

КЛИНИЧНА УРОЛОГИЯ



**Clinical
Urology**

ISSN: 2738-778X
clinicalurology.com

ТОМ 3 • № 3 • 2023
vol 3 • № 3 • 2023



UROLOGY AND ANDROLOGY FOUNDATION



Sun Wave Pharma
Making Tomorrow Healthier



СИНЕРГИЯТА, КОЯТО ТЕ ОСВОБОЖДАВА ОТ ВЪЗПАЛЕНИЕТО

- Спомога за поддържане здравето на тазовите органи и простатата. Съдържа кверцетин, Graminex и екстракти от куркума и Boswellia serrata.
- 1 капсула 2 пъти на ден

Този продукт е хранителна добавка.
Моля прочетете информацията в листовката и на опаковката.
WWW.SUNWAVEPHARMA.COM

КЛИНИЧНА УРОЛОГИЯ



CLINICAL UROLOGY

Главен редактор: Проф. Боян Атанасов
Editor in chief: Prof. Boyan Atanasov

Зам. главени редактори: Проф. Николай Колев, Доц. Владислав Дунев, Доц. Пенчо Генов
Deputy Editor in chief: Prof. Nikolay Kolev, Assoc. Prof. Vladislav Dunev, Assoc. Prof. Pencho Genov

Научен секретар: Д-р Румяна Лъскова
Scientific Secretary: Dr. Romyana Lyoskova

Редакционна колегия:
Editorial board:

Акад. Чавдар Славов / Acad. Chavdar Slavov
Проф. Деян Анакиевски / Prof. Deyan Anakievski
Проф. Димитър Младенов / Prof. Dimitar Mladenov
Проф. Димитър Шишков / Prof. Dimitar Shishkov
Проф. Иван Дечев / Prof. Ivan Dechev
Проф. Илия Салтиров / Prof. Iliya Saltirov
Проф. Калоян Давидов / Prof. Kaloyan Davidov
Проф. Красимир Янев / Prof. Krasimir Yanev
Проф. Красимир Нейков / Prof. Krasimir Neykov
Проф. Марин Георгиев / Prof. Marin Georgiev
Проф. Ненчо Смилов / Prof. Nencho Smilov
Проф. Петър Панчев / Prof. Petyr Panchov
Проф. Светослав Николов / Prof. Svetoslav Nikolov
Проф. Тошо Ганев / Prof. Toshov Ganev
Доц. Васил Василев / Assoc. Prof. Vasil Vasilev
Доц. Борис Младенов / Assoc. Prof. Boris Mladenov
Доц. Емил Доросиев / Assoc. Prof. Emil Dorosiev
Доц. Кремена Петкова / Assoc. Prof. Kremena Petkova
Доц. Николай Евтимов / Assoc. Prof. Nikolay Evtimov
Доц. Николай Халачев / Assoc. Prof. Nikolay Halachev
Доц. Петър Антонов / Assoc. Prof. Petar Antonov
Доц. Пламен Димитров / Assoc. Prof. Plamen Dimitrov
Доц. Страти Стратев / Assoc. Prof. Strati Stratev
Доц. Цветин Генадиев / Assoc. Prof. Tsvetin Genadiev
Д-р Александър Ванов / Dr. Aleksandar Vanov
Д-р Владислав Младенов / Dr. Vladislav Mladenov
Д-р Георги Георгиев / Dr. Georgi Georgiev
Д-р Жан Читалов / Dr. Zhan Chitalov
Д-р Житиан Атанасов / Dr. Zhitian Atanasov
Д-р Иван Велев / Dr. Ivan Velev
Д-р Иван Вълканов / Dr. Ivan Valkanov
Д-р Илия Калчев / Dr. Iliya Kalchev
Д-р Михаил Абаджиев / Dr. Mihail Abadzhiev
Д-р Николай Николов / Dr. Nikolay Nikolov
Д-р Стоян Пеев / Dr. Stoyan Peev

СЪДЪРЖАНИЕ

СТАТИИ *стр.*

Продължителната имобилизация като рисков фактор за бъбречнокаменна болест в детска възраст
Калина Ивелинова¹, Иван Велев², Пенчо Генев³..... 3

Диагностика, лечение и проследяване на карцинома на бъбрека според ръководствата на Европейската асоциация по урология, Европейската асоциация по медицинска онкология и Американската асоциация по урология
Б. Атанасов¹, В. Дунев¹, А. Ванов¹, Ж. Атанасов¹, Н. Николов¹, Р. Лъскова¹, А. Партенов¹, А. Анатолиев¹, С. Величков¹, Н. Стефанова³, Р. Савова³, И. Николов³, Н. Колев² 6

Фитотерапия за лечение на хроничен простатит/синдром на хронична тазова болка – част II. Приложение на поленови екстракти
Б. Атанасов, А. Ванов, Ж. Атанасов, Н. Николов, Р. Лъскова, А. Партенов, А. Анатолиев, С. Величков, Б. Пенев, В. Дунев..... 13

Мултимодален алгоритъм на поведение при пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур
С. Величков..... 19

Обструктивни уропатии на горни пикочни пътища - вродени и придобити
А. Ванов, Б. Атанасов, Ж. Атанасов, Н. Николов, Р. Лъскова, А. Партенов, А. Анатолиев, С. Величков, Б. Пенев, В. Дунев..... 26

CONTENTS

ARTICLES *page*

Prolonged immobilization as a risk factor for kidney stone disease in childhood
Kalina Ivelinova¹, Ivan Velev², Pencho Genov³..... 3

Diagnosis, treatment and follow-up of carcinoma of the kidney according to the guidelines of the European Association of Urology, the European Association of Medical Oncology and the American Urological Association
B. Atanasov¹, V. Dunev¹, A. Vanov¹, Zh. Atanasov¹, N. Nikolov¹, R. Lyoskova¹, A. Partenov¹, A. Anatoliev¹, S. Velichkov¹, N. Stefanova³, R. Savova³, I. Nikolov³, N. Kolev²..... 6

Phytotherapy for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrom – part II. Application of pollen extracts
B. Atanasov, A. Vanov, Zh. Atanasov, N. Nikolov, R. Lyoskova, A. Partenov, A. Anatoliev, S. Velichkov, B. Penev, V. Dunev..... 13

A multimodal behavior algorithm for patients with superficial bladder carcinoma
S. Velichkov 19

Obstructive uropathy of the upper urinary tract - congenital and acquired
A. Vanov, B. Atanasov, Zh. Atanasov, N. Nikolov, R. Lyoskova, A. Partenov, A. Anatoliev, S. Velichkov, B. Penev, V. Dunev..... 26

ПРОДЪЛЖИТЕЛНАТА ИММОБИЛИЗАЦИЯ КАТО РИСКОВ ФАКТОР ЗА БЪБРЕЧНОКАМЕННА БОЛЕСТ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Калина Ивелинова¹, Иван Велев², Пенчо Генов³

Отделение Педиатрия, УМБАЛ „Канев“ АД-Русе¹

Клиника по Урология, УМБАЛ „Софиямед“, София²

Отделение по Урология, УМБАЛ „Канев“ АД-Русе³

PROLONGED IMMOBILIZATION AS A RISK FACTOR FOR KIDNEY STONE DISEASE IN CHILDHOOD

Kalina Ivelinova¹, Ivan Veleev², Pencho Genov³

Department of Pediatrics UMHAT “Kanev” AD, Ruse¹

Urology Clinic, UMHAT “Sofamed”, Sofia²

Department of Urology, UMHAT “Kanev” AD, Ruse³

РЕЗЮМЕ

Бъбречнокаменната болест е заболяване, при което се образуват конкременти /камъни/ в бъбреците и пикочните пътища. В опит да се изясни етиологията на заболяването, се проучват различни фактори – ендогенни и екзогенни, които влияят върху изявата му. Проведено е ретроспективно проучване на пациенти, лекувани в отделение Педиатрия на УМБАЛ „Канев“ АД, гр. Русе за десетгодишен период. Броят на децата с бъбречнокаменна болест е 241. 7 от тях са били с продължителна имобилизация, което представлява 2,8% от всички пациенти с тази диагноза. При клиничен случай, свързан с необходимост от дълготраен постелен режим, е препоръчително да се познават рисковете и да се провежда съответната профилактика, включваща адекватна хидратация, ограничаване на натриевия хлорид/ готварска сол/ в диетата, рестрикция на белтъчините от животински произход, балансиран прием на витамини и минерални добавки, достатъчно количество фибри.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: БКБ, продължителна имобилизация, детска възраст

ABSTRACT

Kidney stone disease is a disease in which concretions/stones/are formed in the kidneys and urinary tract. In an attempt to clarify the etiology of the disease, various factors are studied - endogenous and exogenous, which influence its manifestation. A retrospective study was conducted of patients treated in the Department of Pediatrics of the "Kanev" AD Medical Center, Ruse, over a ten-year period. The number of children with kidney stone disease was 241. 7 of them had long-term immobilization, which represents 2.8% of all patients with this diagnosis. In a clinical case related to the need for long-term bed rest, it is recommended to know the risks and carry out the relevant prophylaxis, including adequate hydration, restriction of sodium chloride/ table salt/ in the diet, restriction of proteins of animal origin, balanced intake of vitamins and mineral supplements, sufficient amount of fiber.

KEY WORDS: Stone disease, prolonged immobilization, kids age.

Бъбречнокаменната болест е заболяване, при което се образуват конкременти/ камъни/ в бъбреците и пикочните пътища. Познато е от древността, като се споменава още в трудовете на Хипократ и в древноиндийски източници. Честотата на заболяването не може да се определи точно, поради многообразните географски, етнически, расови и социални характеристики, които влияят върху неговата презентацията. Честотата му варира от 2 - 10% в индустриалните държави до 15 – 25% в някои страни от Близкия изток и Югоизточна Азия. До преди няколко десетилетия се е смятало, че при деца състоянието е много рядко срещано и може да се диагностицира по – скоро като изключение. В последните години много автори отчитат повишаване на честотата му сред педиатричната

популация и насочват изследванията си към етиологията и предразполагащите фактори за изявата му. Липсва точна статистика за честотата на бъбречнокаменната болест при деца у нас, но се счита приблизително, че около 2% от всички пациенти са под 18г. В опит да се изясни етиологията на заболяването, се проучват различни фактори – ендогенни и екзогенни, които влияят върху изявата му.

Ендогенните причини – фамилна обремененост, вродени аномалии, метаболитни и хормонални нарушения, са част от рисковите фактори за нефролитиаза.

Външни / екзогенни/ въздействия могат да потенцират налична предиспозиция и да доведат до клинични прояви на бъбречнокаменна болест. Към външните условия се причисляват природните дадености, особености на бита, хранителни навици, прием на течности, двигателен режим, инфекции. Влиянието на двигателния режим е обект на редица изследвания, като се посочва, че имобилизацията е елемент от комплекса предразполагащи фактори за нефролитиаза. Продължителното обездвижване, дължащо се на подлежащо вродено или придобито хронично заболяване или травма, може да провокира прояви на заболяването, особено при съчетание с определен метаболитен терен.

Проведено е ретроспективно проучване на пациенти, лекувани в отделение Педиатрия на УМБАЛ” Канев” АД, гр. Русе за десетгодишен период. Броят на децата с бъбречнокаменна болест е 241. 7 от тях са били с продължителна имобилизация, което представлява 2,8% от всички пациенти с тази диагноза. Придружаващите им заболявания са:

- Мускулна дистрофия на Дюшен – 1 пациент;
- Детска церебрална парализа – спастична квадрипареза – 1 пациент;
- Травматични увреждания – черепно – мозъчна и коремна травма, фрактура на долен крайник.

Липсата на активни движения за продължителен период от време оказва влияние върху цялостния метаболизъм на организма с ефекти върху всички органи и системи. Един от засегнатите органи е бъбрекът, с риск от развитие на бъбречнокаменна болест.

Обездвижването може да повлияе както нормалната уродинамика, така и да окаже ефект върху минералната обмяна. Забавеният отток на урина в пикочните пътища се явява фактор, благоприятстващ кристализацията на разтворените в нея соли с последващо образуване на конкременти.

Освен това, продължителната имобилизация влияе върху функционалното състояние на костната система, чиито метаболизъм е свързан с особеностите на калциево - фосфорната обмяна. Редица проучвания показват, че калциевият йон се открива в състава на над 80% от изследваните конкременти. Поддържането на относително постоянни нива на калциевите и фосфорни йони се постига в резултат от взаимодействие във функциите на тънките черва, където се осъществява абсорбцията им; бъбреците, чрез които се екскретират с урината; и костите, които са тяхното основно депо.

Регулацията на калциево- фосфорния метаболизъм се осъществява от паратхормона, калцитонина и витамин Д.

Основното количество калций в организма се открива в състава на костното вещество. Костната тъкан не е инертна, а динамична структура, в която протичат непрекъснато процеси на обновяване и разграждане. Това се осъществява от специфичните клетъчни елементи, които я изграждат: остеобласти, остеокласти и остецити. Остеобластите стимулират остеогенезата чрез образуване и минерализация на костта, остеокластите имат отношение към резорбцията на костната тъкан, а остецитите са основния компонент на костите и поддържат постоянния състав на костния матрикс.

При продължително обездвижване нормалните физиологични процеси на опорно – двигателния апарат са нарушени. Липсата на физическа дейност води до повишена остеокластична активност с последваща костна резорбция. В резултат се повишава нивото на серумния калций, както и екскрецията му с урината. Хиперкалциемията и хиперкалциурията са в основата на повишения риск от нефролитиаза при имобилизирани пациенти.

При наблюдаваните в отделение Педиатрия на УМБАЛ”Канев” пациенти с нефролитиаза в хода на друг патологичен процес, свързан с продължителна имобилизация, могат да се обсъжда комплекс от разнообразни предразполагащи и рискови фактори. Интерес представлява един от пациентите с тежка черепно – мозъчна травма, наложила продължително лечение и обездвижване. В

случая необходимостта от дълготрайна употреба на кортикостероиди и антиконвулсанти допълнително потенцира хиперкалциемията, хиперкалциурията и повишава риска от кристализацията на литогенни субстанции в урината.

