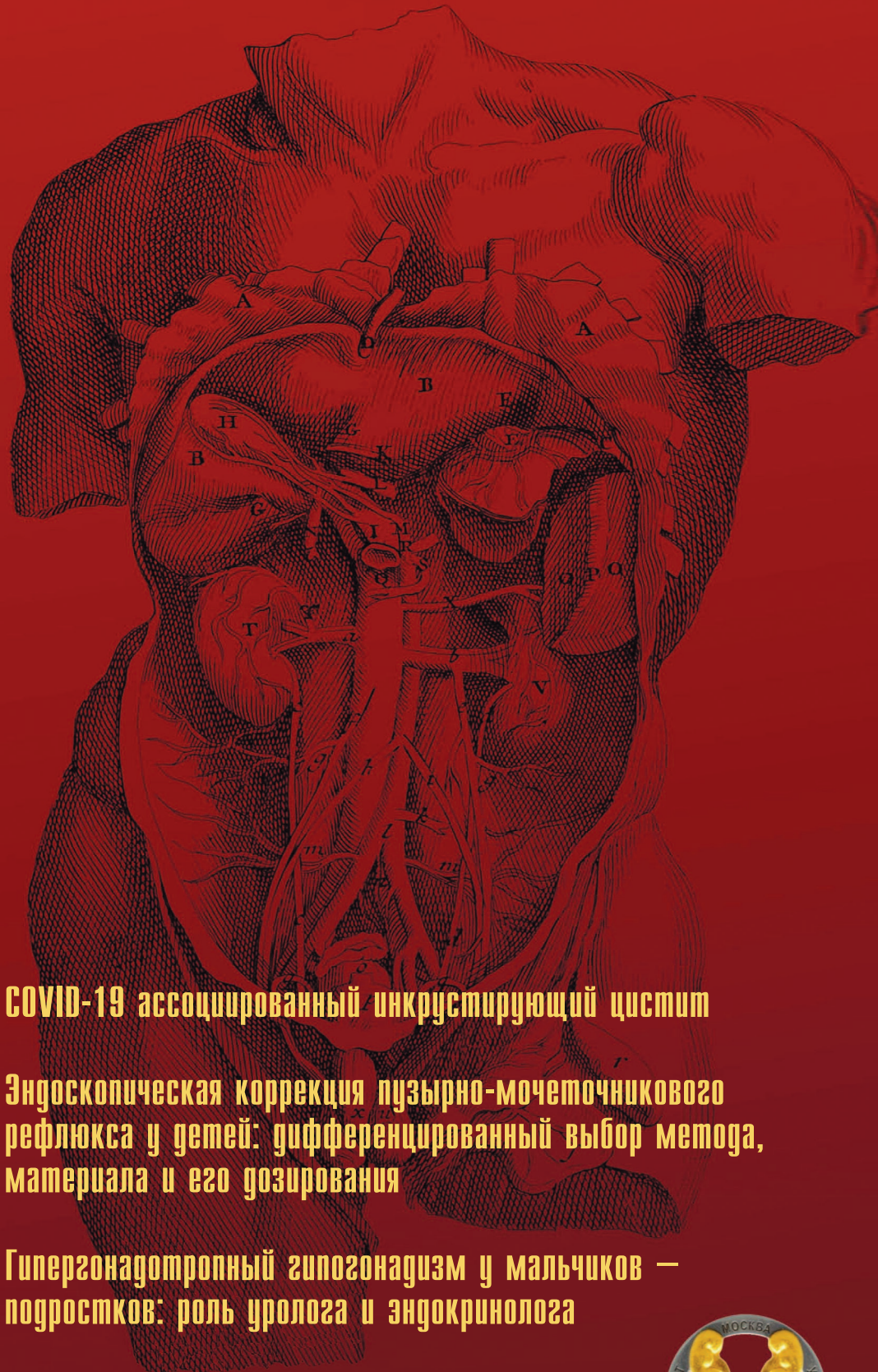


ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ EXPERIMENTAL AND CLINICAL UROLOGY

