступа и эндоскопического метода. После предварительной пиелолитотомии через один из троакарных портов вводился жесткий уретероскоп, осматривалась ЧЛС почки, камень захватывался корзиной Дормиа, последний удалялся. В трех наблюдениях камень мигрировал из верхней трети мочеточника в лоханку, что требовало выполнения лапароскопической пиелолитотомии.

Результаты: на основе ретроспективного анализа 31 случая лечения мочекаменной болезни с использованием лапароскопической техники и литературных данных удалось выявить основные показания для использования лапароскопии:

1. крупный (≥10 мм) длительно стоящий конкремент в мочеточнике, который не удалось элиминировать с помощью эндоскопических методов и/или ДУВЛ - 23 случая (74%);

2. аномалия развития мочевыделительной системы - 2 (6,5%);

3. необходимость комбинированного вмешательства – 5 пациентов (16%). В 3 случаях выполнен уретеролиз верхней трети мочеточника и пиелолитотомия; в 1 случае - антевазальный пиело-пиелоанастомоз и пиелолитотомия; у 1 больного – резекция нижне-полюсного сегмента почки и части ЧЛС, в которой располагался коралловидный конкремент К3.

4. вторично-сморщенная контрлатеральная почка с потерей функции органа и локализацией камня в верхней трети мочеточника здоровой почки, выполнена уретеролитотомия – 1 случай (3,5%).

Выводы: полученные результаты лечения схожи с литературными данными [4,5]. С точки зрения доказательной медицины использование лапароскопической хирургии имеет IIa/B и IIIB уровни доказательности [6]. Лапароскопическая техника как вариант мини-инвазивной хирургии может быть использована для оперативного лечения по поводу уролитиаза. Безусловно, она не заменяет и не всегда является альтернативой эндоскопического и экстракорпорального удаления камня, однако, может быть одним из вариантов и методом выбора оперативного лечения МКБ [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Skolarikos A.A. Current status of ureteroscopic treatment for urolithiasis / A.A. Skolarikos, A.G. Papatsoris, I.C. Mitsogiannis [et al.] // Int J Urol. - 2009. - Vol. 16, № 9. - P. 713-717
2. Papatsoris A.G. Bladder lithiasis: from open surgery to lithotripsy / A.G. Papatsoris, I. Varkarakis, A. Dellis [et al.] // Urol Res. - 2006. - Vol. 34, № 3. - P. 163-167
3. Desai R.A. Role of laparoscopic stone surgery / R.A. Desai, D.G. Assimos // Urology. - 2008. - Vol. 71, № 4. - P. 578-580
4. Soares R.S. Retroperitoneoscopy for treatment of renal and ureteral stones / R.S. Soares, P. Romanelli, M.A. Sandoval // Int Braz J Urol. - 2005. - Vol. 31, № 2. - P. 111-116
5. Deger S. Laparoscopic anatrophic nephrolithotomy / S. Deger, M. Tuelimann, B. Schoenberger [et al.] // Scand J Urol Nephrol. - 2004. - Vol. 38, № 3. - P. 263-265
6. Skolarikos A. Laparoscopic urinary stone surgery: an updated evidence-based review / A. Skolarikos, A.G. Papatsoris, S. Albanis [et al.] // Urol Res. - 2010. - Vol. 38, № 5. - P. 337-344
7. Zhu H. Retrograde, antegrade, and laparoscopic approaches to the management of large upper ureteral stones after shockwave lithotripsy failure / H. Zhu, X. Ye, X. Xiao [et al.] // J Endourol. - 2014. - Vol. 38, № 5. - P. 337-344

СВЕДЕНИЯ О АВТОРАХ
Франк Михаил Александрович, д.м.н., заведующий отделением урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40».
Санжаров Андрей Евгеньевич, врач отделения урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40».
Мурзин Михаил Олегович, врач отделения урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40».
Прохоренко Константин Анатольевич, клинический ординатор отделения урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40», кафедра урологии УГМУ.

УДК 616.613-005.1

© М.А. Франк, А.Е. Санжаров, С.В. Паньшин, К.А. Прохоренко, В.И. Мирошниченко, 2014

М.А. ФРАНК[1], А.Е. САНЖАРОВ[1], С.В. ПАНЬШИН[1], К.А. ПРОХОРЕНКО[1], В.И. МИРОШНИЧЕНКО[2]

СПОНТАННЫЙ РАЗРЫВ ЛОХАНКИ ПОЧКИ

[1]МАУ «Городская клиническая больница № 40»,

[2]ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

Резюме. *В статье представлены наблюдения за четырьмя пациентами с редкой урологической патологией - спонтанными разрывами почек на фоне мочекаменной болезни. Для верификации диагноза всем пациентам была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). В связи с ранней диагностикой до начала гнойно-септических осложнений трём пациентам произведено дренирование почки (в 2 случаях – стентирование, в 1 – чрезкожная пункционная нефростомия). У 1 пациента с длительным анамнезом и выявленной в забрюшинном пространстве уриномой, осложнившейся гнойно-деструктивным процессом в почке и сепсисом, выполнена нефрэктомия.*

МСКТ обладает высокой степенью информативности, достоверности, специфичности и позволяет безошибочно поставить диагноз - спонтанный разрыв лоханки почки. Тактика ведения пациентов и объём оперативного пособия индивидуальны.

Ключевые слова: *мочекаменная болезнь, спонтанный разрыв почки, компьютерная томография.*

M.A. FRANK[1], A.E. SANZHAROV[1], S.V. PANSHIN[1], K.A. PROKHORENKO[1], V.I. MIROSHNICHENKO [2]

SPONTANEOUS RUPTURE OF RENAL PELVIS.

[1]City Clinical Hospital № 40,

[2]Ural State Medical University, Yekaterinburg

Abstract.*The article presents the observation of 4 patients with a rare urological disease - spontaneous renal pelvis rupture caused by urolithiasis. Multispiral computer tomography (MCT) was performed to all patients. Cause of early diagnostic, stents placed inside ureters (2 patients) and nephrostomy was performed to the third patient . One patient had the formation in the retroperitoneal space which was assumed by a septic process. He was held a nephrectomy.*

Multispiral CT is very informative, and very specific to kidney stone disease. With a help of MCT you can easily say whether our patient has spontaneous rupture of the renal pelvis or not . Clinical management and choosing surgical methods are extremely individual.