За всеки конкретен пациент могат да се обсъждат различни биохимични механизми за развитие на заболяването. При клиничен случай, свързан с необходимост от дълготраен постелен режим, е препоръчително да се познават рисковете и да се провежда съответната профилактика, включваща адекватна хидратация, ограничаване на натриевия хлорид/ готварска сол/ в диетата, рестрикция на белтъчините от животински произход, балансиран прием на витамини и минерални добавки, достатъчно количество фибри.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Анадолийска А., М. Гайдарова, *Детска нефрология 1 и 2 Част*, 2008
2. Ангелова С., *Бъбречно-каменна болест. Диагностика, съвременно лечение, профилактика, диети*. София, 2006.
3. Близнакова Д. „За детската нефрология – практически“, *Университетско издателство на Медицински университет – Варна*, 2015
4. Василев Т., *Клинична урология*, Арсо, София, 2004, 235
5. Младенов Д., *Уролитиаза*, Medinfo, 2010, 7, 40-44.
6. Младенов Д. „Съвременно поведение при уролитиаза“, *Medinfo* 2013, бр.6.
7. Минков М. *Детска урология*, София, изд. Лик, 2004.
8. Цонкова Е., Д. Близнакова „Вродени аномалии на отделителната система и бъбречно – каменна болест“, *Известия на съюза на учените – Варна 1' 2011/ том XVI*.
9. Цонкова Е. „Ретроспективно 10 – годишно проучване върху бъбречно – каменната болест сред хоспитализираните пациенти в Детско отделение на МБАЛ – Русе – АД“, *Научни трудове на Русенски университет – 2014, том 53, серия 8.3*.
10. Цонкова Е., Д. Близнакова „Инфекцията на пикочните пътища – причина или усложнение на бъбречно – каменната болест в детска възраст“, *Научни трудове на Русенски университет – 2015, том 54, серия 8.3*.
11. Цонкова Е., Д. Близнакова „Метаболичен риск и нефролитиаза в детска възраст“, *Практическа педиатрия*, бр.4, май 2017г XIX
12. Bastug F., et., al., *Pediatric urolithiasis: causative factors diagnosis and medical managment*, *Nature Rev. Urology*, 2012, 9, 131-146.
13. Hoppe B., M. Kemper; *Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis*, *Pediatr. Nephrol.*, 2010, 25, 3, 403-413.
14. Sarica K., *Pediatric urolithiasis: etiology, specific pathogenesis and medical treatment*, *Urol. Res*, 2006, 34, 96-101.
15. Schaeffer A., et.al., *Medical comorbidities associated with pediatric kidney stone disease*. *Urology*, 2011, 77, 195-199

Адрес за кореспонденция:

д-р Калина Ивелинова
Отделение Педиатрия
МБАЛ „Канев“ АД
ул. „Независимост“ № 2
Русе 7000

Corresponding Author:

Dr. Kalina Ivelinova
Department of Pediatrics
UMHAT “Kanev” AD
2 Nezavisimost str.
Ruse 7000

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА КАРЦИНОМА НА БЪБРЕКА СПОРЕД РЪКОВОДСТВАТА НА ЕВРОПЕЙСКАТА АСОЦИАЦИЯ ПО УРОЛОГИЯ, ЕВРОПЕЙСКАТА АСОЦИАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКА ОНКОЛОГИЯ И АМЕРИКАНСКАТА АСОЦИАЦИЯ ПО УРОЛОГИЯ

Б. Атанасов¹, В. Дунев¹, А. Ванов¹, Ж. Атанасов¹, Н. Николов¹, Р. Лъоскова¹, А. Партепов¹,
А. Анатолиев¹, С. Величков¹, Н. Стефанова³, Р. Савова³, И. Николов³, Н. Колев²

Клиника по урология УМБАЛ „Света Марина“¹

Клиника по урология УМБАЛ „Георги Странски“²

Отделение по медицинска онкология УМБАЛ „Света Марина“³

DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP OF CARCINOMA OF THE KIDNEY ACCORDING TO THE GUIDELINES OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY, THE EUROPEAN ASSOCIATION OF MEDICAL ONCOLOGY AND THE AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION

B. Atanasov¹, V. Dunev¹, A. Vanov¹, Zh. Atanasov¹, N. Nikolov¹, R. Lyoskova¹, A. Partenov¹, A. Anatoliev¹,
S. Velichkov¹, N. Stefanova³, R. Savova³, I. Nikolov³, N. Kolev²

Clinic of Urology UMBAL "St. Marina"¹

Clinic of urology UMBAL "Georgi Stranski"²

Department of Medical Oncology "Sveta Marina"³

РЕЗЮМЕ

Злокачествените заболявания на бъбрека представлява 3% от всички злокачествени заболявания при мъже и жени, като е седмото най-често срещано злокачествено заболяване при мъже, и десето при жени, като разпространението му е преобладаващо в индустриално развитите страни.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Злокачествени заболявания на бъбрека, Бъбречно-клетъчния карцином

ABSTRACT

Renal malignancies account for 3% of all malignancies in men and women, being the seventh most common malignancy in men and the tenth most common in women, with prevalence predominantly in industrialized countries.

KEY WORDS: Malignant diseases of the kidney, Renal cell carcinoma

ВЪВЕДЕНИЕ

Злокачествените заболявания на бъбрека представлява 3% от всички злокачествени заболявания при мъже и жени, като е седмото най-често срещано злокачествено заболяване при мъже, и десето при жени, като разпространението му е преобладаващо в индустриално развитите страни. Бъбречно-клетъчния карцином (БКК) заема 90% от всички случаи. За 2020 год. са установени 431,288 случаи, от които 138,611 са в Европа. През същата година в Литва са установени най-много случаи на заболяването, последвани от Чехия. Смъртността за 2022 год. възлиза на 179,368 случая (115,600 мъже и 63,768 жени). Като цяло смъртните случаи от БКК започват да намаляват или да се стабилизират от 1990 година насам, с изключение на някои Европейски страни. Установяването на прогностични и рискови фактори се свързва с начина на живот на човека, разбира се някои фактори имат повече съществени доказателства, докато за други е нужно повече проучване:

Пушене	50,2% от пациентите с БКК са пушачи или са пушили в един момент.
Обезитет - BMI	В скорошни проучвания се е установило, че пациенти с наднормено тегло или диабет имат повишен риск от развиване на заболяването. Докато пациенти с BMI <25 и физически активни имат по-нисък риск.
Хипертония	Хората страдащи от хипертония притежават риск от опасност за развитие на злокачествени заболявания на бъбрека – 1.70.
Алкохол	Консумацията на алкохол в ограничени дози показва протективен ефект срещу развитието на карциноми на бъбрека, но механизмите са все още неизяснени.
Кофеин	Според скорошно проучване с група от 699 пациента с БКК и 1001 контроли, съответстващи на честотата, консумацията на кофеин намалява риска от заболяването, докато приема не без кофеиново кафе увеличава риска от развитието на агресивен светлоклетъчен карцином на бъбрека.
Генетична предекспозиция	Известни са и генетични рискове за развитието на тумора, като 2-3% от всички случаи са обвързани с наследственост.
Бъбречна функция	Данни от проучванията показват и повишен риск при пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност и при пациенти на диализа, дори след трансплантация.

СКРИНИНГ

Независимо от интереса на клиницистите към откриването на удобен, практичен и достоверен начин за скрининг, още не е открит такъв. Уринните тестове имат твърде ниска специфичност и сензитивност. Пречките за развитието на глобализиран скрининг се свързват със сравнително ниските случаи на заболяването, потенциала за фалшиво-позитивни тестове и хипердиагностиката на бавно нарастващ тумор на бъбрека. Към този момент няма доказателства за нуждата от скрининг на глобално ниво, но все пак е препоръчително да се провежда генетичен скрининг на пациента с известна фамилна история на заболяването.

ХИСТОЛОГИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ

Съобразно петото издание на класификацията на туморите на бъбрека от Световната Здравна Организация (СЗО) през 2022г, те се класифицират не само по морфологични критерии, но в комбинация с имунохистохимия и молекулярни тестове, като поради най-честа разпространеност, ще разгледаме бъбречноклетъчните тумори :

1. Бъбречноклетъчни тумори	
1.1 Светлоклетъчни бъбречни тумори	- Светлоклетъчен БКК - Мултилокуларна кистозна бъбречна неоплазма с нисък злокачествен потенциал
1.2 Папиларни бъбречни тумори	- Папиларен аденом - Папиларен БКК
1.3 Онкоцитни и хромофобни бъбречни тумори	- Онкоцитом на бъбрека - Хромофобен БКК - Други онкоцитни тумори на бъбрека
1.4 Тумори на събирателния канал	- Карцином на събирателния канал
1.5 Други бъбречни тумори	- Светлоклетъчен папиларен БКК - Муцинозен тубулен и вретеновиден карцином - Тубулокистичен БКК - Свързан с придобита кистозна болест БКК - Еозинофилен солиден и кистозен БКК - БКК NOS (неуточнен по друг начин)
1.6 Молекулярно дефинирани бъбречни тумори	- TFE3 – пренареждане БКК - TFEB – променен БКК - ELOC – мутиран БКК - Сукцинатдехидрогеназа-дефицитен БКК - ALK – пренареждане БКК - SMARCB1 – дефицитен бъбречно медуларен карцином

Светлоклетъчният БКК е добре ограничен и обикновено липсва капсула. Разрязаната повърхност е златистожълта, често с кръвоизливи и некроза. Често се установява загуба на хромозома 3p и мутация на гена von Hippel-Lindau (VHL) в хромозома 3p25. Загубата на функцията на протеина von Hippel-Lindau допринася за иницирането, прогресията и метастазите на тумора. Като цяло светлоклетъчният БКК има по-лоша прогноза в сравнение с папиларния и хромофобния, но тази разлика изчезва след коригиране на стадий и степен.

Папиларният БКК е вторият най-често срещан морфотип на БКК, който представлява 13-20% от бъбречните епителни тумори. Обикновено е ограничен и се характеризира с папиларна или тубулопапиларна структура, без специфичните характеристики на други БКК с папиларна архитектура. Папиларният БКК традиционно се разделя на два типа: тип I и II. В новата класификация на СЗО от 2022 г. обаче първият тип вече се нарича "Папиларен БКК с класически модел". Три допълнителни морфологични модела на папиларния БКК бяха въведени, включително: а) двуфазен (алвеоло-сквамозен) модел, показващ предимно солиден растеж; б) папиларна неоплазма с обратна ядрена поляризация, описана по-рано като "онкоцитна нискостепенна"; и в) Warthin-подобен папиларен БКК, при който се наблюдава бурно възпаление, имитиращо Warthin-тумор на слюнчената жлеза. Генетичните промени при папиларния включват тризомии и тетразомии на хромозоми 7 и 17 и загуба на Y хромозома. Растежът на тумора причинява некротизиране на папилите, което е източник на хиперосмотични протеини, които причиняват последващ "растеж" на тумора, течност вътре в тумора и само серпигинозно, контрастно усилващо се поле. Застоят в микрокапилярите обяснява минималния постконтрастен на КТ. Типичните признаци на папиларен БКК с класически модел са охрест цвят, често екзофитен, извънбъбречен растеж. Съществува риск от засягане на бъбречните биопсични пътища (12,5 %), вероятно поради крехкостта на туморните папили.

Хромофобният БКК сега се групира в "онкоцитни и хромофобни тумори". Повечето от тях се откриват случайно при асимптоматични пациенти. Като цяло хромофобният БКК се представя като бледокафяв, относително хомогенна твърда, добре очертана маса без капсула. Повечето тумори са спорадични. Редки наследствени форми включват синдрома на Birt-Hogg-Dubé (BHD) с мутации във фоликулина и синдрома на Cowden с мутации в PTEN. Хромофобният RCC не може да бъде класифициран от СЗО/ISUP поради вродената ядрена атипия. Алтернативна система за класификация е предложена, но все още не е валидирана. Загуба на хромозоми Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 и 21 са типични генетични промени. Прогнозата е сравнително добра, с висока 5 годишна преживяемост без рецидиви. Рецидивиращо заболяване се развива при 5,7 % от пациентите, а 76,5 % са представени с далечни метастази, като 54 % от метастатичните диагнози, включващи един орган, най-често костите. Рецидиви и смърт след хирургично резециране е рядкост. При напълно изрязани лезии < pT2a, без коагулативна некроза или саркоматоиден характеристики, прогнозата е отлична.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Много бъбречни образувания остават безсимптомни до късните етапи на заболяването. По-голямата част от БКК се откриват случайно чрез неинвазивни образни изследвания, изследващи различни неспецифични симптоми и други коремни заболявания. В неотдавнашно проспективно наблюдателно кохортно проучване 60% от пациентите като цяло, 87% от пациенти с бъбречни тумори в стадий Ia и 36% от пациентите със заболяване в стадий III или IV са се открили инцидентно. Класическата триада от болка във фланга, видима хематурия и палпируема абдоминална маса е рядка (6-10%) и корелира с агресивна хистология, напреднало заболяване и по-лоши резултати. Паранеопластични синдроми се срещат при около 30% от пациентите със симптоматични БКК. Някои пациенти показват симптоми, причинени от метастатично заболяване, като например болки в костите или упорита кашлица. Симптоми при физикално изследване, като абдоминална маса и лимфаденопатия, трябва да ни насочат към изясняване на причината чрез образни изследвания. От страна на лабораторни изследвания се наблюдават серумния креатинин, GFR, ПМК и биохимия. Възможно е първоначалното заподозрение да е свързано с ехографско изследване, а за доизясняване да се премине към по-детайлни образни изследвания. Компютърната томография или магнитно-резонансната томография се използват за характеризиране на бъбречните образувания. Трябва да се извърши

образна диагностика в ранната артериална фаза и в паренхимната фаза с интравенозно контрастно вещество за демонстриране на каптирането. При компютърната томография усилването при бъбречните маси се определя чрез сравняване на единици на Хаунсфийлд (HU) преди и след прилагане на контраст. Промяна от петнадесет или повече HU в солидния частите на тумора демонстрира усилване и по този начин жизнени части на тумора. Компютърна томография или МР позволява точна диагноза на БКК, но не може надеждно да разграничи доброкачествени тумори от злокачествените бъбречни неоплазми. Перкутанната биопсия на бъбречен тумор може да разкрие хистологията на образно диагностично неопределени бъбречни образувания за избор на най-подходящата стратегия за медикаментозно и хирургично лечение. Многоцентрово проучване, оценяващо 542 хирургично отстранени тумори, показва, че вероятността за доброкачествени формации в патологията е значително по-ниска в центровете, в които се извършва биопсия (5 % спрямо 16 %), което предполага, че биопсиите могат да намалят операциите за доброкачествени тумори и потенциала за краткосрочна и дългосрочна заболяемост свързани с тези процедури. В неотдавнашна серия от пациенти, на които е извършена перкутанна биопсия, активното лечение (операция или криотерапия) е избегнато при 50/182 пациенти (27,5 %) поради доброкачествена диагноза при биопсията. Бъбречната биопсия не е показана при коморбидни и слаби пациенти, при които може да се обмисли само консервативно лечение (watchful waiting), независимо от резултатите от биопсията. Поради високата диагностична точност на абдоминалното изобразяване не е необходимо да се прави биопсия на бъбречен тумор при пациенти с контрастно усилваща се бъбречна маса, за които се планира операция. Перкутанното вземане на проби може да се извърши под местна анестезия с иглена биопсия и/или тънкоиглена аспирационна биопсия. Чувствителността и спецификата на бъбречната биопсия е 99,1 % при високо технологични центрове с наличието на опитен екип.