УРОЛОГИЯ



COVID-19 ассоциированный инкрустирующий цистит

Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей: дифференцированный выбор метода, материала и его дозирования

Гипергонадотропный гипогонадизм у мальчиков — подростков: роль уролога и эндокринолога

Стереотип потребления липидов больными мочекаменной болезнью



Омник Окас



тамсулозин в инновационной
форме доставки^{1,2}



**Снижение
ноктурии на 57%**

и улучшение
качества жизни³

**Благоприятный профиль
кардио-васкулярной
безопасности⁴**

**Минимальный риск
ретроградной эякуляции**

среди селективных
α1-адреноблокаторов^{**5}

Действие 24 часа

и удобный прием
в любое время дня^{1,2}

**Премиальный продукт
по доступной цене***



Реклама
OMNOCAS_2021_0007_RU_DEC_2021_onpoint

Информация для специалистов здравоохранения
АО «Аstellас Фарма», 109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16
Тел. +7 (495) 737-07-56

* на 50% снижена цена на Омник Окас в прайс-листе АО «Аstellас Фарма»

** По данным прямого сравнительного исследования с силодозином

1. Michel M. et al. European Urology Supplements 4 (2005) 15–24.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Омник ОКАС (ЛС-000849 от 24.02.2011) доступна на сайте <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

3. D'Avan B et al. Eur Urol Suppl. 2005;4:61-63.

4. Michel MC et al. Eur Urol Suppl. 2005;4:53-60.

5. Chapple C. et al. EUROPEAN UROLOGY 59 (2011) 342 – 352.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал
<https://doi.org/10.29188/2222-8543>

№4 2021

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4>

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология» издается с 2009 года. Входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Russian Science Citation Index (RSCI), CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках – КиберЛенинка, Readera, Google Scholar.

Онлайн полнотекстовая версия журнала доступна на сайте журнала ecuro.ru и в мобильном приложении для урологов Uro+, на сайте Научной электронной библиотеки elibrary.ru.

МИССИЯ ЖУРНАЛА «Экспериментальная и клиническая урология» – научная, исследовательская, образовательная.

ЦЕЛЬ ИЗДАНИЯ – информировать врачей о достижениях в урологии, формируя понимание фундаментальных основ и способность смотреть в будущее специальности.

ЗАДАЧА ЖУРНАЛА – публиковать современную информацию о научных экспериментальных и клинических исследованиях, носящих фундаментальный характер, а также о диагностике и лечении урологических заболеваний.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Учредитель журнала – ООО «Мегалит Медика»

Издатель журнала – ООО «Уромедиа»

Стратегический партнер журнала – НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения России

Адрес редакции: д.11, ул. Золотая, г. Москва, 105094, Россия

e-mail: ecuro@yandex.ru

сайт: <http://www.ecuro.ru>

Статьи направлять по адресу:

д.11, ул. Золотая, г. Москва, 105094, Россия

или подать по электронной почте: ecuro@yandex.ru

Выпускающий редактор – Комарова В.А.

komarovava@mail.ru

Корректор – Болдырева Ю.Г.

Дизайн и верстка – Белова О.А.

Руководитель проекта – Шадеркина В.А.

viktoriashade@uroweb.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77 – 38690 от 22.01.2010

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Экспериментальная и клиническая урология» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции, но содержать поиск научной истины.

ISSN print 2222-8543; ISSN online 2712-8571

Экспериментальная и клиническая урология. 2021.

Том 14. № 4. 1–136

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4>

Отпечатано в типографии «Тверская фабрика печати»
Тираж 1500 экз.

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

Quarterly scientific-and-practical peer-reviewed journal
<https://doi.org/10.29188/2222-8543>

№4 2021

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4>

The journal «Experimental and Clinical Urology» has been published since 2009. Put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI), Russian Science Citation Index (RSCI), CrossRef, articles are indexed using a digital object identifier (DOI).