Keywords: *urolithiasis, spontaneous rupture of renal pelvis, CT.*

Введение.

Впервые в истории Wunderlich в 1856 описал спонтанный разрыв почки [1]. Механизм разрыва лоханки почки – это её перерастяжение из-за повышения внутрилоханочного давления вызванного обструкцией мочевыводящих путей [2,3].

Спонтанный разрыв лоханки редкое явление. Как правило, его развитие сопряжено с наличием у пациента мочекаменной болезни (МКБ) [4]. Также разрывы лоханки почки описаны у беременных с нарушениям уродинамики, туберкулезе почек, гидронефрозе, синдроме Кляйнфельтера, раке почки [5]. По некоторым данным спонтанный разрыв лоханки может способствовать возникновению канцероматозных явлений в почке (дисплазия эпителия лоханки после разрыва) [6].

Ранее диагноз спонтанный разрыв лоханки почки устанавливался на основании экскреторной урографии, информативность которой при МКБ не превышает 40% [7]. В настоящее время данный диагноз уже в первые часы болезни можно верифицировать при проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), что позволяет определить оптимальную тактику лечения и объём оперативного пособия пациенту [8].

Цель исследования: уточнение тактики обследования и лечения пациентов со спонтанным разрывом почечной лоханки.

Описание клинических случаев.

В отделении урологии МАУ ГКБ № 40 в 2012-2013 гг. нами наблюдалось четверо пациентов с диагнозом спонтанный разрыв лоханки почки. Все четверо пациентов - мужчины, средний возраст – 45 лет. Два случая – разрыв лоханки почки слева, два - справа. Все пациенты поступили в неотложном порядке. Больным при поступлении выполнена МСКТ брюшной полости и почек с внутривенным усилением ультравистом и в одном случае омнипаком. Во всех случаях пациенты прооперированы в неотложном порядке. Объём оперативного лечения определялся тяжестью состояния больного, наличием осложнений, выраженностью структурных изменений со стороны почки и сроками от начала заболевания.

Клинический пример 1. Пациент Ж.,41год поступил в августе 2012г. в отделение урологии с диагнозом: Спонтанный разрыв лоханки левой почки. МКБ. Камень левого мочеточника. Острый окклюзионный пиелонефрит слева. Пациент болен в течение 1 суток, отмечает острое начало с появлением болей в левой поясничной области по типу почечной колики. В анамнезе МКБ, однократно отмечал отхождение камня.

При поступлении жалобы на тупые боли в левой поясничной области, гипертермию до 38° С . Состояние средней степени тяжести. Кожа физиологической окраски, чистая. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, болезненный по левому флангу. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания положительный слева. Диурез сохранен, дизурии нет. Лабораторно имеется воспалительный синдром - L крови - 10,7*10/9л. В общем анализе мочи- эритроциты. Остальные показатели в пределах нормы. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) почек имеется дилатация лоханки левой почки до 20 мм, камни и дополнительные образования не определяются. Выполнена МСКТ, на которой выявлены нечёткость контуров лоханки левой почки с затёком контраста в паранефральную клетчатку до уровня нижнего полюса почки, неравномерная инфильтрация паранефральной клетчатки слева, в устье левого мочеточника конкремент 3 мм, камень левой почки - 6 мм (рис. 1).

Пациенту выполнено внутреннее дренирование левой почки катетером «стент» без технических сложностей. Проведена антибактериальная терапия (цефтриаксон 2,0 / 1раз в сутки) с эффектом. Уретральный дренаж удалён на 15-е сутки, пациент выписан домой в удовлетворительном состоянии. При повторной госпитализации через 3 недели выполнена контрольная МСКТ (рис. 2). Исследование проведено без внутривенного усиления в связи с развившейся непереносимостью к йод - контрастным препаратам. Камень мочеточника на фоне стента самостоятельно отошёл. Пациенту проведен сеанс дистанционной литотрипсии камня почки с отхождением фрагментов. Выполнена цистосткопия, стент удален . Пациент с выздоровлением выписан домой.

Клинический пример 2. Пациент П., 44 года поступил в отделение в январе 2013 года с диагнозом: Спонтанный разрыв лоханки правой почки. МКБ. Камень верхней трети правого мочеточника. Забрюшинная уринома. Уросепсис.

Пациент болен в течение 17 суток, когда отметил резкие боли в правой поясничной области, через 3 суток от начала заболевания появилась гипертермия с периодическими подъёмами до фебрильных цифр. За двое суток до госпитализации лихорадка достигала 41°С. Лечился жаропонижающими препаратами (аспирин, парацетамол) с временным эффектом, за медицинской помощью не обращался.

При поступлении состоянии тяжелое. Жалобы на слабость, тупые интенсивные боли в правых отделах живота, отсутствие стула в течение 3 суток, скудное отхождение газов.

При объективном осмотре кожа бледная, чистая. Дыхание везикулярное, учащенное. Гемодинамика со склонностью к гипотонии - АД 110/70мм. рт. ст. Обращает внимание пальпируемое в правой боковой, подреберной и подвздошной областях живота резко болезненное плотное образование больших размеров. Лабораторно зарегистрирован

воспалительный синдром - L крови 15*10/9л. В общем анализе мочи лейкоциты и эритроциты в большом количестве. По данным УЗИ брюшной полости и почек - левая почка без структурных изменений, в забрюшинном пространстве справа определяется жидкостное образование диаметром 134 мм, лоханка правой почки дилатирована до 30мм, в лоханке камень 12 мм. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. При обзорной рентгенографии брюшной полости выявлен пневматоз толстой кишки с горизонтальным уровнем в проекции правого изгиба. Для верификации диагноза выполнена МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным усилением. Выявлено, что выделительная функция левой почки не нарушена, справа в забрюшинном пространстве определяется образование 150*80мм неоднородной структуры, содержащее жидкостный компонент и газ, связанное с лоханкой правой почки, в которой имеется конкремент размером 10 мм, окклюзирующий лоханочно-мочеточниковый сегмент. В экскреторную фазу выделительная функция правой почки отсутствует. Образование нарушает пассаж кишечного содержимого из-за сдавления петель толстой кишки (рис. 3).