Препоръки	Сила
Използвайте многофазова компютърна томография (КТ) на корема и гръдния кош за диагностициране и определяне на стадия на бъбречните тумори.	Силно
Използване на магнитен резонанс за по-добра оценка на венозното засягане, намаляване на облъчването или избягване на интравенозното контрастно вещество при компютърна томография.	Слабо
Използвайте нейонизиращи методи, включително МР, за по-нататъшно диференциране на малки бъбречни образувания, туморни тромби и диференциране на неясни бъбречни маси, в случай че резултатите от контрастната компютърна томография са неопределени	Силно
Използвайте техника с иглена биопсия вместо тънкоиглена аспирационна биопсия за хистологично изследване на солидни бъбречни тумори.	Силно

ЛЕЧЕНИЕ

Лечението на локализиран БКК се свързва основно с хирургично лечение, а именно радикална нефректомия (RN – radical nephrectomy) или парциална нефректомия (PN – partial nephrectomy). Исторически, хирургичното лечение се свързва само и единствено с локализиран тумор на бъбрека, а статистиката сравнява усложненията и предимствата между двата типа операции – радикална и парциална.

При **T1 БКК**, частичната нефректомия запазва по-добре бъбречната функция след операцията, като по този начин потенциално намалява риска от развитие на сърдечносъдови нарушения. В сравнение с радикалния хирургичен подход, няколко ретроспективни анализа на големи бази данни предполагат намаляване на специфичните за сърдечносъдовите заболявания смъртност, както и подобрена продължителност на живота при PN в сравнение с RN. По отношение на интра- и периперативната заболяемост/усложнения, свързани с PN спрямо RN, Европейската Организация за изследване и лечение на рака (EORTC) показва, че PN при малки, лесно резектабилен, случайно открит БКК, при наличие на нормален контралатерален бъбрек, може да се извърши безопасно с малко по-висока честота на усложненията, отколкото след RN.

При **T2 БКК**, данните за оптималното хирургично лечение на пациенти с по-големи бъбречни

маси са много ограничени. Публикувани са някои ретроспективни сравнителни проучвания на PN срещу RN за T2 БКК. Наблюдава се тенденция за по-нисък шанс за рецидив на тумора в групите с PN. Съобщава се, че очакваната загуба на кръв е по-висока при PN групите, както и вероятността за следоперативни усложнения. Всички тези проучвания, включващи маси T2, са с висок риск от отклонение в подбора поради дисбаланс между PN и RN групите по отношение на възрастта на пациентите, съпътстващите заболявания, размера на тумора, стадия и позицията на тумора. Тези дисбаланс в ковариационните фактори може да окаже по-голямо влияние върху изхода на пациента, отколкото изборът на PN или RN.

При **T3 БКК**, неотдавнашен мета-анализ на девет статии, включващи 1278 пациенти с PN и 2113 пациенти с RN за pT3a БКК, не показват съществени разлики между двата оперативно метода, което показва, че техниките на PN могат да се използват за функционални ползи и само ако е технически осъществимо в дадения случай.

Важно е да се споменат някои процедури асоциирани с хирургичната операция. Като например адреналектомия или лимфна дисекция, които трябва да се извършват само при показания, че са обхванати от туморния процес.

Препоръки	Сила
Предложете операция за постигане на излекуване при локализиран бъбречноклетъчен рак.	Силно
Предлагайте частична нефректомия (PN) на пациенти с тумори T1	Силно
Не извършвайте ипсилатерална адреналектомия, ако няма клинични данни за инвазия на надбъбречната жлеза.	Силно

Понастоящем се проучва неoadювантна терапия, която се предлага в клинични изпитвания. В момента няма доказателства от систематичен преглед (включващ десет ретроспективни проучвания), че адювантната радиационната терапия увеличава преживяемостта. Въздействието върху преживяемостта на адювантната туморна ваксинация при избрани пациенти, подложени на нефректомия за T3 бъбречни карциноми, остава непотвърдена. Подобна наблюдение е направено в адювантно проучване на girentuximab, моноклонално антитяло срещу карбоанхидраза IX (CAIX) (проучване ARISER). Понастоящем няма данни, от гледна точка на преживяемост, в подкрепа на използването на адювантни инхибитори на VEGFR или mTOR. По този начин досега са публикувани няколко проучвания, сравняващи VEGFR-TKI спрямо плацебо. Само S-TRAC, проучване на адювантен сунитиниб в сравнение с плацебо демонстрира полза, която не е възпроизведена в ASSURE, проучване на адювантна терапия със сунитиниб и сорафениб спрямо плацебо. Поради неблагоприятния профил и липсата на предимство в преживяемостта, нито едно от тези лекарства не се препоръчват.

Локалното лечение на напреднал БКК се свързва с друг тип операция, наречена циторедуктивна нефректомия (CN). Резекцията на тумора е потенциално лечебно само ако са изрязани всички туморни депа. Това включва пациенти с първичен тумор на място и единично или олигометастатично резектабилно заболяване. При повечето пациенти с метастатично заболяване, циторедуктивната нефректомия (CN) е палиативна и е необходимо системно лечение. При комбинирана анализ на две проучвания, сравняващи CN + имунотерапия на базата на IFN спрямо имунотерапия само на базата на IFN, се наблюдава повишено дългосрочна преживяемост е установена при пациенти, лекувани с CN. Възможно е извършването на **локално лечение на метастатичен БКК** чрез операция наречена метастектомия, в зависимост от локализацията. Осем проучвания съобщават за локални терапии на метастази на БКК в различни органи. Това включва метастази във всеки отделен орган или в множество органи. Три проучвания съобщават за локални терапии на БКК в костите, включително в гръбначния стълб, две в мозъка и по едно в черния дроб, белия дроб и панкреаса. Но, данните са твърде разнородни, за да се направи мета-анализ. Имаше значителни различия във вида и разпределението на системните терапии (цитокини и VEGF-инхибитори) и в докладването на резултатите.

Системното лечение на авансирал/метастатичен БКК се разделя на няколко метода :

1. Химиотерапия

Химиотерапията е доказано неефективна при лечението на БКК, но може да бъде предложена на пациенти с карцином на събирателния канал или медуларен карцином.

2. Таргетна терапия

При спорадичния БКК натрупването на HIF поради инактивирането на VHL води до свръхекспресия на VEGF и тромбоцитен растежен фактор (PDGF), които насърчават неоангиогенезата. Този процес значително допринася за развитието и прогресията на БКК. Няколко таргетни лекарства за лечение на метастатичен БКК са одобрени както в САЩ, така и в Европа.

2.1 Тирозин киназни инхибитори

2.1.1 Сунитиниб

Сунитиниб е перорален инхибитор на ТКИ и има противотуморна и антиангиогенна активност. Монотерапия от първа линия с сунитиниб демонстрира значително по-дълъг период на прогресия в сравнение с IFN- α . Общата преживяемост е по-голяма при пациентите лекувани със сунитиниб (26,4 месеца) спрямо IFN- α (21,8 месеца), въпреки кръстосания подход.

2.1.2 Пазопаниб

Пазопаниб е перорален инхибитор на ангиогенезата. В проучване на pazopanib спрямо плацебо при пациенти с мБКК, които не са лекувани и пациенти, лекувани с цитокини, е наблюдавано значително подобрение на времето без рецидив и туморния отговор.

2.1.3 Ахитиниб

Акситиниб е перорален селективен инхибитор от второ поколение на VEGFR-1, -2 и -3. Акситиниб е оценен за първи път като втора линия на лечение. В проучването AXIS акситиниб е сравнен със сорафениб при пациенти, които преди това са не са успели да се справят с лечението с цитокини или с таргетни средства (главно със сунитиниб)

2.1.4 Кабозантиниб

Кабозантиниб е перорален инхибитор на тирозин кинази, включително MET, VEGF и AXL. Кабозантиниб е изследван във фаза I при пациенти, резистентни към VEGFR и mTOR инхибитори, като демонстрира обективен отговор и контрол на заболяването.

2.1.5 Ленватиниб

Ленватиниб е перорален многоцелеви ТКИ на VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3, с инхибираща активност срещу рецепторите на фибробластния растежен фактор (FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4), рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGFR α).

2.1.6 Тивозаниб

Тивозаниб е мощен и селективен ТКИ на VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3 и е сравнен в две фази III със сорафениб при пациенти с мБКК.

2.2 Моноклонално VEGF антитяло

Бевализумаб е хуманизирано моноклонално антитяло. Първоначалното лечение от първа линия в комбинация с IFN- α е заменено от по-ефективни терапии. Bevacizumab в комбинация с atezolizumab не е одобрен за лечение на мБКК.

2.3 mTOR инхибитори

2.3.1 Темзиролимус

Темзиролимус е специфичен инхибитор на mTOR. Употребата му е заменена като възможност за лечение от първа линия.

2.3.2 Еверолимус

Еверолимус е перорален инхибитор на mTOR, който е утвърден при лечението на VEGF-рефрактерни заболявания. В RECORD-1 проучването се сравнява еверолимус плюс най-добри поддържащи грижи спрямо плацебо плюс поддържащи грижи при пациенти

с предишно неуспешно анти-VEGFR лечение (или с предишна непоносимост към VEGF-таргетирана терапия). Данните показват медиана на времето без прогресия на заболяването от 4 срещу

1,9 месеца съответно за еверолимус и плацебо.

3. Имунотерапия

3.1 Монотерапия

Инхибитор на имунната контролна точка с моноклонални антитела, насочен към и блокиращ инхибиращия Т-клетъчен рецептор PD-1 или цитотоксичен Т-лимфоцит-асоцииран антиген 4 (CTLA-4), за да се възстанови туморно-специфичният Т-клетъчен имунитет. Монотерапията с инхибитори на имунните контролни точки е изследвана като терапия от втора и трета линия. Фаза III на проучване на ниволумаб срещу еверолимус след една или две линии на терапия, насочена към VEGF, за мБКК със светлоклетъчен компонент (CheckMate 025) съобщава за по-дълга продължителност на живота, по-добро качество на живот с nivolumab, отколкото с everolimus.

3.2 Комбинирана терапия

Проучването CheckMate 214 от фаза III показва превъзходство на ниволумаб и ипилимумаб над сунитиниб. Популацията с първична крайна точка е фокусирана върху популацията със среден и нисък риск, където комбинацията демонстрира полза за обща преживяемост, което доведе до регулаторно одобрение и промяна на парадигмата в лечението на мБКК. Резултатите от CheckMate 214 допълнително установиха, че комбинацията от ipilimumab и nivolumab е свързана с по-високи проценти на отговор, проценти на пълен отговор и продължителност на отговора в сравнение със сунитиниб. Преживяемостта без прогресия не е достигнала предварително определената крайна точка. Неотдавнашна актуализация с 60-месечни данни показва продължаващите ползи за имунната комбинация с независимо оценени нива на пълен отговор от 11%. Въпреки това, този процент на пълен отговор не е последователен при различните проучвания (в проучването Cosmic313 процентът на пълните отговори е 3%).