The electronic version of the journal is presented in the leading Russian and world electronic libraries – CyberLeninka, Readera, Google Scholar.

The online full-text version of the journal is available on the website of the journal ecuro.ru and in the mobile application for urologists Uro +, on the website of the Scientific Electronic Library elibrary.ru.

THE MISSION OF THE JOURNAL «Experimental and Clinical Urology» is scientific, research, educational.

THE PURPOSE OF THE PUBLICATION is to inform specialists about advances in urology, forming an understanding of the fundamental foundations and the ability to look into the future of the specialty.

THE GOAL OF THE JOURNAL is to publish up-to-date information on scientific experimental and clinical research of fundamental nature, as well as on the diagnosis and treatment of urological diseases.

CONTACT INFORMATION

The founder of the magazine – «Megalit Medica» LLC

Publisher of the magazine – «Uromedia» LLC

Strategic partner of the journal – Research Institute of Urology and Interventional Radiology N. Lopatkin – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia

Editorial Office:

11, st. Zolotaya, Moscow, 105094, Russia.

e-mail: ecuro@yandex.ru

website: <http://www.ecuro.ru>

Articles should be sent to the address:

11, st. Zolotaya, Moscow, 105094, Russia.

or submit by e-mail: ecuro@yandex.ru

Managing editor: Komarova V.A.,

komarovava@mail.ru

Proofreader: Boldyreva Yu.G.

Design and article layout: Belova O.A.

Project manager: Shaderkina V.A.,

viktoriashade@uroweb.ru

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (ПИ № ФС 77 – 38690 dated 22.01.2010).

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the «Experimental and Clinical Urology».

The editorial board is not responsible for advertising content.

The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board but contain a search for scientific truth.

ISSN print 2222-8543; ISSN online 2712-8571

Experimental and Clinical Urology. 2021.

Volume 14. No. 4. 1–136

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3>

Printed in a typography «Tver Printing Factory»

1500 copies

<http://www.ecuro.ru>

БЛАГОДАРНОСТЬ РЕЦЕНЗЕНТАМ

Сотрудники редакции «Экспериментальная и клиническая урология» выражают огромную признательность всем экспертам, которые принимают участие в работе над каждым выпуском журнала – отбирают самые качественные исследования, самые смелые экспериментальные работы, самые полные литературные обзоры и уникальные клинические случаи.

Ваша работа, коллеги, позволяет журналу повысить профессиональный уровень и предоставлять урологическому сообществу действительно новый качественный специализированный материал.

Огромное количество научных публикаций, поступающих на рассмотрение в редакцию журнала, не всегда соответствует высоким требованиям международных изданий. Вместе с редакцией наши рецензенты в свое личное время и совершенно бескорыстно выбирают достойные статьи, дорабатывают их для своевременной подготовки к публикации.

Ваши безупречные теоретические знания, бесценный практический опыт, умение работать в команде позволяют всегда найти правильные решения, которые соответствуют цели, задачам и редакционной политике нашего журнала.

Число рецензентов журнала «Экспериментальная и клиническая урология» постоянно растет – в настоящее время это более 60 ученых из России и зарубежных стран.

Выражаем благодарность рецензентам за детальный и скрупулезный анализ статей журнала «Экспериментальная и клиническая урология» №4 за 2021 г.

**С уважением и благодарностью,
редакция журнала «Экспериментальная и клиническая урология»**

TO THE REVIEWERS: LETTER OF APPRECIATION

The editorial board members of the «Experimental and clinical urology» journal is very grateful to all the experts, taking part in the workflow on each journal issue, selecting the highest quality research, the most daring experimental works, the most complete literature reviews and unique clinical cases.

Dear colleagues, your work allows to improve the journal professional level and provide the urological community with new high-quality specialized content.

A huge number of scientific publications, submitted to the journal editorial board, does not always meet the strict requirements of international publications. In cooperation with the editorial staff, our reviewers choose worthy articles and selflessly modify them for timely preparation for publication.