Учитывая наличие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), пациенту в экстренном порядке выполнена люмботомия, ревизия и дренирование забрюшинного пространства справа, нефрэктомия. При вскрытии фасции Герота опорожнилось до 350 мл зловонного гнойного отделяемого с газом, во время выделения почки определялись участки гнойного расплавления и некроза паренхимы почки, показано удаление органа. В течение четырех суток пациент наблюдался в реанимационном отделении, где проводилась комплексная интенсивная терапия. В раннем послеоперационном периоде был стул, явления кишечной непроходимости регрессировали. Выписан в удовлетворительном состоянии на тринадцатые сутки после операции, заживление раны вторичным натяжением.

Клинический пример 3. Пациент З., 63 лет поступил в отделение неотложной хирургии МАУ ГКБ № 40 в сентябре 2013 г. с подозрением на перекрут жирового подвеска толстой кишки. При поступлении жалобы на боли в левой половине живота и поясничной области давящего характера. Болен в течение 12 часов, когда отметил острые боли в левой поясничной области с иррадиацией в левую подвздошную область, тошноту. Через несколько часов боли уменьшились и локализовались в левых отделах живота. При объективном осмотре состояние удовлетворительное Кожа физиологической окраски. Живот мягкий, болезненный по левому флангу. Перитонеальных симптомов нет. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания положительный слева. Диурез достаточный, дизурических явлений нет. Гипертермии, ознобов не отмечал. При лабораторном исследовании показатели общих анализов крови и мочи в пределах нормы. По данным УЗИ

дилатации чашечно-лоханочной системы почек нет, камень правой почки 10 мм. Дополнительных образований не определяется. С диагностической целью пациенту выполнена МСКТ, на которой в верхнем бокале правой почки выявлен камень 7 мм, уродинамика не нарушена. Слева в перирениальной клетчатке определяется значительное количество жидкости, распространяющейся вниз до входа в малый таз. Камней в левой почке не выявлено. В проекции нижней трети левого мочеточника мелкий камень 3 мм. В экскреторную фазу определяется экстравазация контрастного вещества за пределы чашечно - лоханочной системы в паранефральную клетчатку слева, мочеточник не контрастируется (рис. 4).

В первые 10 часов заболевания пациент осмотрен урологом. Выставлен диагноз - спонтанный разрыв лоханки левой почки. МКБ. Камень нижней трети левого мочеточника. Камень правой почки. Пациент переведен в урологическое отделение. В неотложном порядке выполнено стентирование левого мочеточника, установлен уретральный дренаж. Послеоперационный период протекал без осложнений, боли полностью купированы, гипертермии не отмечалось. Уретральный дренаж удалён через 10суток, катетер – «стент» на 20 сутки. При проведении УЗИ контроля почек уродинамика не нарушена. Пациент выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Клинический пример 4. Пациент М., 41год поступил в отделение урологии в ноябре 2013г. с диагнозом: МКБ. Камень правого мочеточника. Почечная колика справа. Пациент болен в течение 5 часов, когда возникли острые внезапные боли в правой поясничной области, тошнота и рвота.

При поступлении состояние средней степени тяжести, выраженный болевой синдром, температура тела нормальная. Кожа физиологической окраски, чистая. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, болезненный по правому флангу. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания положительный справа. Диурез сохранен. Лабораторно: L крови - 10,3*10/9л, микрогематурия. Остальные показатели в пределах нормы. По данным УЗИ почек имеется дилатация лоханки правой почки до 27 мм, камни и дополнительные образования не определяются. Приступ почечной колики купирован наркотическим анальгетиком. В первые сутки госпитализации выполнена МСКТ, на которой определяется пиелоэктазия справа, обусловленная камнем тазового отдела мочеточника 5мм, а также парапельвикально прослеживается большое количество жидкостного содержимого с распространением вдоль фасции Герота и по правому флангу забрюшинно. При в/в контрастировании определяется затёк контрастного препарата забрюшинно через дефект

лоханки правой почки. Поставлен диагноз: Спонтанный разрыв лоханки правой почки. Камень нижней трети правого мочеточника.

Пациенту в неотложном порядке наложена чрезкожная пункционная нефростома Проведена антибактериальная (цефтриаксон 2,0 * 1раз в сутки) и инфузионная терапия с положительным эффектом. На шестые сутки после операции у пациента самостоятельно отошел камень 5мм, после чего нефростома перестала функционировать. Выполнена антеградная пиелоуретерография – парапельвикальных затеков контрастного препарата нет, пассаж контраста по мочеточнику не нарушен, он беспрепятственно поступает в мочевой пузырь. Нефростомический дренаж удален, свищ закрылся. Пациент с выздоровлением выписан домой.

Заключение.

Патогенетическим механизмом спонтанного разрыва почки у всех, анализируемых нами пациентов, явилась мочекаменная болезнь, камни мочеточника, а разрыву предшествовал приступ почечной колики. Необходимо отметить, что клиническая картина в раннем периоде не отражает тяжести структурных повреждений почки. Ультразвуковое исследование почек неинформативно в первые сутки заболевания. Наиболее чувствительным методом диагностики заболевания, позволяющим поставить верный диагноз с первых часов болезни является МСКТ. Хочется отметить что выявить спонтанный разрыв лоханки почки на ранней стадии по клиническим признакам невозможно, зачастую данный диагноз является случайной находкой при проведении МСКТ.

Пациентам с выявленным спонтанным разрывом почечной лоханки показано оперативное лечение в неотложном порядке. При спонтанном разрыве лоханки почки, неосложнённом забрюшинной флегмоной (уриномой) и септическим процессом мы проводили дренирование чашечно-лоханочной системы почки путем стентирования или наложения чрезкожной нефростомы. Данное лечение патогенетически обосновано, и показало свою эффективность – пациенты выписаны с выздоровлением, функция почки не нарушена.

При разрыве лоханки почки, осложненном забрюшинной уриномой, паранефритом и сепсисом показано открытое оперативное лечение - ревизия и дренирование забрюшинной клетчатки, дренирование почки, нефрэктомия при наличии гнойно-деструктивно процесса в почке.

Максимально раннее выявление заболевания и экстренное оперативное лечение позволяют избежать тяжелых осложнений и минимизировать объём выполняемой операции.

Рис. 1. Данные МСКТ пациента Ж. при поступлении. Затёк контраста из лоханки левой почки в забрюшинную клетчатку до нижнего полюса почки.

Рис.2. Данные МСКТ пациента Ж. через 3 недели после установления стента. Стент расположен правильно, чашечно-лоханочная система почек не расширена, затёки не определяются.