ПРОСЛЕДЯВАНЕ

Наблюденията след третирането на БКК от уролог са свързани с пост-оперативните усложнения, функцията на бъбрека, рецидиви и далечни метастази. Няма консенсус по отношение на стратегиите за проследяване след лечение на БКК, като ограничените данни сочат, че по-честите следоперативни интервали за образна диагностика не осигуряват подобрение за ранното откриване на рецидиви, което би довело до подобряване на преживяемостта. По този начин интензивното радиологично наблюдение може да не е необходимо за всички пациенти. Проследяването е важно и за оценка на функционалните резултати и за ограничаване на дългосрочните последици, като например увреждане на бъбречната функция и сърдечносъдови събития. Понастоящем основният въпрос е дали всяко откриване на рецидиви по време на проследяването и последващите лечение ще доведе до значима промяна в резултатите от преживяемостта на тези пациенти.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2023*
2. *AUA Guideline Renal Mass and Localized Renal Cancer: Evaluation, Management, and Follow Up (2021)*
3. *ESMO Guideline Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2019 including the updates from September 2021*

Адрес за кореспонденция:

Проф. Боян Атанасов
УМБАЛ "Света Марина" - гр. Плевен
Клиника по урология
Ул. "Българска Авиация" 1
e-mail: atanasovmd@yahoo.com

Corresponding Author:

Assoc.prof. Boyan Atanasov
UMBAL "Sveta Marina" - city of Pleven
Clinic of urology
1 "Bulgarian Aviation" St
e-mail: atanasovmd@yahoo.com

ФИТОТЕРАПИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧЕН ПРОСТАТИТ/СИНДРОМ НА ХРОНИЧНА ТАЗОВА БОЛКА – ЧАСТ II. ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПОЛЕНОВИ ЕКСТРАКТИ

Б. Атанасов, А. Ванов, Ж. Атанасов, Н. Николов,
Р. Лъскова, А. Партенов, А. Анатолиев, С. Величков, Б. Пенев, В. Дунев
УМБАЛ "Света Марина" - гр. Плевен, Клиника по Урология

PHYTOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF CHRONIC PROSTATITIS/ CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROM – PART II. APPLICATION OF POLLEN EXTRACTS

B. Atanasov, A. Vanov, Zh. Atanasov, N. Nikolov,
R. Lyoskova, A. Partenov, A. Anatoliev, S. Velichkov, B. Penev, V. Dunev
UMBAL "Sveta Marina" - Pleven, Clinic of Urology

РЕЗЮМЕ

Хроничният простатит и синдрома на хроничната тазова болка са едни от най-честите заболявания, срещани се при мъже на възраст под 50 години. Наличните терапии за лечение на хроничен простатит/синдром на хронична тазова болка ХП/СХТБ не са високоефективни и изискват по-нататъшен задълбочен анализ и разглеждане на алтернативни стратегии. През последните няколко години интересът към използването на екстракт от цветен прашец в лечението на ХП/СХТБ се увеличи. Няколко клинични проучвания показват, че препаратите с екстракт от цветен прашец могат да доведат до трайно и подчертано намаляване на симптомите при млади мъже с ХП/СХТБ.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хроничен простатит, хронична тазова болка

ABSTRACT

Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrom are some of the most common conditions in men under the age of 50. Current therapies for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome CP/CPPS are not highly effective and require further in-depth analysis and consideration of alternative strategies. Over the past few years, interest in the use of pollen extract in the treatment of CP/CPPS has increased. Several clinical studies have shown that pollen extract preparations can produce a lasting and marked reduction in symptoms in young men with CP/CPPS.

KEY WORDS: chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrom

ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничният простатит е описан като едно от най-честите заболявания при мъже на възраст под 50 години [1]. Той притежава различни клинични прояви [2]. Според класификацията на Националния институт по здравеопазване (NIH – National Institute of Health) [3] той се разделя на : клас I – остър бактериален простатит; клас II – хроничен бактериален простатит; клас III - хроничен простатит / синдром на хронична тазова болка (ХП/СХТБ), която е най-масово разпространената категория и темата на публикацията [4]; клас III се дели и на два подкласа – IIIa – инфламаторен СХТБ с наличие на левкоцити в спермата и подклас IIIb – невъзпалителен без наличието на левкоцити в спермата; клас IV – асимптоматичен инфламаторен простатит. Симптоми като болка в таза, болезнено изпразване и нарушение в сексуалната функция са едни от най-често срещаните оплаквания при тези пациенти, водещи до значително нарушение в качеството им на живот [5]. Напоследък е установено, че годишните разходи за пациенти, засегнати от простатит, надвишават тези за пациенти с диабет тип 1, а качеството на живот е аналогично на пациент с миокарден инфаркт или

болест на Крон [5]. Наличните терапии за ХП/СХТБ не са високоефективни и изискват по-нататъшен задълбочен анализ и разглеждане на алтернативни стратегии [6]. Традиционното лечение на ХП/СХТБ е известно като "трите А": антибиотици, антиинфламаторни средства и алфа блокери. Използването на антибиотици остава спорно, особено поради факта, че бактериите не могат да бъдат изолирани от урогениталните проби на пациенти с ХП/СХТБ [7]. От друга страна, противовъзпалителните лекарства могат да повлияят болката, но те се прилагат за кратко време, поради високата вероятност от поява на нежелани лекарствени странични ефекти. С други думи, стандартното лечение на ХП/СХТБ все още не е окончателно установено [7]. В този случай фитотерапевтичните средства изглеждат като възможна вероятност за справяне със симптомите, поради ниските си странични ефекти, демонстрираната ефикасност и висок комплайънс от страна на пациентите. За съжаление малко фитотерапевтични средства са били обект на научна проверка и проспективно контролирани клинични изпитвания [8,9, 10, 11, 12, 13].

През последните няколко години интересът към използването на екстракт от цветен прашец в лечението на ХП/СХТБ се увеличи. Няколко клинични проучвания показват, че препаратите с екстракт от цветен прашец могат да позволят трайно и подчертано намаляване на симптомите при мъже с ХП/СХТБ. Ефектът от лечение с тях се демонстрира чрез подобряване на качеството на спермата и значително намаляване в скората на хроничният простатити според Националния институт по здравеопазване (NIH-CPSI – National Institute of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index) [14-17]. Най-често срещаният поленов екстракт, използван в клиничните изпитвания е Graminex (Graminex G63, Graminex G60, Graminex GFX и др.) които са смес от стандартизирани екстракти от прашец от ръжена трева, царевичен прашец, тимотей прашец и др. Въпреки това, до момента няма цялостен анализ показващ поносимостта и клиничната ефикасност на екстракта от цветен прашец при пациенти, засегнати от ХП/СХТБ.

ЦЕЛИ НА ПРОУЧВАНИЯТА

Целите на проучванията свързани с използването на поленови екстракти при лечението на ХП/СХТБ е да включват всички пациента в предклиничен и клиничен стадий, но по-голямо внимание се обръща на отговорът на пациента към терапията и дали може да подобри качеството им на живот. Клиничното ползване на поленови екстракти като метод за лечение не е масово разпространено, като в медицинската литература не съществуват многобройни статии обсъждащи ефекта им върху пациенти с ХП/СХТБ. В този контекст, предклиничните и клиничните проучвания също не са множество, но са достатъчни да се изведе информирано заключение за ефекта от поленовите екстракти. В скорошно сравнение на резултатите от ефекта на полените са се използвали 6 различни, независими една от друга предклинични проучвания, като включват в себе си 3 *in vitro* модела [19,20,21] и 3 животински модела [16,22,23]. От страна на клинични проучвания, изследователите включват 10 клинични проучвания – 6 нерандомизирани [14,15,24,25,26,27] и 4 рандомизирани [17,28,29].

РЕЗУЛТАТИ

1. Предклинични доказателства

Всички проучвания потвърждават, че поленовите екстракти показват два важни фармакологични ефекта: противовъзпалителен и антипролиферативен. Демонстрирано е, че поленовия екстракт е в състояние да инхибира синтеза на простагландин и левкотриен, изпълнявайки антиконгестивен и противовъзпалителен ефект върху простатната тъкан [21]. В следствие се подчертава друг фармакологичен ефект на екстракта от цветен прашец, който може да се разглежда като терапевтичен механизъм на това съединение - ефектът му върху гладките мускули [19]. В животински модели, прилагането на екстракти от цветен прашец увеличава значително максималното налягане по време на уриниране, за да стимулира микционния рефлекс [23].

• Противовъзпалителен ефект

Заклучението е, че екстрактите от цветен прашец са в състояние да инхибират синтеза на простагландини и левкотриени и този ефект е сравним с този на диклофенак и индометацин и приближи-

телно 10 пъти по-висок от този на аспирин [21].

- Антипролиферативни ефекти

Няколко животински модела показват, че екстрактът от цветен прашец оказва влияние върху простатата въздействайки на андрогенния метаболизъм [2,1]. Демонстрира се, че екстрактът от цветен прашец намалява размера на простатата при андроген-индуцирано уголемяване на простатата при плъхове [22]. Ефектът на екстракта от цветен прашец върху уголемяването на простатата се дължи на факта, че част от това съединение е мощен митогенен инхибитор на фибробластната и епителната пролиферация [18]. Освен това се откри, че Polenoviyat екстракт защитава ацинарните епителни клетки и инхибира стромалната пролиферация във връзка с повишена апоптоза [16]. И накрая, няколко *in vitro* проучвания показват, че екстрактът от цветен прашец е в състояние да инхибира растежа на раковите клетки на простатата [19]. Този ефект е още по-изразен при хормонално независими модели, което предполага, че може да има място за екстракт от цветен прашец в контрола на абнормалния растеж на хормонално нечувствителните клетки [19].

2. Клинични доказателства

Всички проучвания показват, че Polenoviyat екстракти значително подобряват общите симптоми, болката и качеството на живот при пациенти с възпалителна ХП/СХТБ без странични ефекти.

- Нерадомизирани проучвания

Както споменахме по-рано, са избрани 6 клинични, нерадомизирани проучвания, включващи 206 пациента. Средната степен на отговор в нерадомизирани проучвания е 83,6% (62,2%-96,0%). Което показва, че екстрактът от цветен прашец значително подобрява общите симптоми, болката и качеството на живот при пациенти с невъзпалителна ХП/СХТБ без тежки странични ефекти [15]. Освен това, три проучвания на японски изследователи показват висока клинична честота на отговор към лечение с екстракт от цветен прашец при пациенти с клас IIIa и клас IIIb ХП/СХТБ [25,26,27].

- Рандомизирани проучвания

Средната степен на отговор при рандомизирани проучвания е 74,4% (70,6% - 78,1%). При едно от рандомизирани проучвания степента на отговор е достигнало до 78,1% при 50 пациенти, засегнати от ХП/СХТБ след 8 седмици лечение [30]. Авторите определят клиничния отговор като намаляване на общия резултат на NIH-CPSI с най-малко 25% [30]. Те не са наблюдавали тежки нежелани събития при нито един от пациентите в проучванията [30]. От друга страна в кохорта от пациенти, рандомизирани на екстракт от цветен прашец или ибупрофен, съобщават за степен на отговор от 75,6% в групата с екстракт от цветен прашец [28]. Включени са както пациенти клас IIIa, така и клас IIIb ХП/СХТБ и освен това се съобщава, че нежеланите събития са по-редки в групата с екстракт от цветен прашец, отколкото в групата с ибупрофен [28]. В най-голямото проучване с участието на 139 пациента засегнати от възпалителна ХП/СХТБ и лекувани в продължение на 12 седмици с цветен прашец се демонстрира степен на клиничен отговор 70,6% [17]. Едно от заключенията е, че благоприятният ефект продължава да се подобрява след 12-седмично лечение, което показва, че екстрактът от цветен прашец може да се препоръча за пациенти с възпалителна ХП/СХТБ за дългосрочно лечение [17]. През 2006 г. чрез провеждане на двойно-сляпо проучване, включващо 60 пациенти с клас IIIa или клас IIIb ХП/СХТБ, които са лекувани с екстракт от цветен прашец в продължение на 6 месеца, се съобщава за общ клиничен отговор 73% [29]. От тези 4 рандомизирани проучвания, включващи общо 384 пациента, се стигна до заключението, че екстрактът от Polenoviyat може значително да подобри качеството на живот на пациентите.

ОСНОВНИ ИЗВОДИ

Polenoviyat екстракт е смес от естествени компоненти, като аминокиселини, въглехидрати, липиди, витамини, фитостероли и минерали, които са въведени в урологичната практика за лечение на пациенти с ХП/СХТБ [18]. Открива се, че използването на екстракти от цветен прашец при лечението на пациенти с ХП/СХТБ е свързано с висока честота на клиничен отговор без значителни нежелани събития. Освен това се установява, че както в клас IIIa, така и в клас IIIb използването на екстракт от цветен прашец е в състояние да постигне значителни подобрения в качеството на живо-

та на пациентите. Тези изводи ни позволяват да приемем няколко полезни аспекта относно ролята на екстракта от цветен прашец в управлението на пациенти с ХП/СХТБ. Първо, високата степен на клиничен отговор при всички включени клинични проучвания е установено, че средната степен на отговор е висока както при нерандомизирани (83,6%), така и при проучванията с рандомизирани групи (74,4%). Всички предклинични проучвания показват, че Polenovite екстракти показват важен противовъзпалителен ефект, дължащ се на инхибирането на простагландиновата и левкотриеновата синтеза [21]. Освен това е доказано дозозависимото, противовъзпалително действие на Polenovite екстракт при небактериален простатит при плъхове, водещо до понижени нива на интерлевкин-1b, интерлевкин-6 и тумор-некротичен фактор, намалява възпалението на жлезите [18]. Противовъзпалителният ефект на Polenovite екстракт е приблизително 10 пъти по-висок от този на аспирин [14] и не води до значими нежелани реакции. Много е важно да се подчертае този аспект, поради факта, че ниското разпространение на неблагоприятните странични ефекти корелира с високата степен на отговор на пациента към лечението. Освен това, няколко предклинични проучвания показват, че екстрактът от цветен прашец е в състояние да инхибира активността на 5 α -редуктазата в епитела и стромата на простатата *in vitro*, инхибирайки образуването на дихидротестостерон от тестостерон [18]. Това води до подобренията в уринарните симптоми при пациентите. Въпреки това, инхибирането на активността на 5 α -редуктазата изисква дългосрочно лечение, ефекта не се постига при кратък период на употребяване на медикамента. Дори ако в рандомизирани групи се вземе предвид плацебо ефекта при пациенти лекувани с фитопрепарати, клинично значимо подобрение в микционните симптоми се наблюдава само при пациенти приемащи Polenovite екстракти, а не в плацебо групите. И накрая, открива се намаляване на левкоцитите в пробите от урина след масаж на простатата както при пациенти приемащи Polenovite екстракти, така и при контролните групи, т.е. не се откриват значителни разлики между двете групи по отношение на броя на левкоцитите в урината и поради тази причина броят на левкоцитите в урината не могат да бъдат корелирани с клиничен успех от лечението с екстракти от Polenovite [17, 31, 32]. Този аспект подкрепя хипотезата, че наличието на възпалителни клетки в пробата от урина след масаж на простатата не е лабораторна характеристика, която е в състояние да предскаже отговора на лечението. Добре известно е, че към днешна дата няма стандартно лечение на ХП/СХТБ. Сред всички предложени и използвани лекарства и терапевтични подходи, фитотерапевтичните агенти са тези, които най-широко се предписват в ежедневната клинична практика с променлив успех. Въпреки това, тяхната употреба рядко е била оценявана в подходящи клинични изпитвания. От друга страна, екстрактът от цветен прашец е достатъчно разучен в условията на предклинични и клинични проучвания. Като се докладват окуражаващи резултати по отношение на вариациите в резултатите от NIH-CPSI и качеството на живот при пациенти, лекувани с Polenovite екстракти, което показва, че употребата на Polenovite екстракт изглежда безопасна, понася се добре от пациентите и поради тази причина пациентите спазват курса на лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, въз основа на разгледаните проучвания, Polenovite екстракти изглеждат клинично полезни, както се вижда от значителните подобрения по отношение на NIH-CPSI и подобреното качество на живот на пациентите, диагностицирани с ХП/СХТБ. Освен това, този терапевтичен подход има отличен профил на безопасност с ограничено докладвани нежелани ефекти. Бъдещите проучвания, съдържащи солидни доказателства от рандомизирани групи и по-дългосрочно проследяване, биха предоставили на лекарите по-голяма увереност по отношение на използването на екстракти от цветен прашец за пациенти

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? a national survey of physician visits. *J Urol.* 1998;159:1224–8.
2. Barbali GA. Clinical and therapeutical guidelines for chronic prostatitis. From bacteriological importance to neuromuscular considerations. *Eur Urol.* 2000;37:116–7.

3. Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK). *Chronic Prostatitis Workshop, Bethesda 7–8 December, 1995.*
4. Schaeffer AJ. Classification (traditional and National Institutes of Health) and demographics of prostatitis. *Urology.* 2002;60 Suppl 6:5–6. discussion 6–7
5. Nickel JC. Role of alpha1-blockers in chronic prostatitis syndromes. *BJU Int.* 2008;101 Suppl 3:11–6.
6. Tuğcu V, Taşçı AI, Fazlıoğlu A, et al. A placebo-controlled comparison of the efficiency of triple- and monotherapy in category III B chronic pelvic pain syndrome (CPPS). *Eur Urol.* 2007;51:1113–8
7. Nickel JC, Downey J, Clark J, et al. Levofloxacin for chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome in Men: a randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Urology.* 2003;62:614–7.
8. Herati AS, Moldwin RM. Alternative therapies in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol.* 2013;31(4):761–6.
9. Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, doubleblind, placebo- controlled trial. *Urology.* 1999;54:960–3.
10. Gorcheva, Z. V., Stavreva, G. T., Dikova, N. N., Negrev, N. N., & Radomirov, R. G. (2019). Neurotransmissions Contributing to Ascending Reflex Responses of Colonic Circular Muscle in a Rat Model. *Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences*, 72(9), 1276-1283. Web of Science, Google Scholar
11. Gorcheva, Z. V., Stavreva, G. T., Negrev, N. N., & Radomirov, R. G. (2019). Ascending Excitatory and Inhibitory Motor Activity of Colonic Longitudinal and Circular Muscles in Rat Model. *Journal of Biomedical and Clinical Research*, 12(1), 10-18. Google Scholar
12. Gorcheva, Z. V., Stavreva, G. T., & Radomirov, R. G. (2018). Neurotransmitter implications in descending motility of longitudinal and circular muscles in rat colon. *Archives of the Balkan Medical Union*, 53(1), 14-22. Scopus, Google Scholar
13. Stavreva, G. T., Gorcheva, Z. V., Negrev, N. N., & Radomirov, R. G. (2016). Cholinergic, Tachykininergic and Nitrergic Transmission in Ascending Motor Activity of Colonic Longitudinal Muscle in a Rat Model. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences*, 69(3), 357-365. Scopus, Web of Science, Google Scholar
14. Rugendorff EW, Weidner W, Ebeling L, et al. Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia. *Br J Urol.* 1993;71:433–8
15. Cai T, Luciani LG, Caola I, et al. Effects of pollen extract in association with vitamins (DEPROX 500®) for pain relief in patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results from a pilot study. *Urologia.* 2013;80 Suppl 22:5–10
16. Kamijo T, Sato S, Kitamura T. Effect of cernitin pollen-extract on experimental nonbacterial prostatitis in rats. *Prostate.* 2001;49:122–31.
17. Wagenlehner FM, Schneider H, Ludwig M, Schnitker J, Brähler E, Weidner W. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, doubleblind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol.* 2009; 56(3):544–51
18. Wagenlehner FM, Bschiepfer T, Pilatz A, Weidner W. Pollen extract for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *Urol Clin North Am.* 2011; 38(3):285–92.
19. Habib FK, Ross M, Buck AC, Ebeling L, Lewenstein A. In vitro evaluation of the pollen extract, cernitin T-60, in the regulation of prostate cell growth. *Br J Urol.* 1990;66(4):393–7.
20. Habib FK, Ross M, Lewenstein A, Zhang X, Jatton JC. Identification of a prostate inhibitory substance

- in a pollen extract. *Prostate*. 1995;26(3):133–9.
21. Loschen G, Ebeling L. Inhibition of arachidonic acid cascade by extract of rye pollen. *Arzneimittelforschung*. 1991;41(2):162–7.
 22. Talpur N, Echard B, Bagchi D, Bagchi M, Preuss HG. Comparison of Saw palmetto (extract and whole berry) and cernitin on prostate growth in rats. *Mol Cell Biochem*. 2003;250(1-2):21–6.
 23. Nagashima A, Ishii M, Yoshinaga M, et al. Effect of cernitin extract (Cernilton) on the function of urinary bladder in conscious rats. *Japan Pharmacol Ther*. 1998;26(11):51–6.
 24. Buck AC, Rees RW, Ebeling L. Treatment of chronic prostatitis and prostatodynia with pollen extract. *Br J Urol*. 1989;64(5):496–9.
 25. Jodai A, Maruta N, Shimomae E, Sakuragi T, Shindo K, Saito Y. A long-term therapeutic experience with cernilton in chronic prostatitis. *Hinyokika Kiyo*. 1988;34(3):561–8.
 26. Monden K, Tsugawa M, Ninomiya Y, Ando E, Kumon H. A Japanese version of the national institutes of health chronic prostatitis symptom index (NIH- CPSI, Okayama version) and the clinical evaluation of cernitin pollen extract for chronic non-bacterial prostatitis. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2002; 93(4):539–47
 27. Suzuki T, Kurokawa K, Mashimo T, Takezawa Y, Kobayashi D, Kawashima K, Totsuka Y, Shiono A, Imai K, Yamanaka H. Clinical effect of cernilton in chronic prostatitis. *Hinyokika Kiyo*. 1992;38(4):489–94.
 28. Cai T, Wagenlehner FM, Luciani LG, Tiscione D, Malossini G, Verze P, Mirone V, Bartoletti R. Pollen extract in association with vitamins provides early pain relief in patients affected by chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome. *Exp Ther Med*. 2014;8(4):1032–8.
 29. Elist J. Effects of pollen extract preparation prostat/poltit on lower urinary tract symptoms in patients with chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology*. 2006;67(1):60–3.
 30. Iwamura H, Koie T, Soma O, Matsumoto T, Imai A, Hatakeyama S, Yoneyama T, Hashimoto Y, Ohyama C. Eviprostat has an identical effect compared to pollen extract (Cernilton) in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, prospective study. *BMC Urol*. 2015;15:120.
 31. Zornica Gorcheva, Valeriya Racheva, Mirela Vasileva, SERUM PEPSINOGEN I AND PEPSINOGEN II AS NON-INVASIVE BIOMARKERS FOR THE DIAGNOSIS OF CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)* 2022 Apr-Jun;28(2):4356-4360 ISSN: 1312-773X;
 32. Peri-operative and Survival Outcomes Analysis of Patients with Endometrial Cancer Managed by Three Surgical Approaches: A Long-term Bulgarian Experience", which you submitted to *Journal of Robotic Surgery*

Адрес за кореспонденция:

Проф. Боян Атанасов
УМБАЛ "Света Марина" - гр. Плевен
Клиника по урология
Ул. "Българска Авиация" 1
e-mail: atanasovmd@yahoo.com

Corresponding Author:

Assoc.prof. Boyan Atanasov
UMBAL "Sveta Marina" - city of Pleven
Clinic of urology
1 "Bulgarian Aviation" St
e-mail: atanasovmd@yahoo.com

МУЛТИМОДАЛЕН АЛГОРИТЪМ НА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПОВЪРХНОСТЕН КАРЦИНОМ НА ПИКОЧНИЯ МЕХУР

С. Величков

УМБАЛ "Света Марина" - гр. Плевен

Клиника по Урология

A MULTIMODAL BEHAVIOR ALGORITHM FOR PATIENTS WITH SUPERFICIAL BLADDER CARCINOMA

S. Velichkov

UMHAT "St. Marina" - city of Pleven

Clinic of Urology

РЕЗЮМЕ

Карциномът на пикочния мехур е хетерогенна болест в молекулярен, хистологичен и клиничен аспект. Поради тази причина неговото лечение е комплексно: оперативно, интравезикална, химио или имунотерапия, лъчетерапия, както и промяна в начина на живот. Съвременното лечение на повърхностният уротелен карцином е мултидисциплинарно

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Карцином на пикочен мехур, цистоскопия, интравезикална терапия, радиотерапия

ABSTRACT

Bladder carcinoma is a heterogeneous disease in molecular, histological and clinical aspects. For this reason, its treatment is complex: operative, intravesical, chemotherapy or immunotherapy, radiotherapy, as well as lifestyle changes. Modern treatment of recurrent urothelial carcinoma is multidisciplinary

KEY WORDS: Bladder cancer, cystoscopy, intravesical therapy, radiotherapy

ВЪВЕДЕНИЕ

Карциномът на пикочния мехур е водещ обект на проучване от страна на генетици, уролози, биохимици, молекулярни биолози, онколози, лъче- и химиотерапевти. Рисковите фактори, предразполагащи към развитието на карцином на пикочния мехур включват: възраст на пациента, пол, раса, експозиция на токсини; като багрила, сажди, тежки метали, каучук, пластмаси, фактори на околната среда (повишено ниво на арсен във водата, хлорни дезинфектанти и нитрати), начин на живот и дитетични фактори - тютюнопушене, кафе, уроинфекция и други [1].

Кациномът на пикочния мехур е един от най-честите тумори на отделителната система. Съотношението мъже:жени варира от 6:1 до 2:1. При мъжете е 4-та причина за рак и 8-ма за смъртност. Над 90 % е с характеристика на преходноклетъчен карцином. Прогнозата се определя не само от стадия Ta, T1 и G, но и от броя на лезиите и честотата на рецидивите с нарастване на G. Високата вероятност за рецидив през първите 3 месеца показва, че оперативната интервенция не е достатъчна терапевтична мярка. Ето защо е необходимо да се обмисли назначаването на адювантна терапия на всички пациенти. Пикочният мехур е с добър толеранс към интравезикално приложение на химио и имунотерапевтици, и към лъчелечение. В стадий Ta и T1 5-годишната преживяемост след лъчелечение е 60% - 80% като при T2 е 58%, а T3 - 38%. След самостоятелна трансуретрална резекция заболяването в стадий T1G3 има висок риск от рецидив и прогресия. Към инвазивен карцином прогресират около 50% от туморите.

Всичко това налага да се предложат оптимални методи за лечение на пациенти с NMIBC от гледна точка на органосъхраняващо лечение и предотвратяване от рецидив на заболяването. Обосновано е различните видове ендоскопски операции и методи на адювантна терапия както приложе-

нието на радиохирургия да бъде напълно оправдано.

Лечението на повърхностния карцином на пикочния мехур е не едноактово отстраняване на тумора. То е комплекс от мултимодален подход, чрез който пациентите се лекуват и проследяват за дълъг период от време [2].

Трансуретралната резекция на тумор на пикочния мехур (TURB) с използване на монополярен ток (mTURBT) като източник на енергия е стандартът за лечение на немускулно-инвазивни тумори на пикочния мехур. От няколко години биполярната резекция се доказва като ефективна и безопасна алтернатива на монополярната резекция, особено при резекция на простатата. Много проучвания съобщават за трансуретрална резекция на тумор на пикочния мехур (bTURBT срещу mTURBT), но те се фокусират върху по-малки тумори. Все повече пациенти имат придружаващи заболявания и приемат антиагреганти и антикоагуланти. При тях рискът от усложнения и кървене интра и постоперативно значително се повишава [6].

Лазерната терапия за лечение на мускулнонеинвазивния тумор на пикочния мехур (NMIBC) е докладвана за първи път през 1970 г. Този метод е одобрен от FDA през 1984 г. и се използва широко през последните години поради прецизното изпаряване на тъканите и добър хемостатичен ефект, както и високата си безопасност. Неодимови:YAG лазери се използват главно за изпаряване на тъкани. След въвеждането на методи за резекция en bloc лазерното лечение на рак на пикочния мехур печели своята популярност. Най-често използваните са холмий (Ho:YAG) и тулий (Tm:YAG). Холмиевият:YAG лазер е импулсен лазер, който излъчва светлина при 2100 nm. Той съчетава качествата на въглеродния диоксид и неодима:YAG лазери, осигуряващи както рязане на тъкани, така и коагулация в едно устройство. Тъй като дължината на вълната на холмия може да се предава надолу по оптичните влакна, тя е особено подходяща за ендоскопска хирургия. Дължината на вълната на холмия се абсорбира силно от водата. Тъканната аблация се извършва повърхностно, осигурявайки прецизен разрез с термична зона на нараняване, варираща от 0,5 до 1,0 mm. Холмиевият лазер произвежда парни мехурчета на върха на влакното, разделящи тъканните слоеве, като ги разкъсват и коагулират на малки и средни части с дълбочина 2-3 mm. Това ниво на коагулация е достатъчно за адекватна хемостаза. Холмиевият:YAG лазер е многофункционален хирургически лазер с различни цели. Очаква се използването му в урологията да се увеличи с времето в резултат на тези характеристики (3).