Your impeccable theoretical knowledge, invaluable practical experience and skill to work in a team allow you to find the only correct solutions that correspond with the goal, objectives and editorial policy of our journal.

The number of the «Experimental and clinical urology» journal reviewers is constantly growing – currently there are more than 60 scientists from Russia and foreign countries.

We express our gratitude to the reviewers for a detailed and thorough analysis of the articles of the «Experimental and clinical urology» journal No 4 (2021).

With respect and gratitude, the editorial board members of the «Experimental and clinical urology» journal.

**With respect and gratitude,
the editorial board of the journal «Experimental and Clinical Urology»**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Аполихин Олег Иванович – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, Директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Сивков Андрей Владимирович – к.м.н., заместитель директора по научной работе, ведущий научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Комарова Вера Александровна – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Кирпатовский Владимир Игоревич – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

Москалев Игорь Николаевич – к.м.н., уролог КДО ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФБМА России (Россия, Москва)

Шадеркин Игорь Аркадьевич – к.м.н., заведующий лабораторией электронного здравоохранения Института цифровой медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Россия, Москва)

Шадеркина Виктория Анатольевна – научный редактор портала Uroweb.ru (Россия, Москва)

Монаков Дмитрий Михайлович – к.м.н., врач-уролог ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина (Россия, Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Борис Яковлевич – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-лечебной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

Аполихина Инна Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель отделения Эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Президент Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии (АСЭГ) (Россия, Москва)

Голованов Сергей Алексеевич – д.м.н., заведующий лабораторией биохимических исследований НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

Грицкевич Александр Анатольевич – д.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии Национального медицинского исследовательского центра хирургии им. А.В. Вишневского, профессор образовательного отдела НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, профессор кафедры урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии Российского университета дружбы народов (Россия, Москва)

Евдокимов Валерий Васильевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

Ефремов Евгений Александрович – д.м.н., профессор, заведующий отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

Игнашин Николай Семенович – д.м.н., профессор, Клиника на Ленинском, (Россия, Москва)

Казаченко Александр Викторович – д.м.н., заведующий отделом образования, заместитель директора по лечебной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

Катибов Магомед Исламбегович – д.м.н., профессор кафедры урологии Дагестанского государственного медицинского университета, заведующий урологическим отделением ГКБ №1 г. Махачкалы (Россия, Махачкала)

Костин Андрей Александрович – член-корр РАН, д.м.н., заведующий кафедрой урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии РУДН (Россия, Москва)

Кызласов Павел Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования. Руководитель центра урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Главный внештатный уролог ФМБА России (Россия, Москва)

Меринов Дмитрий Станиславович – к.м.н., заведующий отделом эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

Ощепков Василий Николаевич – к.м.н., главный врач ГБУЗ «Севастопольский городской онкологический диспансер им. А.А. Задорожного» (Крым, Россия)

Перепанова Тамара Сергеевна – д.м.н., профессор, заведующая отделом инфекционно-воспалительных урологических заболеваний с группами клинической фармакологии и эфферентных методов лечения НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

Ромих Виктория Валерьевна – заведующая лабораторией уродинамики НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

Рудин Юрий Эдвартович – д.м.н., профессор, заведующий отделом детской урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

Сафаров Равшан Мухитдинович – д.м.н., профессор, заведующий консультативным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

Синюхин Вячеслав Николаевич – д.м.н., профессор, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

Сосновский Игорь Борисович – д.м.н., заведующий отделением онкоурологии Краснодарского краевого клинического онкологического диспансера (Россия, Краснодар)

Ходырева Любовь Алексеевна – д.м.н., доцент кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Россия, Москва).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аль-Шукри Сальман Хасунович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, заслуженный врач РФ (Россия, Санкт-Петербург)

Акилов Фархад Атауллаевич – д.м.н., профессор, председатель правления Узбекского Научного Общества Урологов, Директор РСЦУ МЗ РУ (Республика Узбекистан)