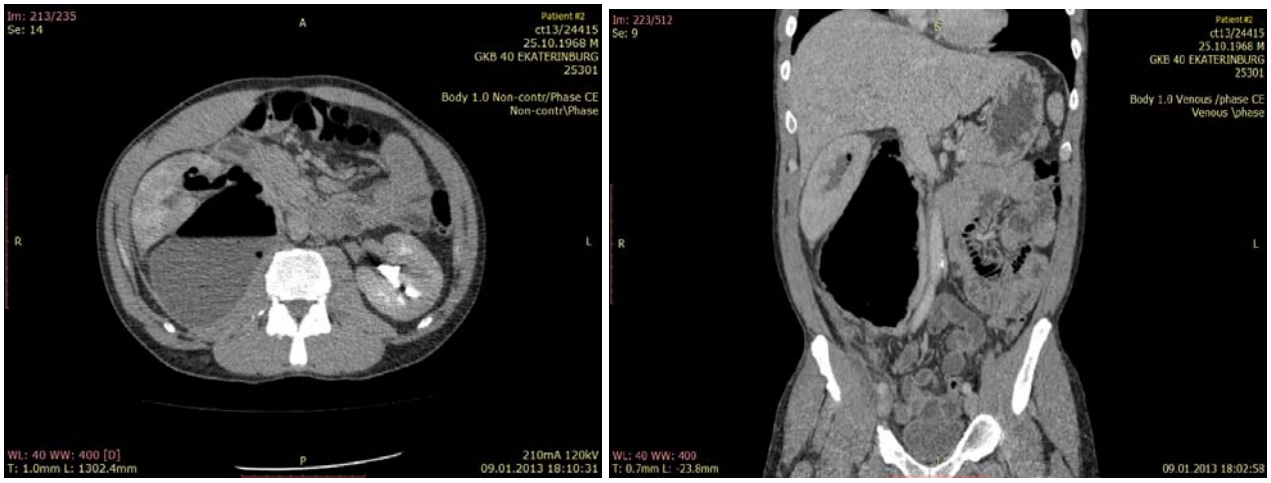

Рис. 3. Данные МСКТ пациента П. при поступлении. Неоднородное образование в забрюшинном пространстве справа, связанное с лоханкой правой почки.

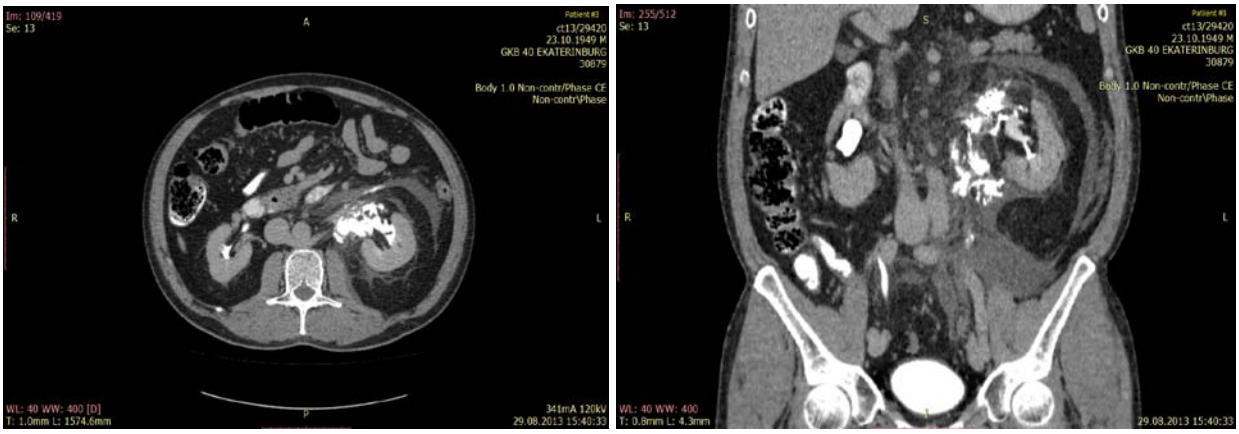

Рис. 4. Данные МСКТ пациента З. при поступлении. Экстравазация контрастного вещества за пределы чашечно - лоханочной системы в паранефральную клетчатку слева, мочеточник не контрастируется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mizuo T. Spontaneous rupture of the renal pelvis: a case report/ T. Mizuo, K. Hinyokika, A. Tanizawa// - 1988. – P. 23.
2. Ashebu S.D. Spontaneous rupture of the renal pelvis. /S.D. Ashebu, Y.H. Elshebiny, M.H. Dahniya// Australas Radiol. -2000. – V. 44. № 03– P. 125.
3. Chapman J.P. Significance of urinary extravasation during renal colic / J.P. Chapman, J.Gonzalez, A.C. Diokno// Australas Radiol. -2000. - V.45 - № 1– P.127.
4. Ozucelik D.N. Kidney rupture following extracorporeal shock wave lithotripsy/ D.N.Ozucelik, O.Karcioglu//.Acad Emerg Med. -1999. - № 6 - P. 664.
5. Aliabadi H.A. Spontaneous rupture of hydronephrotic renal pelvis with massive hemorrhage / H.A. Aliabadi., A.S. Cass, G.W. Ireland , J.K.Matsuura// Urology. -1985. - V 25. № 05– – P.17.
6. Valero Puerta J.A. Rupture of kidney pelvis in retroperitoneal fibrosis/ J.A. Valero Puerta, M. Medina Perez, I. Valpuesta Fernandez, M. Sánchez González// Arch Esp Urol. -1999..- V.52. -№ 09– P. 269.
7. Spontaneous peripelvic extravasation of urine as a cause of acute abdomen/ H.Paajanen, J. Kettunen, H. Tainio [et al.] // Scand J Urol Nephrol. -1993.- V. 27. № 12– - P. 333.
8. Франк М.А. Тактические особенности диагностики и лечения спонтанного разрыва почки./ М.А.Франк, М.Р. Гаитова, С.В. Присяжнюк, М.О. Мурзин// Медицинский Вестник Башкортостана. - 2013. – Т. 8, №2. - С.324-325.