Митомицинът е антинеопластичен антибиотик, изолиран за първи път от японски микробиолози през 50-те години на миналия век от култури на *Streptomyces caespitosus*. Това е алкилиращ агент, който инхибира синтеза на ДНК, а при по-високи концентрации синтеза на РНК и протеини чрез кръстосано свързване на комплементарните вериги на двойната спирала на ДНК. Показано е *in vitro*, че митомицина инхибира пролиферацията на В клетки, Т клетки и макрофаги, и нарушава секрецията на гама интерферон, TNF α и IL-2. Интравезикалното вливане на митомицин след трансуретрална резекция на тумор представлява стандартен метод на лечение при повърхностния преходноклетъчен карцином в пикочния мехур. Доказано е, че незабавното вливане на митомицин С след трансуретрална резекция намалява честотата на рецидивите на повърхностния преходноклетъчен карцином (5).

Епирубицинът е антрациклинов цитотоксичен агент. Известно е, че антрациклините могат да повлияят редица биохимични и биологични функции в еукариотните клетки. Точните механизми за цитотоксичност и/или антипролиферативните свойства на епирубицин не са напълно изяснени. Епирубицина образува комплекс с ДНК чрез интеркалиране на неговите планарни пръстени между нуклеотидни базови двойки с последващо инхибиране на нуклеиновата киселина (ДНК и РНК) и протеиновия синтез.

Имунотерапията е нов клас лечение, при което собствената имунна система на човек помага за убиването на раковите клетки. В момента има шест одобрени от FDA възможности за имунотерапия при рак на пикочния мехур.

БЦЖ се използва за лечение на не-мускулно инвазивен карцином на пикочния мехур повече от 30 години. Той е една от най-успешно използваните молекули за биотерапия при рак. Въпреки дългия клиничен опит с БЦЖ, механизмът на неговия терапевтичен ефект все още е в процес на

изследване. Наличните данни показват, че уротелните клетки и клетките на имунната система имат решаваща роля в терапевтичния антитуморен ефект на БЦЖ.

Съвременното използване на линеен ускорител за радиотерапия намалява риска от рецидив и подобрява качеството на живот. Лъчетерапията се използва за лечение на пациенти с рак от 100 години. Целта на радиацията е да премахне тумора като същевременно се запазва структурата и функцията на околните нормални тъкани. Туморните клетки са по-малко способни от нормалните клетки да възстановяват ДНК прекъсванията, които се получават от радиацията. Тези ДНК прекъсванията причиняват каскада от молекулярни събития надолу по веригата, които в крайна сметка водят до клетъчна смърт.

Пикочният мехур е с добър толеранс към радиолечението. Лъчетерапията е ефективно лечение за избрани пациенти с рак на пикочния мехур, което води до дългосрочен контрол на заболяването със запазване на нормалната функция на пикочния мехур [4]. Съвременните техники за лечение с лъчетерапия предлагат потенциал за подобряване на степента на излекуване и намаляване на неблагоприятните ефекти. Понастоящем стандартният режим на облъчване е конвенционална доза и схема на фракциониране до обща доза от 60–66 Gy с три или четири полета, покриваща пикочния мехур и тумора.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

За период от 01.2023г. до 31.12.2023г. в клиниката по урология към УМБАЛ „Света Марина“ - Плевен са преминали и оперирани 100 пациенти с установен повърхностен карцином на пикочния мехур. При всичките е проведен 6-седмичен курс интравезикална терапия, последван от контролни цистоскопии. Интравезикалните инсталации с Митомицин, Епирубицин или Калгевакс не дадоха съществени странични реакции. При 5 пациенти поради локален рецидив се проведе радиотерапия с ООД 30 Gy. Контролните цистоскопии се провеждаха на 3 месеца в рамките на първата година.

Най-често срещаният симптом при карцином на пикочния мехур е безболезнената хематурия. Няма специфичен скрининг за откриване на мехурния карцином. Образните изследвания и директната визуализация с цистоскоп поставят точната диагноза. Представяме алгоритъм за диагностика и лечение на NMIBC (Табл. 1).

Симптоми	Диагноза	Лечение
Хематурия и/или кръвни съсиреци в урината Дизурия Полакиурия Неотложност	Физикален преглед	Тумори с нисък риск TURB. Незабавна интравезикална химиотерапия Митомицин 40 мг. Епирубицин 50мг.
Супрапубична болка Болка в корема Болки в кръста	Клинико-лабораторни изследвания Туморни маркери	Тумори с умерен риск TURB. Незабавна интравезикална химиотерапия Митомицин 40 мг. Епирубицин 50мг. БЦЖ

Умора Загуба на апетит или загуба на тегло	Образни изследвания Ултразвук, КАТ, ЯМР, PET-CT Цистоскопия Трансуретрална резекция	Тумори с висок риск TURB. Незабавна интравезикална химиотерапия Митомицин 40 мг. Епирубицин 50мг. БЦЖ Лъчетерапия Имунотерапия
--	---	--

Таблица 1. Алгоритъм при NMIBC

Проследяването на карцинома на пикочния мехур зависи от вида и степента на риск за заболяването. При мускулно-неинвазивна болест с нисък риск рядко се наблюдава прогресия след петата година и тогава инвазивните методи за наблюдение могат да се заместят с неинвазивни. Засега няма надежден неинвазивен метод за проследяване рака на пикочния мехур, който да може да замести цитоскопията. Тя е основният диагностичен метод за следене на състоянието.

При пациенти с повърхностен уротелен карцином с висок риск проследяването трябва да продължи до края на живота, защото болестта рецидивира дори след 10 години.

Проследяването на пациенти с нисък и умерен риск налага цистоскопско изследване на 3, 9 и 18 месеца и веднъж годишно след това

Проследяването на пациенти с висок риск налага цистоскопско изследване

- * на всеки 3 месеца за първите 2 години
- * на всеки 6 месеца за следващите 2 години
- * веднъж годишно след това

Предлагаме следната схема за проследяване на пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур (Табл. 2).

Изследване	Период на контролни прегледи
Анамнеза и физикално изследване	3 месеца
Ехография на коремни органи	3 месеца
Рентгенография на гръден кош	6 месеца
Консултация с уролог	3 месеца
Цистоскопия	3 месеца
Цитология/биопсия от пикочен мехур	3 месеца
Цитология на урина	6 месеца
КАТ на гръден кош, абдомен, таз	При необходимост
Костна сцинтиграфия	При необходимост
MRT, PET-CT	При необходимост
Кръвна картина	3 месеца
ASAT, ALAT	3 месеца
Серумна урея, креатинин	3 месеца
Серумен общ протеин.CEA	6 месеца

Таблица 2. Клинично проследяване

ДИСКУСИЯ

Изготвянето на мултимодален алгоритъм за диагностика, лечение и проследяване на пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур беше водещо при нашето клинично проучване. След като обобщихме данните за 10 годишен период на проследяване решихме да предложим алгоритъм за лечение и проследяване на пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур. Водейки се от насоките на Българското урологично дружество, Европейската асоциация по урология. Международния комитет за лечение на рака пред възникна идеята този разширен алгоритъм и препоръки за лечение да бъде мултимодален. Тютюнопушенето увеличава риска с около 50%, защото съдържа множество канцерогени. Експозицията на канцерогенни вещества като полициклични аромати, амини, хлоровъглеродороди са рисков фактор. Отстраняването и намаляване на действието на тези фактори е с първостепенна роля за превенция на заболяването. Правилното и компетентно лечение на съпътстващите заболявания са от първостепенно значение за профилактика на раковата болест.

Диагнозата се поставя чрез:

1. Физикален преглед
2. Клинико-лабораторни изследвания
2. Цитологично изследване на урина
3. Ултразвуково изследване, КАТ или ЯМР
4. Цистоскопия-златен диагностичен стандарт
5. Трансуретрална резекция

След последващата оперативна интервенция при всички пациенти е необходимо провеждане на интравезикална химио и/или имунотерапия. Последващата високофокусирана лъчетерапия е следващото звено от мултимодалния модел. Приложението на имунотерапия при повърхностния карцином е факт, който води до регресия на заболяването.

1. Пациентите с TaT1 тумори с нисък риск от рецидив и прогресия трябва да имат цистоскопия на 3 месеца. Ако е отрицателен, следващата цистоскопия се препоръчва 9 месеца по-късно, а след това годишно в продължение на 5 години.

2. Пациентите с TaT1 тумори с висок риск от прогресия и тези с CIS трябва да имат цистоскопия и цитология на урината на 3 месеца. Ако са отрицателни, следващата цистоскопия и цитология трябва да се повтарят на всеки 3 месеца за период от 2 години и на всеки 6 месеца след това до 5 години, а след това годишно. Препоръчва се ежегодно КАТ или ЯМР.

3. Пациентите с TaT1 тумори с междинен риск от прогресия (около една трета от всички пациенти) трябва да имат проследяваща схема, използвайки цистоскопия и цитология, която е адаптирана според обективните и субективни фактори.

4. По време на проследяването при пациенти с положителна цитология и без видим тумор в пикочния мехур, се препоръчват биопсии или биопсии с PDD и изследване на ПОС (СТ урография, биопсия на простатата, на уретра).

Препоръки за лечение при Ta, T1 и Tis според стратификация на риска (Табл.3).

Категория на риска	Дефиниция	Препоръка за лечение
Тумори с нисък риск	Първичен, еденичен, TaG1 (PUNLMP, LG), <3 cm, без ОНД	Незабавна интравезикална химиотерапия след TURB.
Тумори със среден риск	Всички тумори, които не са дефинирани в двете съседни категории (между категорията с нисък и висок риск).	При пациенти с предхождаща ниска честота на рецидиви (по-малка или равна на един рецидив годишно) и очаквана оценка на рецидивирание EORTC <5, интравезикална химиотерапия след TURB. При всички пациенти или едногодишно лечение с BCG с пълна доза (индукция плюс три седмични инстилации на три, шест и дванадесет месеца), или инстилации на химиотерапевт (оптималната схема не е известна) за максимум една година.
Тумори с висок риск	Всяко от следните: T1 тумори; G3 (HG) тумор; ОНД; Множество, повтарящи се и с големина (> 3 cm) TaG1G2 / LG тумори	Интравезикални инстилации с BCG с пълна доза за една до три години, лъчетерапия или радикална цистектомия (при тумори с най-висок риск).
	Подгрупа с тумори с най-висок риск T1G3 / HG, свързан с едновременно CIS на пикочния мехур, множество и / или големи T1G3 / HG и / или повтарящи се T1G3 / HG, T1G3 / HG със CIS в простатата на уретрата	Трябва да се обмисли радикална цистектомия. При тези, които отказват или са подходящи- интравезикални инстилации с BCG с пълна доза за една до три години и лъчетерапия

Таблица 3. Стратификация на риска

Заклучение

Смята се, че мултидисциплинарния подход при лечение на повърхностния уротелен карцином има водещо място в новите ръководства за терапия на това заболяване. Добрият онкологичен отговор и качеството на живот са първостепенни при борбата срещу раковата болест.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Н. Николов, Н. Йорданов. *Хранене при уротелен карцином. Поведение при уротелен карцином; учебна книга 2020; Текстове за продължаващо медицинско обучение; ред. Д. Калев; Варна ; 2020; ISBN 978-619-7094-51-0; стр. 177-187*
2. Николов Н., Колев Н., Малкодански И., Любенов А., Дунев В., Бечев Б., Атанасов Б. *Интравезикална терапия на радиационния цистит с натриев хиалуронат при пациенти с повърхностен карцином на пикочния мехур, провели високо фокусирана нискодозна лъчетерапия. „Клинична урология“ ISSN 2738-778X, том 1, брой 2/2021*

3. *Николов Н., Дунев В., Атанасов Б. Лазер - индуцирана резекция на повърхностен карцином на пикочния мехур-начален опит. „ Клинична урология“ ISSN 2738-778X, том 2, брой 1/2022*
4. *Николов Н. Радиотерапия при рецидивиращ карцином на пикочния мехур в стадий T1-G3 - сравнителен анализ. „Урология и ендouroлогия“ ISSN 2535-0560, том 28, брой 1/2022*
5. *Nikolay I. Nikolov, Vladislav R. Dunev, Angel A. Anatoliev, Martin B. Stoykov, Boyan S. Atanasov, Intravesical therapy of superficial urothelial bladder cancer with BCG and Epirubicin 50 mg-comparative analysis. „Journal of biomedical and clinical research“ ISSN 1313- 6917, vol.15 No 1/2022*
6. *Malkodanski I., Atanasov B., Radev Vl., Bogdanov S., Genov P., Stefanovski P., Radev R., Nikolov N. Ultrasound-guided obturator nerve block in transurethral resection; Anaesthesiology and intensive care, vol. 4/2019, Year XLVIII, p. 30-32., ISSN 1310-4284, (Scopus)*

Адрес за кореспонденция:

Д-р Стефко Величков
УМБАЛ "Света Марина" - гр. Плевен
Клиника по урология
Ул. "Българска Авиация" 1

Corresponding Author:

Dr. Stefko Velichkov
UMBAL "Sveta Marina" - city of Pleven
Clinic of urology
1 "Bulgarian Aviation" St

ОБСТРУКТИВНИ УРОПАТИИ НА ГОРНИ ПИКОЧНИ ПЪТИЩА - ВРОДЕНИ И ПРИДОБИТИ

А. Ванов, Б. Атанасов, Ж. Атанасов, Н. Николов,
Р. Лъскова, А. Партенов, А. Анатолиев, С. Величков, Б. Пенев, В. Дунев
УМБАЛ "Света Марина" - гр. Плевен, Клиника по Урология