Алчинбаев Мирзакарим Каримович – д.м.н., профессор, директор Научного Центра урологии им. Б.У. Джарбусынова (Республика Казахстан)

Амосов Александр Валентинович – д.м.н., профессор кафедры урологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Россия, Москва)

Братчиков Олег Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Курского государственного медицинского университета (Россия, Курск)

Гудков Александр Владимирович – д.м.н., профессор, главный уролог Томской области (Россия, Томск)

Думбрэвяну Ион Васильевич – д.м.н., доцент кафедры урологии и хирургической нефрологии «ГУМФ Н. Тестемичану», главный специалист Минздрава Республики Молдова по андрологии и сексуальной медицине (Республика Молдова)

Еркович Андрей Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии НГМУ (Россия, Новосибирск)

Журавлев Владимир Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии УГМА, заведующий областным урологическим центром в Свердловской ОКБ№1 (Россия, Екатеринбург)

Какорина Екатерина Петровна – д.м.н., профессор кафедры Организации Здравоохранения ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Россия, Москва)

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава РФ (Россия, Москва)

Медведев Владимир Леонидович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, заместитель главного врача по урологии ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ КК, главный внештатный уролог и трансплантолог МЗ КК, президент Ассоциации урологов Кубани, Заслуженный врач Российской Федерации (Россия, Краснодар)

Неймарк Александр Израилевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и нефрологии АГМУ (Россия, Барнаул)

Ниткин Дмитрий Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и нефрологии БелМАПО, член Белорусской ассоциации урологов, действительный член Европейской ассоциации урологов. Заместитель председателя ОО «Белорусская ассоциация урологов», Член редколлегии журнала «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа» (Республика Беларусь)

Павлов Валентин Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор Башкирского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой урологии с курсом ИПО (Россия, Уфа)

Шуляк Александр Владиславович – д.м.н., профессор, ГУ «Институт урологии НАМН Украины» (Украина)

Усупбаев Акылбек Чолпонкулович – д.м.н., профессор, член Всемирной ассоциации урологов, Европейской ассоциации урологов и Ассоциации андрологов Турции и стран Средней Азии (Кыргызская Республика)

EDITOR-IN-CHIEF

Apolikhin Oleg I. – Corresponding Member RAS, MD, PhD, Professor, Director of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Sivkov Andrey V. – MD, PhD, Deputy Director for Research, Leading Researcher of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

EXECUTIVE EDITOR

Komarova Vera A. – MD, PhD, Leading Researcher of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

SCIENTIFIC EDITORS

Kirpatovskiy Vladimir I. – MD, PhD, professor, Head of the laboratory of experimental modeling of urological diseases of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiology Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

Moskalev Igor N. – PhD, urologist, KDO FGBU PhD «Federal Center of Brain and Neurotechnologies» FBMA Russia (Russia, Moscow)

Shaderkin Igor A. – PhD, Head of the Laboratory of Electronic Healthcare of the Institute of Digital Medicine of the First Moscow State Medical University them Sechenov – Sechenov University (Russia, Moscow)

Shaderkina Victoria A. – scientific editor of the portal Uroweb.ru (Russia, Moscow)

Monakov Dmitry M. – Ph.D., urologist, GBUZ GKB im. S.P. Botkina (Russia, Moscow)

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Alekseev Boris Ya. – MD, PhD, Professor and Head of Oncourology Training Course at the Urology Department, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Director for Scientific Affairs, National Medical Radiology Research Center (Russia, Moscow)

Apolikhina Inna A. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of the FSBI NMITs AGP named after Kulakova of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology First Moscow State Medical University them Sechenov (Sechenov University) of the Ministry of Health of Russia, President of the Association of Specialists in Aesthetic Gynecology (ASEG) (Russia, Moscow)

Golovanov Sergei A. – MD, PhD, Head of the Laboratory of Biochemical Research, Research Institute of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiology Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