Сведения об авторах
Франк Михаил Александрович, д.м.н., заведующий урологическим отделением МАУ «ГКБ №40», главный внештатный уролог Городского управления здравоохранения г. Екатеринбург
Санжаров Андрей Евгеньевич, врач-уролог урологического отделения МАУ «ГКБ №40»,
Паньшин Сергей Викторович, врач-уролог урологического отделения МАУ «ГКБ №40»,
Прохоренко К.А., клинический ординатор кафедры урологии УГМУ
Мирошниченко Василий Иванович, к.м.н., доцент кафедры урологии ГБОУ ВПО УГМУ, врач-уролог урологического отделения МАУ «ГКБ №40»

УДК 616.34-006.6

© М.А. Франк, С.М. Демидов, М.О. Мурзин, А.Е. Санжаров, 2014

М.А. ФРАНК, С.М. ДЕМИДОВ, М.О. МУРЗИН, А.Е. САНЖАРОВ

УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

МАУ «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург

Резюме: *авторами представлен обзор литературы посвященный возникновению осложнений со стороны мочевой и половой систем различного характера и степени тяжести у больных, страдающих колоректальным раком (КРР). Подобные проблемы могут наблюдаться в до, интра- и послеоперационных периодах хирургического лечения. Урологические осложнения КРР носят органический и функциональный характер. Довольно высокий уровень осложнений со стороны мочевой и половой систем обусловлены тесным анатомо-топографическим взаимоотношением органов малого таза, с одной стороны, и расширением показаний к радикальному хирургическому лечению, с другой.*

На основании анализа литературы выделены некоторые нерешённые вопросы: нет ясного понимания структуры осложнений со стороны мочевой системы у больных КРР; не определён объём специального урологического обследования больных, страдающих КРР; нет чёткого диагностического алгоритма для выявления нарушений функционирования мочевой системы; не установлены сроки наблюдения урологом больных, которые подверглись радикальному хирургическому лечению КРР для выявления и коррекции урологических осложнений в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: *урологические и хирургические осложнения, колоректальный рак.*

M.A. FRANK, S.M. DEMIDOV, M.O. MURZIN, A.E. SANZHAROV

UROLOGICAL COMPLICATIONS OF COLORECTAL CANCER (LITERATURE REVIEW)

City Clinical Hospital № 40, Ekaterinburg

Abstract. Authors present the review, which shows complications of different character and severity in urinary and genital systems in patients diagnosed with colorectal cancer. These problems could be observed in pre-operative, intra- and post-operative periods. Urological complications of colorectal cancer have different features, such as organic and functional. A quite high level of complications in urinary and genital systems is on one hand conditioned by surgical treatment and on the other hand by relative position of organs of pelvic.

Based on the results of our work we managed to outline some unsolved issues.

There is no obvious understanding of the structure of urological complications in patients with CRC; the volume of special diagnostic methods in patients with CRC has not been defined; there is not a fixed diagnostic scheme for detection of urological complications; the follow up period, in which a urologist observes patients after radical operative treatment in order to discover and correct urological complications, has not been determined.

Keywords: urological and surgical complications, colorectal cancer.

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и женщин и 3-е место в мире среди онкологических заболеваний по смертности среди обоих полов[1] .

Одной из наиболее важных проблем у больных, страдающих ККР, является высокий уровень урологических осложнений. Еще в 1988 году одним из основоположников российской урологии и гинекологии Д.В. Каном было отмечено, что самыми грозными осложнениями у больных злокачественными новообразованиями малого таза являются осложнения урологического профиля. Большая часть таких пациентов погибает не от злокачественной опухоли, а от осложнений со стороны мочевыделительной системы.

Между тем и в настоящее время частота урологических осложнений продолжает оставаться стабильно высокой, а качество жизни – низким.

Изменения мочевой системы у больных со злокачественными опухолями толстой кишки.

Стоит уделить внимание структуре самого КРР. Особенно впечатляет тот факт, что доля местно-распространенной формы КРР с вовлечением в опухолевый процесс соседних органов таза составляет 26 % - 35 %. Из них в 50% - 60% случаев страдают органы мочевой системы [2].

Органическая обструкция мочеточников является одним из наиболее тяжелых осложнений опухолей толстой кишки. Большинство больных при ее развитии погибает от хронической почечной недостаточности, а не от основного заболевания. Из – за нарушения пассажа мочи почечная паренхима претерпевает ряд структурно-функциональных изменений преимущественно тубулоинтерстициального типа. В результате определённого каскада химических реакций происходят изменения микроциркуляции крови, ведущие к ишемии в паренхиме почки и дальнейшему развитию склеротических процессов паренхимы почки. Методом выбора при подобных состояниях, позволяющим продлить жизнь таким больным, являются различные пути отведения мочи из почек [3].

Вследствие истинного врастания рака толстой кишки в стенку мочевого пузыря у больных может формироваться патологическое сообщение между толстой кишкой и мочевой системой. По данным ряда источников КРР занимает второе ранговое место в структуре причин формирования толстокишечно-мочепузырных свищей, что составляет от 9,7% – 27% всех случаев. Тем не менее, частота развития коловезикальных свищей у больных раком толстой кишки невысокая и составляет 0,5 – 0,6%. Чаще всего в формировании свищевого хода участвует сигмовидная кишка 81% случаев. Прямая кишка вовлекается в процесс в 11% случаев, участие остальных отделов толстой кишки составляет менее 5%. В свою очередь дно мочевого пузыря заинтересовано в 51%, а тело в 21% случаев [4].

Урологические осложнения во время операций на толстой кишке.

КРР без сомнения называют «хирургической болезнью» из-за того, что более 90% больных раком ободочной кишки и более 80% больных раком прямой кишки при первичном лечении подвергаются операции. Довольно высокий уровень осложнений со стороны мочевыделительной системы при раке толстой кишки составляют повреждения ятрогенного характер. Ятрогенные повреждения мочеточников при оперативном лечении рака толстой кишки встречаются примерно в 0,7 – 10% случаев [5]. Б.К. Комяков наблюдал [6] 167 пациентов с интраоперационной травмой мочевых путей, почти 10% из них перенесли оперативное вмешательство на толстой кишке. Повреждения верхней и средней трети мочеточников встречается в 2% и 7% случаев соответственно. Наиболее часто повреждается нижняя треть мочеточников, что составляет 91% всех случаев.

В зависимости от механизма нанесенной травмы S.E. Delacroix et al. предложили следующую классификацию повреждения мочеточников: [7]

1. Полное поперечное или частичное пересечение.
2. Лигирование мочеточника нитью или клипсой.
3. Деваскуляризация. Данный вид повреждения невозможно распознать интраоперационно, в отличие от пересечения и лигирования. Последствием деваскуляризации мочеточника в дальнейшем может стать формирование стриктуры и соответственно развитие обструкции.
4. Повреждение различными видами тепловой энергии, которая используется для выполнения гемостаза по ходу оперативного пособия или для диссекции тканей.