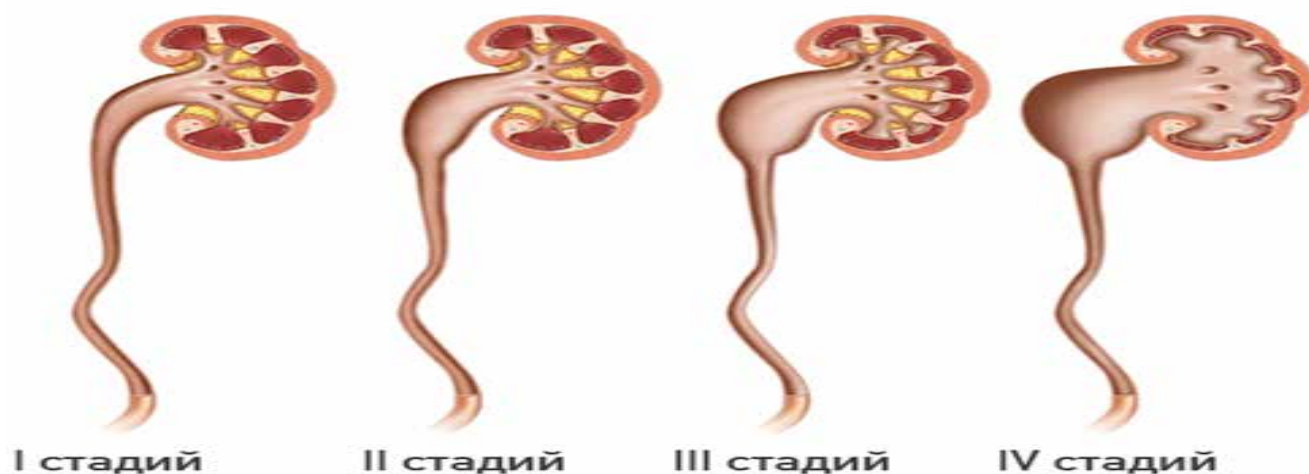
OBSTRUCTIVE UROPATHY OF THE UPPER URINARY TRACT - CONGENITAL AND ACQUIRED

A. Vanov, B. Atanasov, Zh. Atanasov, N. Nikolov,
R. Lyoskova, A. Partenov, A. Anatoliev, S. Velichkov, B. Penev, V. Dunev
UMBAL "Sveta Marina" - city of Pleven, Clinic of Urology

ВЪВЕДЕНИЕ

Обструктивната уропатия е структурна или функционална пречка на нормалния поток на урината, която понякога води до нарушена бъбречна функция (обструктивна нефропатия). Обструкцията може да бъде частична или пълна, едностранна или двустранна и горна (суправезикална) или долна (инфравезикална). Обструкцията може да възникне на всяко ниво на уринарния тракт и това води до хидронефроза. Хидронефрозата е устойчиво и прогресивно разширение на пиелокаликсната система съпроводено с нарушение на уринния поток от бъбрека към долния уринарен тракт. Това патологично състояние води до повишаване на интрапиелонното налягане и атрофия на бъбречния паренхим. През последните години, най-често използвана е наложилата се в урологична практика международна ултразвукова класификация за хидронефроза (Onen A., 2007) - модификация на класификацията на (Society for Fetal Urology - SFU, 1993), която разграничава 4 стадия на хидронефроза (Фиг. 1)

- I стадий - разширение на бъбречното легенче;
- II стадий - разширение на бъбречното легенче и чашките;
- III стадий - разширение на бъбречното легенче, чашките и изтъняване на бъбречния паренхим до $\frac{1}{2}$;
- IV стадий - разширение на бъбречното легенче чашките и изтъняване на бъбречния паренхим повече от $\frac{1}{2}$.



Фигура 1. Класификация на хидронефрозата

Анатомични отклонения	
Уретери	полип стриктура ектопичен уретер уретероцеле мегауретер Ретрокавален уретер
Компресия поради външни маси или процеси	
Женска репродуктивна система	Абсцес Бременност Тубо-яйчников абсцес Тумор (цервикален, яйчников) Пролапс на матката
Стомашно-чревен тракт	Апендикуларен абсцес <u>Болест на Крон</u> (чрез възпаление или абсцес) Киста Дивертикуларен абсцес Тумор
Кръвоносни съдове	Аберантни кръвоносни съдове Аневризма
Ретроперитонеума	Фиброза (идиопатична, хирургична, лекарствено-индуцирана) Хематом Лимфоцеле Лимфом Метастатичен тумор Тазова липоматоза <u>Саркоидоза</u> Туберкулоза
Функционални аномалии	
Пикочен мехур	Дисфункция на шийката на пикочния мехур Индуцирана с лекарства дисфункция на пикочния мехур (напр. От антихолинергични лекарства) Дисфункция на нервната система, причиняваща <u>неврогенен пикочен мехур</u>
Уретери	Пиело-уретерална или уретро-везикална дисфункция
Механично запушване на лумена на пикочните пътища	
Бъбречно легенче или уретери	Кръвен съсирек <u>уролитиаза</u> <u>Уротелиален карцином</u>

Таблица 1. Причини за обструктивна уропатия на горни пикочни пътища.

В началните етапи на заболяването бъбрека външно малко се различава от здрав орган, открива се само разширяване на легенчето и чашките. Повишеното налягане в уретера, независимо от причините, води до хипертрофия на мускулния слой на пикочопровода в резултат на което се удължава и прегъва. Съединителнотъканните сраствания в парауретералното пространство фиксират тези изменения и предизвикват вторична обструкция на пикочните пътища. Този процес се развива доста бавно и винаги се съпровожда с нарушена динамика на пикочопровода - намалява амплитудата на съкращенията и тяхната честота. Повишеното налягане води и до хипертрофия на мускулния слой на бъбречното легенче. След това настъпва декомпенсация – гладкомускулните клетки се преразтягат и престават да се съкращават. Настъпва дилатация на бъбречните чашки и легенчето. При обструкция и последваща задръжка на урина в легенчето, налягане в тубулите (както и вътре

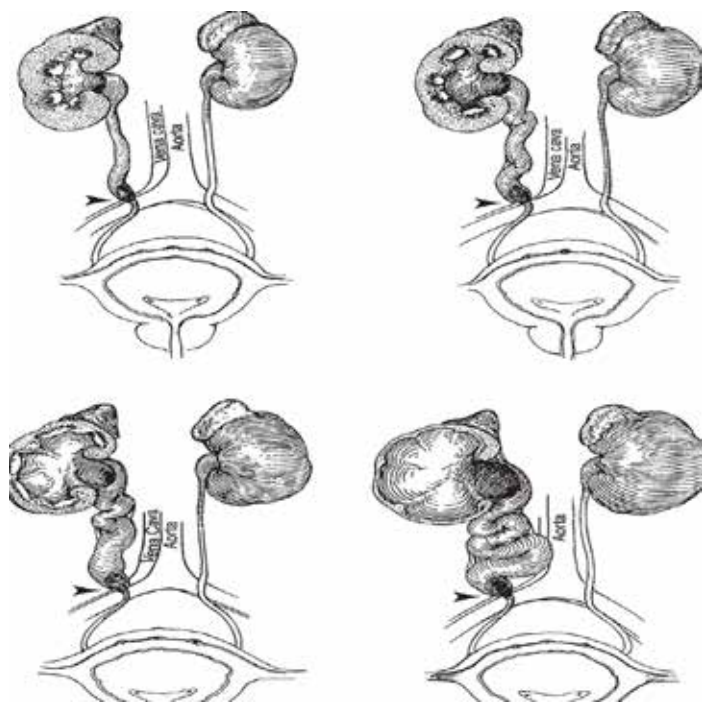
капсулното налягане) се повишава до 30 mm Hg. В тези случаи филтрацията в гломерулния апарат намалява. Когато интрапиелонното налягане бързо се повишава до филтрационното налягане се прекратява гломерулната филтрация, повишава се проницаемостта на лигавицата в най-слабото място - сводовите (форниксите) на чашките. В резултат на това урината от легенчето прониква в интерстициалната тъкан на бъбрек, от където се засмуква в лимфатичните съдове. Включват се и други компенсаторни механизми за намаляване на налягането в легенчето които помагат за по-продължителното функциониране на бъбрека при обструкция. Чрез резорбция на урина по лимфен, венозен и интерстициален път налягането в легенчето пада и филтрацията в гломерулния апарат се възстановява. По този начин се обяснява защо бъбрекът продължава да функционира и при изразена хидронефроза. Времето и скоростта, с които се развива необратимо увреждане на бъбрека след запушване, зависи от много фактори, които са трудни за предвиждане.

Степента на възстановяване на скоростта на гломерулната филтрация зависи от продължителността на периода за обструкция:

- ако обструкция е ликвидирана в течение на 1 седмица, то функцията на бъбрека може да се възстанови напълно;
- ако периода на обструкция продължава 4 седмици, то скоростта на гломерулната филтрация на бъбрека се възстановява на 20%;
- след 6-8 седмична непрекъсната пълна обструкция, подобряване на функцията на бъбрека или не се наблюдава, или е незначителна.

За да се предотврати необратимо увреждане, обструкцията на пикочните пътища трябва да бъде диагностицирана и лекувана възможно най-рано.

Ако състоянието не бъде овладяно и обструкцията не бъде ликвидирана бързо може да се стигне до атрофия на бъбречния паренхим и до сериозно нарушаване на бъбречната функция.



Симптоматиката на обструктивната уропатия на горни пикочни пътища се представя от две групи на симптоми: тези на хидронефрозата и симптоми на придружаващите заболявания и урологичните усложнения. Основният симптом на хидронефроза е болката в лумбалната област. Болките най-често имат различна интензивност или са слаби и постоянни, типични по характер, а в ранните стадии – могат да са от типа на бъбречна колика с типична локализация и ирадиация по хода на уретера към слабините (външните полови органи бедрото или перинеума при жени, в тестиса при мъжете). Интензивността на болката отразява в по-голяма степен скоростта на развитие на обструкцията, отколкото нейната степен. Острата обструкция на уретера се съпровожда с мъчителна болка, докато бавно развиваща се обструкция може да протича безсимптомно.

Симптомите на бъбречна колика са по типични за началния етап на хидронефроза. В по-късен етап, хидронефроза се манифестира с тъпа болка в лумбалната област или болката изчезва. Клиничните прояви на обструкция на пикочопровода са разнообразни и до известна степен зависят от възрастта на пациента, от локализацията, скоростта на развитие и продължителността на обструкцията в съответния сегмент на пикочните пътища. Често болните съобщават за намалено количество на отделената урина преди и по време на болковия пристъп и увеличаване на урината след прекратяване на болката. Друг важен симптом е тумороподобна формация, която се палпира. Понякога единственият симптом на хидронефроза на бъбреците е хематурия (микро- и макроскопска). Повишаване на температурата по време на болковия пристъп се наблюдава в случаите на присъединяване на

инфекция и е налице пиелонефрит. С времето хидронефрозата прогресира. Когато обструктивната уропатия на горни пикочни пътища е в напреднал стадий на развитие, се откриват признаци на намалената бъбречната функция: появяват се хронична умора и намалена работоспособност, възниква транзиторна артериална хипертония, развитие на синдромите на хронична бъбречна недостатъчност, уремия, анемичен синдром, метаболитна ацидоза, хиперкалиемия и др. Симптоми на бъбречна недостатъчност се появяват главно при двустранна обструкция, която постепенно и често води до атрофия на бъбречния паренхим и смърт на болния. В тези случаи смъртта на пациента настъпва от интоксикация от продуктите на азотната обмяна и нарушеният водно-електролитния баланс. Усложненията на обструктивната уропатия най-често зависят от причината, местоположението, степента и продължителността на обструкцията, както и от наличието на инфекция на пикочните пътища.

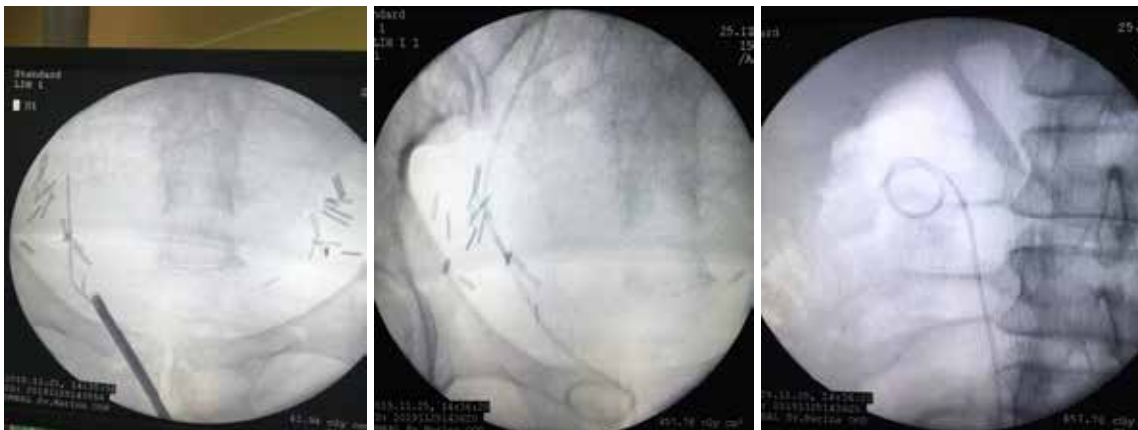
Най-чести усложнения са: инфекции на пикочните пътища с изостряне на обструктивния пиелонефрит които могат да доведат до пиелонефроза и уросепсис. Септичният синдром е най-тежкото усложнение, което се характеризира и с висока смъртност. Животозастрашаващо усложнение на хидронефрозата може да се случи при спонтанна руптура на пиелонефротичния бъбрек, в резултат на което се излива инфектираната урина в ретроперитонеалното пространство. Лечението на инфекцията в период на обструкция представлява голяма трудност. Затова ликвидацията на обструкцията е необходимо условие за ефективното отстраняване на съпътстваща инфекция. Друго сериозно усложнение се явява бъбречната недостатъчност. Хроничната бъбречна недостатъчност (ХБН) се дефинира като прогресиращо и обикновено невъзвратимо намаляване на гломерулната функция, водещо до намаляване на гломерулната филтрация и увеличаване нивата на серумните креатинин и урея. ХБН е синдром, при който вследствие на различни хронични бъбречни заболявания настъпва необратима загуба на основните бъбречни функции: отделителна (екскреторна), регулираща (хомеостатична) и инкреторна (ендокринна). Бъбреците са способни да компенсират до голяма степен постепенно отпадащата тяхна функция. ХБН в урологията се явява най-често като усложнение на бъбречно-каменната болест, възпалителни заболявания на бъбречния паренхим (хроничен пиелонефрит), обструктивни уропатии от различен характер, вродените аномалии и неврогенните разстройства при травми на гръбначния мозък.