Gritskевич Alexander A. – MD, PhD, Senior Researcher Department of Urology National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky, professor of the educational department of the A.V. Vishnevsky, Professor of the Department of Urology with courses oncology, radiology and andrology, Peoples' Friendship University of Russia (Russia, Moscow)

Evdokimov Valery V. – MD, PhD, Leading Researcher of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Efremov Evgeniy A. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Andrology and Human Reproduction of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Ignashin Nikolay S. – MD, PhD, Professor, Clinic on Leninsky, (Russia, Moscow)

Kazachenko Alexander V. – MD, PhD, Head of the Department of Education, Deputy Director for Scientific and Medical Work of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Katibov Magomed I. – MD, PhD, Professor of the Department of Urology of the Dagestan State Medical University, Head of the Urology Department of the City Clinical Hospital No. 1 of Makhachkala (Russia, Makhachkala)

Kostin Andrey A. – MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Urology with courses oncology, radiology and andrology, PFUR (Russia, Moscow)

Kyzlasov Pavel S. – MD, PhD, Professor of the Department of Urology and Andrology, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education. Head of the Urology and Andrology Center of the Federal State Budgetary Institution SSC FMBC named after A.I. Burnazyan FMBA of Russia. Chief urologist of FMBA of Russia (Russia, Moscow)

Merinov Dmitry S. – MD, PhD, Head of the Department of Endourology N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Oshchepkov Vasily N. – MD, PhD, Chief physician of the Sevastopol city oncological dispensary named after A.A. Zadorozhny (Sevastopol, Russia)

Perepanova Tamara S. – MD, PhD, Head of the Department of Infectious and Inflammatory Urological Diseases with Groups of Clinical Pharmacology and Efferent Methods of Treatment, N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Romikh Viktoria V. – PhD Head of the Laboratory of Urodynamics, N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Rudin Yuri E. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Urology of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Safarov Ravshan M. – MD, PhD, Head of the Advisory Department of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Sinyukhin Vyacheslav N. – MD, PhD, Professor of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Sosnovsky Igor B. – MD, PhD, Head of the Department of Oncourology of the Krasnodar Regional Clinical Oncological Dispensary (Russia, Krasnodar)

Khodyreva Lyubov A. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, Moscow State University of Medicine and Dentistry A.I. Evdokimova (Russia, Moscow).

EDITORIAL COUNCIL

Al-Shukri Salman Kh. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Urology, St. Petersburg State Medical University, Honored Doctor of the Russian Federation (Russia, St. Petersburg)

Akilov Farhad A. – MD, PhD, Professor, Chairman of the Board of the Uzbek Scientific Society of Urologists, Director of the RSTSU MH RU (Republic of Uzbekistan)

Alchinbaev Mirzakarim K. – MD, PhD, Professor, Director of the Scientific Center of Urology named after Dzharbusynova (Republic of Kazakhstan)

Amosov Alexander V. – MD, PhD, Professor of the Department of Urology, First Moscow State Medical University named after them Sechenov (Russia, Moscow)

Bratchikov Oleg I. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Urology of the Kursk State Medical University (Russia, Kursk)

Gudkov Alexander V. – MD, PhD, Professor, Chief Urologist of the Tomsk Region (Russia, Tomsk)

Dumbreveau Ion V. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology and Surgical Nephrology «GUMF N. Testemitanu», Chief Specialist of the Ministry of Health of the Republic of Moldova in Andrology and Sexual Medicine (Republic of Moldova)

Erkovich Andrey A. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Urology, Novosibirsk State Medical University (Russia, Novosibirsk)

Zhuravlev Vladimir N. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Urology of the Ural State Medical University, Head of the Regional Urological Center in the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1 (Russia, Yekaterinburg)

Kakorina Ekaterina P. – MD, PhD, Professor of the Department of Health Care Organization of the State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education First Moscow State Medical University named after them Sechenov, Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Kaprin Andrey D. – Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology with the Course of Oncourology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Director General, National Medical Radiology Research Center, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Medvedev Vladimir L. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Urology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the KubGMU of the Ministry of Health of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Urology of the N. prof. S.V. Ochapovskiy, Chief freelance urologist and transplantologist MH KK, President of the Association of Urologists of Kuban, Honored Doctor of the Russian Federation (Russia, Krasnodar)