При операциях по поводу КРР мочевой пузырь травмируется примерно в 1 – 12%.

Его ятрогенные повреждения можно разделить на следующие виды:

1. Контузия, интрамуральная гематома или частичное, непроникающее повреждение.
2. Ранение экстраперитонеальной стенки мочевого пузыря менее 2 см.

3. Ранение экстраперитонеальной стенки мочевого пузыря более 2 см или интраперитонеальной менее 2 см .
4. Ранение интраперитонеальной стенки мочевого пузыря более 2 см.
5. Ранение интра- или экстраперитонеальных стенок мочевого пузыря с вовлечением тригональной зоны или шейки мочевого пузыря.

Повреждения мочеиспускательного канала составляют в среднем от 0,1 – 1% случаев. Чаще ятрогенное повреждение уретры встречается при экстирпации прямой кишки.

Послеоперационная дисфункция мочевого пузыря.

Дисфункция мочевого пузыря одно из самых частых нежелательных последствий после хирургического лечения рака толстой кишки. Уродинамические нарушения в послеоперционном периоде встречаются в 7 – 70% случаев [8]. Причиной развития нарушений мочеиспускания в послеоперационном периоде является повреждение нервных стволов, которые относятся к вегетативной нервной системе. В исследовании T. Junginger et al. было показано, что сохранение вегетативных нервных структур ассоциировано с более низким количеством функциональных расстройств нижних мочевых путей (4,5% против 38%) [9].

Развитие у пациентов в ближайшем послеоперационном периоде острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) остается достаточно значимой проблемой. Большинство ретроспективных исследований показывают, что ретенция мочи в послеоперационном периоде имеет транзиторный характер, хотя в ряде случаев, она может быть пролонгированной или вообще постоянной. ОЗМ в ближайшем послеоперационном периоде развивается в 2,5 % - 5,5 % случаев. У пациентов после радикальных операций по поводу рака прямой кишки ретенция мочи в нижних мочевых путях случается чаще 4.45% - 9.1%, чем у пациентов после радикальных операций по поводу рака ободочной кишки - 1.7% - 2,12%. При брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки наблюдается наибольший риск развития задержки мочеиспускания, достигая 16% всех случаев [10]. В исследовании C.R. Changchien et al. было продемонстрировано, что уровень локализации рака прямой кишки влияет на частоту развития ОЗМ в ближайшем послеоперационном периоде. Так, при локализации опухоли в верхней, средней и нижней третях прямой кишки ОЗМ развивается в 1.9%, 6.1% и 11.4% случаев соответственно [11].

Профилактикой данного состояния является дренирование мочевого пузыря в ближайшем послеоперационном периоде уретральным катетером в течение 48 -72 часов. Однако, в настоящий момент согласия в вопросе о длительности дренирования мочевого пузыря не существует. В рандомизированном исследовании S. Benoist et al. сравнивалась

длительность стояния уретрального дренажа в послеоперационном периоде. Авторы пришли к выводу, что длительность стояния мочевого катетера в течение 24 часов может быть рекомендована большинству пациентов, кроме тех, кому была выполнена резекция прямой кишки по поводу низкой опухоли. Этой группе больных авторы рекомендуют осуществлять дренирование в течение 5 суток [12]. Тем не менее, в 40% случаев после удаления уретрального катетера развивается острая задержка мочеиспускания.

K. Ameda et al. оценивали расстройства мочеиспускания в группе пациентов, которым была выполнена нервосберегающая проктэктомия, и в группе пациентов без сохранения нервных структур в ходе операции. Задержка мочеиспускания была отмечена почти в 38% случаев в группе , где нервные структуры не сохранились, против 16%, где соблюдалась нервосберегающая техника. Слабость струи в 60% против 22%, необходимость натуживаться в 51% против 18%, прерывистость мочеиспускания в 47% против 13%, терминальное подтекание в 44% против 15% случаев соответственно, ощущение неполного опорожнения пузыря отмечалось в 41% против 31% случаев. Были отмечены и подсчитаны симптомы, характерные для нарушения наполнения мочевого пузыря: учащенное мочеиспускание наблюдалось в 56% против 37%, ноктурия – 51% против 16%, ургентность мочеиспускания – 51% против 22%, ургентное недержание – 49% против 23% и стрессовая инконтиненция – 30% против 17% случаев [13].

Авторы делают вывод о том , что пациенты прошедшие радикальное оперативное лечение с сохранением нервных структур имели достоверно меньше расстройств мочеиспускания, особенно таких как ноктурия и слабость струи, в сравнении с группой пациентов, у которых не соблюдалась оперативная техника сохранения нервов.

Также было проведено сравнение вышеперечисленных признаков в группах мужчин и женщин. Было отмечено, что у мужчин чаще развиваются расстройства мочеиспускания после радикальной проктэктомии в сравнении с женщинами, в частности острая задержка мочеиспускания и ноктурия, однако симптомы гиперактивности детрузора чаще наблюдается у женщин [13].

Большую роль для минимизации функциональных расстройств играет объём оперативного вмешательства и техника используемая в ходе операции. D. Moszkowicz et al. указали «ключевые» точки или места залегания автономных нервных структур, повреждение которых влечет за собой различные функциональные нарушения, в том числе и сексуального характера [14].

В исследовании проведенном M.M. Lange et al. в течение 5 лет после тотальной мезоректумэктомии оценивались функциональные расстройства и устанавливались факторы

риска, влияющие на развитие дисфункции мочеиспускания. Авторы показывают, что предоперационная инконтиненция и женский пол являются независимыми факторами риска развития послеоперационной долгосрочной инконтиненции мочи. Наличие на дооперационном этапе симптомов нарушения опорожнения мочевого пузыря, периоперационная кровопотеря и повреждение автономных нервных структур есть независимые факторы риска стойкого нарушения опорожнения мочевого пузыря после радикального оперативного лечения рака прямой кишки [15]. P.P. Tekkis et al. в подобном исследовании изучали урогенитальные функциональные расстройства и факторы которые, способствуют их развитию у женщин. Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, неоадъювантная лучевая терапия, абдоминальный сепсис в послеоперационном периоде, возраст 65 лет и старше статистически достоверно ухудшали мочевыделительную и сексуальную функции у женщин [16]. C. Del Rio et al. наблюдали 45 пациентов, которые прошли радикальную проктэктомию в течение 36 месяцев. Через три месяца после оперативного вмешательства расстройства мочеиспускания сохранялись у 14 пациентов (31%).Через 12 месяцев дисфункция наблюдалась только у 22%, а через 36 месяцев наблюдения лишь у 6,67% были зафиксированы стойкие, необратимые функциональные расстройства. Авторы аргументируют свои результаты длительностью наблюдения за пациентами, отбором пациентов для исследования и симптоматическим лечением их в течение всего времени наблюдения [17].