За да се предотврати необратимо увреждане, обструкцията на пикочните пътища трябва да бъде диагностицирана и лекувана възможно най-рано. Признаци за нарушения на бъбречната функция при хидронефроза могат да се открият в изследванията на кръвта и урината. Биохимичните показатели на кръвта показват завишени стойности на креатинин, урея, изменения в електролитния баланс (натрий, калий) и алкално-киселинното равновесие. Диагнозата се поставя предимно с образни методи: трансабдоминална ехография, екскреторна (или инфузионна) урография и микционна урография, КАТ, МРТ на бъбреци и по-рядко радиологични методи (изотопна нефрография и бъбречна сцинтиграфия). За визуализация на препятствия на оттока на урината при уретерохидронефроза могат да се прилагат ендоскопични методи -. цистоскопия, уретероскопия, нефроскопия.

Лечението цели дрениране на урината (чрез постоянен или временен катетър), докато се открие основната причина за обструктивната уропатия. При неусложнена обструкция на горните пикочни пътища (без наличие на инфекция) първ метод на избор за дезобструкция е поставянето на стент тип JJ (Фиг. 2).

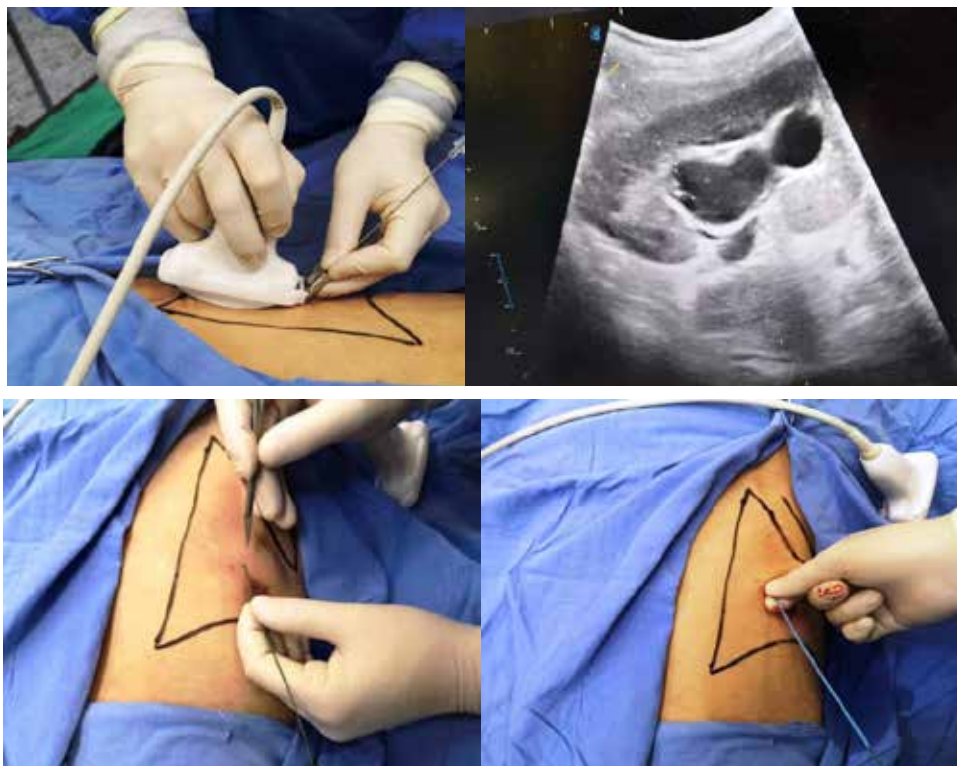


Фигура 2. Ендоскопски образ при ретроградно стентирание



Фигура 3. Ретроградно стентирание под скопичен контрол с телен водач

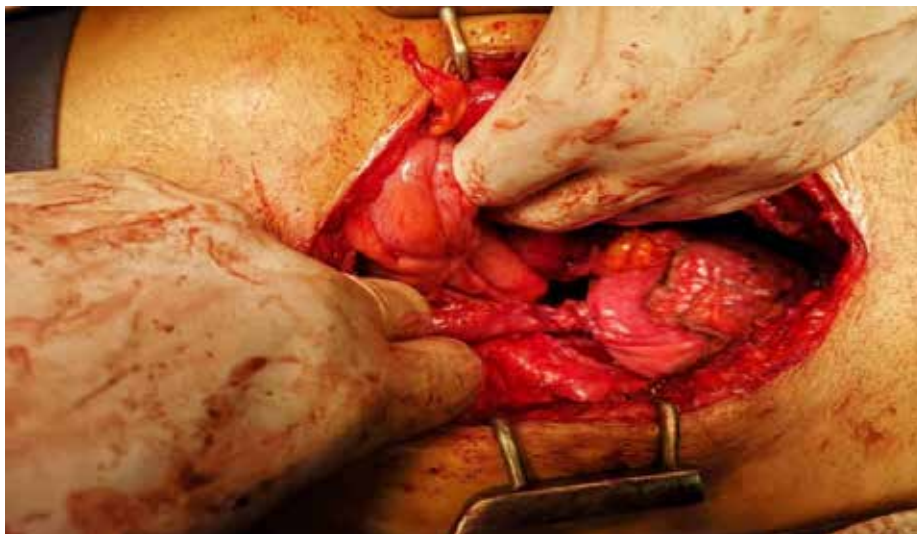
Перкутанната нефростомия е широко използвана процедура за отклоняване на урината и декомпресия на каликсната система на бъбрека в различни клинични условия и е метод за предпочитане при усложнени обструктивни уропатии (при наличие на инфекция) както и при неуспешно поставяне на уретерална протеза (стент тип JJ) (Фиг. 3).



Фигура 3. Поставяне на перкутанна нефростома под ехографски контрол

Възстановяването на проходимостта на ГПП при стриктури на уретерите остава един от най-трудните проблеми на оперативната урология. Уретралните стриктури са най-честите усложнения при хирургия в малък таз както и следлъчевите фиброзни промени в дисталните части на уретерите. Съобщава се, че най-ранният опит за реимплантация на уретера е правен от Nussbaum през 1876 г. В момента операцията уретероцистонеоанастомоза (UCA) с право е получила най-голямо признание за възстановяване на проходимостта на дисталните уретери (Фиг. 4). За първи път тази операция е извършена през 1893 г. от W. Van Hook. И във времето тази техника постоянно е подобрявана. Дадената операция е напълно физиологична, тъй като тъканите на ПМ и пикочопровода са напълно идентични. При възрастното население UCA се използва предимно при заболяване или травма, включваща дисталната част на уретера, което води до запушване или фистула. Обикновено лечението на уретералното нараняване, стриктура и обструкция зависи от дължината на дефекта, местоположението, етиологията и времето на диагнозата. UCA е процедура на избор за коригиране на дистални увреждания на уретера в непосредствена близост до пикочния мехур, които са с размери

4-5 cm. Принципите за получаване на успешни резултати от УСА включват липса на напрежение, освобождаване и „шпатулиране“ на уретера както и следоперативно дрениране. По-продължителна стриктура или висока лезия на уретера може да бъде преодоляна с везико-псоасно прикрепване или операция по Боари.



Фигура 4. Завършена уретеро-везикална анастомоза без напрежение

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Chevalier RL, Klahr S. Therapeutic approaches in obstructive uropathy. Semin Nephrol. 1998, Vol. 18, P. 652-658.
2. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: Introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. Pediatr. Radiol. 1993; Vol. 23 P. 478-480.
3. Goklu MR, Seckin KD, Togrul C, et al. Effect of hydronephrosis on survival in advanced stage cervical cancer. Asian Pacif J Cancer Prevent 2015; 16:4219-22.
4. Greenberg S., Ring E., Olcaga J. et al. Antegrade ureteral catheterization prior to complicated ureteral surgery. Urol. Radiol., 1981, Vol. 2, № 2, P. 99-101.
5. Gregoir W, Van Regemorter G. Le reflux vesicoureteral congenital. Urol Int. 1964, № 18, P.122-136.
6. Hashim Hashim, Christopher R.J. Woodhouse Ureteropelvic Junction Obstruction. Eur. Urol. (Suppl.), 2012 Vol. 11, P. 25-32.
7. Jeong I.G., Hank S., Joung J.Y., Seo H.K., Chung J. The outcome with ureteric stents for managing non-urolological malignant uretric obstruction. BJU Int., 2007, Vol. 100 (6), P. 1288-1291.
8. Ku J.H, Lee S.W, Jeon H.G. et al. Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stents in the management of extrinsic ureteral obstruction in advanced malignancies: are there differences? Urology. 2004. Vol. 64, P. 895-9
9. Nickel J.C. A novel technique of ureteroneocystostomy (extravesical seromuscular tunnel): a clinical report of the first 12 cases. BJU Int., 2000, Vol. 85 (9), P. 1156-1157.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Боян Атанасов
УМБАЛ "Света Марина" - гр. Плевен
Клиника по урология
Ул. "Българска Авиация" 1
e-mail: atanasovmd@yahoo.com

Corresponding Author:

Prof. Boyan Atanasov
UMBAL "Sveta Marina" - city of Pleven
Clinic of urology
1 "Bulgarian Aviation" St
e-mail: atanasovmd@yahoo.com

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ ЗА ПУБЛИКУВАНЕ В СПИСАНИЕ „КЛИНИЧНА УРОЛОГИЯ“

В списание „Клинична урология“ се приемат за публикуване: оригинални статии, обзори, клинични случаи, реферати, рецензии, кратки научни съобщения (писма до редактора и др.). Първите три жанра са обект на рецензиране (със стандартизирани формуляри), а останалите подлежат на експертна преценка от страна на редколегиата. Обхватът на списанието включва широк кръг медицински теми от сферата на урологията, онкологията, хирургията, нефрологията, акушер-гинекологията, анестезиологията, рентгенологията и др. Предложените за разглеждане статии не трябва да са публикувани преди това в други научни списания. Компоненти на научна статия: заглавна страница (на български и английски език), резюме (на български и английски език), ключови думи (на български и английски език), въведение, материал и методи, резултати, обсъждане, заключение и библиография (само на английски език).

Заглавна страница – включва заглавие, имена на авторите, тяхната месторабота и адрес за кореспонденция (на водещия автор), на български и английски език.

Резюме - включва въведение, цел, материал и методи, резултати, заключение и ключови думи на български и английски език. То не трябва да съдържа цитати, илюстративен материал и аббревиатури.

Ключови думи - използват се за тематично категоризиране на статията в световната база данни и съответното търсене при справка. Ключовите думи за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични думи или кратки словосъчетания и да са на български и английски език.

Въведение - основната му функция е да даде отговор на въпросите: какви са мотивите за провеждане на изследването и каква е пряката му цел.

Материал и методи - назовават се броят на изследваните пациенти, периодът на проучването, мястото, където е проведено изследването и използваните методи.

Резултати - съдържа всички резултати и илюстративен материал (снимки, диаграми, таблици).

Обсъждане - интерпретират се данните и тяхното значение, разглеждат се проблеми с използваните методи/техники, сравняват се сходства и различия с други студии от литературната справка, извежда се приносът на резултатите за осветляване на поставения проблем.

Заключение - резюмира основните резултати и прави изводи от изследването.

Библиография – изписва се на английски език и се подрежда по реда на поява на източниците в текста. Изписването на всеки източник е на нов ред с арабска номерация.

Данните се оформят по следния начин:

- *при цитирана статия* - имена на авторите, заглавие на статията, заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година на издаване, том, номер на книжката, начална и последна страница на статията.

Пример: Cook TM, Eaton JM, Goodween AP. Epidural analgesia following upper abdominal surgery. Eur Urol, 2019; 27(1):197-201.

- *при цитиран сборник или книги* – имена на авторите, заглавие на статията, заглавие на сборника, поредност на изданието, редактори, местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до).

Пример: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.

Ако авторите са до трима, се изписват фамилиите, последвани от инициалите им (без точки). Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише "и др." (за латиница – "et al.").

Технически изисквания

Вид публикация; Брой думи в основния текст; Брой думи в резюмето; Брой референции: Оригинална статия 2500-5000; 200-300; 30, Обзор 3000-6000; 100-200; 50, Клиничен случай 1000-3000; 100-200; 20, Кратко научно съобщение, реферат, рецензия 500; 1000; 10. Приемат се файлове на програма MS Word. Няма специфични изисквания за размер и вид на шрифта, разстояние между редовете, полета и друго оформление. Илюстративният материал (таблицы, фигури, снимки) се поставя на съответните места в текста със заглавия и легенди на български език. Заглавията на фигурите не трябва да са включени в изображението. Необходимо е снимките да бъдат с добро качество (поне 300 dpi) и подходящ формат (.jpg, .tif, .png). Таблиците трябва да бъдат предоставени във формат, който може да се редактира и да са чернобели. Използваните в текста специфични съкращения се въвеждат в скоби при първата поява на цялото наименование. Мерните единици следва да са по системата SI. Материалите се изпращат на e-mail на главния редактор: atanasovmd@yahoo.com

ПРОСТАКУТ

150 mg/140 mg/50 mg/7,5 mg/25 µg, капсули
коприва/Върбовка/пигеум африканум/
цинк/селен

МАКСИМАЛНА ГРИЖА ЗА ПРОСТАТАТА

- повлиява симптомите на възпалена простата
- повлиява симптомите на доброкачествено уголемена простата
- облекчава микционните смущения
- повлиява сперматогенезата и сексуалната функция



www.fortex.bg

СТЕРОЛИТ

ИНОВАТИВНА ФОРМУЛА ПРИ БЪБРЕЧНИ КАМЪНИ

- допринася за разтваряне на бъбречните камъни
- подпомага безболезненото отделяне
- допринася за предпазване от повторно появяване
- без странични ефекти



TAMSOL®

0,4 mg tamsulosin

Да си върнем насладата



ГЕДЕОН РИХТЕР

За пълна информация: 1379 София, бул. "Акад. Иван Гешов" №2Е, Бизнес център "Сердика", тел.: 02/ 812 90 63;

Лекарствена безопасност и медицинска информация тел. : 02/ 812 90 77

КХП: 20060563/04.08.2020

KEDP/DADL65