Половые расстройства после операций на толстой кишке.

Расстройства сексуального характера также как и расстройства мочеиспускания являются довольно частым осложнением после хирургического лечения КРР. Уровень эректильной дисфункции после хирургического лечения колоректального рака выше, чем до оперативного вмешательства. Нарушение эякуляции так же превалировало в послеоперационном периоде. M.J. Traa et al. оценили половую функцию и качество сексуальной жизни пациентов с колоректальным ракам и их партнеров на дооперационном этапе. Авторы показали, что расстройства половой функции в послеоперационном периоде являются не только эффектом от лечения [18].

Расстройством сексульного характера у мужской части пациентов считается нарушение одной из четырех стадий ответного полового цикла, описанного W. Masters и V. Johnson в 1966 г.. В отечественной литературе используется понятие копулятивный цикл. Чаще всего расстройства копулятивного цикла проявляются в виде эректильной дисфункции 7 – 70%, либо расстройства эякуляции – от 9% до 60% случаев. Снижение или потеря

полового влечения (гиполибидемия, алибидемия), отсутствие сексуального удовлетворения (сексуальная ангедония) так же наблюдаются после хирургического вмешательства при КРР.

Инфекционные осложнения после операций на толстой кишке.

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является одним из самых частых осложнений у пациентов, которые прошли хирургическое лечение по поводу КРР. В США у пациентов, прошедших хирургическое лечение КРР, инфекция мочевыводящих путей является самой частой нозокомиальной инфекцией, и встречается в 2% - 4% случаев. В исследовании S.E. Regenbogen et al. сравнили группу пациентов, прошедших хирургическое лечение КРР, и группу пациентов, которые перенесли другие различные виды гастроинтестинальных хирургических вмешательств. В группе пациентов, подвергшихся хирургическому лечение опухолей толстого отдела кишечника, ИМП развивалась в два раза чаще, чем у пациентов перенесших другие виды гастроинтестинальных операций и в три раза чаще, чем у пациентов подвергшихся негастроинтестинальной хирургии. Дополнительно были выделены специфические факторы риска развития ИМП в послеоперационном периоде у больных, прошедших хирургическое лечение КРР, такими являются: возраст старше 75 лет, женский пол и вид хирургического вмешательства на толстом отделе кишки. В частности, ИМП чаще возникает после тотальной проктоколэктомии (4,6%) и брюшно-промежностной резекции (5,6%), чем после передней резекции прямой кишки (3,5%), тотальной колэктомии (3,5%) или резекции любого другого отдела толстой кишки (2,8%) [19].

В другом большом ретроспективном исследовании было проанализировано почти 10 000 пациентов после хирургического лечения рака толстой кишки. ИМП наблюдалась в 5,9 % случаев. Пациенты, страдающие раком ободочной кишки, имеют большую вероятность развития ИМП в послеоперационном периоде (6,18%), чем пациенты с раком ректосигмоидного отдела (5,38%) и прямой кишки (4,90%). Авторами были определены следующие факторы риска развития ИМП: возраст старше 60 лет, женский пол, гипоальбуминемия, водно-электролитные расстройства и ряд других. Дополнительным риском развития ИМП является длительный период пребывания в стационаре. В группе пациентов, где использовался лапароскопический доступ частота развития ИМП была меньше, чем в группе с открытым доступом [10].

Таким образом, на основании проведенного обзора литературы можно выделить ряд нерешенных проблем. Во первых, в настоящий момент нет четкой структуры развивающихся осложнений со стороны мочевой системы у больных страдающих КРР в зависимости от локализации опухоли. Во вторых, не определен объем специального урологического

обследования для больных КРР. Третье, не существует диагностического алгоритма для выявления нарушений функционирования мочевой системы. И наконец, не установлены сроки диспансеризации больных, прошедших радикальное хирургическое лечение КРР, урологом, с целью выявления и лечения урологических осложнений в отдаленном послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R. Cancer statistic, 2012 / R. Siegal, D. Naishadham, A. Jemal // CA Cancer J. Clin. – 2012. – V. 62, №. 1. – P. 10-29
2. Лихтер М.С. Лечение больных местнораспространенным колоректальным раком с поражением органов мочевой системы с точки зрения уролога / М.С. Лихтер // Урология. – 2012. – №2. – С.52-67.
3. Jurczok A. Subcutaneous nephrovesical and nephrocutaneous bypass / H. Loertzer, S. Wagner, P. Fornara [et.al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2005. – V. 59, №. 3. – P. 144-148.
4. Lynn E.T. Management and outcomes of colovesical fistula repair / E.T. Lynn, N.E. Ranasinghe, K.B. Dallas [et. al.] // Am. Surg. – 2012. – V. 78, №. 5. – P. 514-518.
5. A randomized controlled trial comparing simultaneous intra-operative vs sequential prophylactic ureteric catheter insertion in re-operative and complicated colorectal surgery / N. Pokala, C.P. Delaney, R.P. Kiran [et al.] // Int. J. Colorectal Dis. – 2007. – V. 22, №. 6. – P. 683-687.
6. Комяков Б.К. Оперативное лечение ятрогенных повреждений мочевыводящих путей и их осложнений / Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, Л.М. Родыгин // Урология. – 2007. - №3. – С. 7-11
7. Delacroix S.E. Jr. Urinary tract injures: recognition and management / S.E. Jr. Delacroix, J.C. Winters // Clin. Colon Rectal Surg. – 2010. – V. 23, №. 2. – P. 104-112.
8. Vironen JH. Impact of functional results on quality of life after rectal cancer surgery / JH. Vironen, M. Kairaluoma, AM. Aalto [et. al.] // Dis. Colon Rectum – 2006. – V. 49, №. 5. – P. 568-578.
9. Junginger T. Influence of identification and preservation of pelvic autonomic nerves in rectal cancer surgery on bladder dysfunction after total mesorectal excision / T. Junginger, W. Kneist, A. Heintz // Dis Colon Rectum – 2003. – V. 46, №. 5. – P. 621-628.
10. Kang C.Y. Risk factor for postoperative urinary tract infection and urinary retention in patients undergoing surgery for colorectal cancer / C.Y. Kang, O.O. Chaudhry, W.J. Halabi [et.al.] // Am. Surg. – 2012. – V. 78, №. 10. – P. 1100-1104
11. Changchien C.R. Postoperative urinary retention after primary colorectal cancer resection

via laparotomy: a prospective study of 2,355 consecutive patient / C.R. Changchien, C.Y. Yeh, S.T.Huang [et.al.] // Dis. Colon Rectum – 2007. – V. 50, №. 10. – P. 1688-1696.

12. Benoist S. Optimal duration of urinary drainage after rectal resection: a randomized controlled trial / S. Benoist, Y. Panis, C. Denet [et.al.] // Surgery – 1999. – V. 125, №. 2. – P. 135-141.
13. Ameda K. The long-term voiding function and sexual function after pelvic nerve-sparing radical surgery for rectal cancer / K. Ameda, H. Kakizaki, T. Koyanagi [et.al.] // Int. J Urol. – 2005. – V. 12, №. 3. – P. 256-263.
14. Moszkowicz D. Where does pelvic nerve injury occur during rectal surgery for cancer / D. Moszkowicz, B. Alsaid, T. Bessede [et.al.] // Colorectal Dis. – 2011. – V. 13, №. 12. – P. 1326-1334.
15. Lange M.M. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery / M.M. Large, C.P. Maas, C.F. Marijnen [et.al.] // Br. J. Surg. – 2008. – V. 95, №. 8. – P. 1020-1028.
16. Tekkis P.P. Measuring sexual and urinary outcomes in women after rectal cancer excision / P.P. Tekkis, J.A. Cornish, F.H. Remzi [et.al.] // Dis. Colon Rectum – 2009. – V. 52, №. 1. – P. 46-54.
17. Del Rio C. Long-term urinary dysfunction after rectal surgery / C. Del Rio, R. Sanches-Santos, V. Oreja // Colorectal Dis. – 2004. – V. 6, №. 3. – P. 198-202.
18. Traa M.J. The preoperative sexual functioning and quality of sexual life in colorectal cancer: a study among patients and their partners / M.J. Traa, J. De Vries, J.A. Roukema [et.al.] // J. Sex. Med. – 2012. – V. 9, №. 12. – P. 3247-3254.
19. Regenbogen S.E. Urinary tract infection after colon and rectal resections: more common than predicted by risk-adjustment models / S.E. Regenbogen, T.E. Read, P.L. Roberts [et.al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2011. – V. 213, №. 6. – P. 784-792.

СВЕДЕНИЯ О АВТОРАХ
Франк Михаил Александрович, д.м.н., заведующий отделением урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40».
Демидов Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», заведующий отделением онкомаммологии МАУ «ГКБ № 40»
Санжаров Андрей Евгеньевич, врач отделения урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40».
Мурзин Михаил Олегович, врач отделения урологии МАУ «Городская клиническая больница № 40».

СВЕДЕНИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала руководствуется положениями "Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы".

Статья должна быть представлена в редакцию (на адрес электронной почты: vestnikbgmu@gmail.com) в электронном виде в документе winword любой версии.

Оригинальные статьи должны быть построены по традиционному принципу для мировой научной периодики и структурированы по плану: актуальность, цель работы, материалы и методы, результаты и обсуждение, завершаться выводами.

Титульная страница должна содержать: УДК статьи, инициалы и фамилию автора (авторов), название статьи. Название организации представившей статью для публикации на русском и английском языках. Дополнительно отдельно необходимо представить фамилию, имя, отчество (полностью) авторов, с указанием должности, ученой степени, звания, места работы и адреса организации. Обязательно необходимо указать автора (фамилия, имя, отчество) ответственного за контакты с редакцией, его телефон и адрес электронной почты.

Краткое резюме на русском языке отражающее основную цель исследования и его результат, ключевые слова (не более пяти)

На английском языке: название статьи, инициалы и фамилии авторов, название организации, резюме и ключевые слова.

Текст статьи, напечатанным шрифтом Times New Roman, 12 кеглем, через 1,5 интервала, поля 2,0 без переноса. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, рисунки, литературу и аннотацию до 15 страниц формата А4. Все страницы должны быть пронумерованы.

Текст статьи, все приведенные цитаты должны быть автором тщательно выверены, проверены по первоисточникам. Цитируемая литература приводится в конце статьи на отдельном листе. Список литературы печатается в алфавитном порядке, сначала - русские, затем зарубежные авторы, согласно ГОСТ Р 7.0.5-2008. В тексте ссылки даются в квадратных скобках (если ссылка на несколько источников - то через запятую без пробелов) в соответствии с номером в списке литературы.

Следует использовать только общепринятые сокращения. Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровать при первом упоминании его в тексте. Не требуется расшифровки стандартных единиц измерения и символов.

Таблицы должны иметь порядковый номер расположенный в правом верхнем углу, название таблицы. Рекомендуется представлять наглядные, компактные таблицы. Все числа в таблицах должны быть выверены и соответствовать числам в статье.

При использовании результатов статистического анализа данных обязательным условием является указанием использованного программного пакета и его версии, названий статистических методов, приведение описательных методов статистики и точных уровней значимости при проверке статистических гипотез. Для основных результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

Единицы измерения физических величин должны представляться в единицах Международной метрической системы единиц- СИ.

Рисунки и диаграммы должны представляться отдельными графическими файлами в форматах bmp, jpg, tiff с указанием названия рисунка/диаграммы, его порядковым номером с разрешением не менее 300 dpi. В статье необходимо указывать место положения рисунка/диаграммы.

Все статьи, поступающие в редакцию проходят многоступенчатое рецензирование, замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации статьи.

Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин. Очередность публикаций устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

Редакция оставляет за собой право сокращать, редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменения названия статей, терминов и определений. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

Публикация статей в журнале бесплатная.

Направление в редакцию статей, которые уже посланы в другие журналы или напечатаны в них, не допускается.

Номера выходят по мере накопления статей, планируемая частота выхода - 6 номеров в год.