Neimark Alexander I. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Urology and Nephrology, ASMU (Russia, Barnaul)

Nitkin Dmitry M. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Urology and Nephrology of BelMAPO, member of the Belarusian Association of Urologists, full member of the European Association of Urologists. Deputy Chairman of the NGO "Belarusian Association of Urologists", Member of the editorial board of the journal «Reproductive Health. Eastern Europe» (Republic of Belarus)

Pavlov Valentin N. – corresponding member RAS, MD, PhD, Professor, Rector of the Bashkir State Medical University, Head of the Department of Urology with the IPO course (Russia, Ufa)

Shulyak Alexander V. – MD, PhD, Professor, State Institution «Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Ukraine)

Usupbaev Akylbek Ch. – MD, PhD, Professor, Member of the World Association of Urologists, the European Association of Urologists and the Association of Andrologists of Turkey and Central Asia (Kyrgyz Republic)

Благодарность рецензентам	3
Редакционная коллегия	4
Содержание	8

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*А.А. Кужанов, Я.Г. Муразов, А.О. Нюганен,
В.А. Александров, А.С. Артемьева, А.Н. Стуков*

Сравнительная оценка фармакологической активности хвойного провитаминного концентрата и экстракта *Serepogereps* (*Sabal serrulatatum*) на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы, индуцированной тестостероном у крыс.....10

*В.И. Кирпатовский, Е.В. Орлова, Л.А. Харламова,
С.А. Голованов, В.В. Дрожжева, Е.В. Фролова*

Значимость динамического определения концентрации Цистатина С в крови как маркера риска перехода острого повреждения почек в хроническую почечную недостаточность и эффективности нефропротективной терапии.....20

ОНКОУРОЛОГИЯ

*М.Б. Чибичян, А.В. Аветян, И.И. Белоусов,
Т.О. Лаптева, А.В. Ильях, В.П. Глухов*

Характеристики рака предстательной железы, выявленного в условиях первичной (систематической) и повторной биопсии, и их оценка после радикальной простатэктомии.....30

М.А. Рябов, И.Ш. Бядретдинов, С.В. Котов

Кривая обучения лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомии.....37

*Д.Р. Долотказин, М.Ю. Шкурников, В.А. Станков,
Б.Я. Алексеев*

Экспрессия интронной микроРНК miR-153 при раке предстательной железы.....44

*Е.И. Велиев, Е.Н. Голубцова, Е.А. Соколов, О.В. Паклина,
Г.В. Кнышинский*

Восстановление удержания мочи после робот-ассистированной радикальной простатэктомии с сохранением Ретциева пространства.....49

*Е.В. Аниканова, Д.М. Ягудаев, К.А. Фирсов,
О.А. Левендюк, С.И. Самойлова, Г.П. Генс, С.В. Лищук*

IgG4-ассоциированное заболевание мочеточника.....56

ЭНДОУРОЛОГИЯ

К.А. Ширанов, Н.А. Григорьев, И.А. Абоян

Первый опыт клинического применения многоразового фиброволоконного уретерореноскопа «SemiFlex Score»63

*С.В. Попов, И.Н. Орлов, М.М. Сулейманов, М.Л. Горелик,
М.А. Перфильев*

Ретроградная уретеролитотрипсия с антеградной установкой мочеточникового кожуха.....68

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

*М.Ю. Просянников, О.В. Константинова, А.Д. Каприн,
О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Д.А. Войтко, Н.В. Анохин,
С.А. Голованов, И.А. Шадеркин, Г.А. Бобырев*

Стереотип потребления липидов больными мочекаменной болезнью.....73

*С.А. Голованов, М.Ю. Просянников, А.Д. Каприн,
А.В. Сивков, Н.В. Анохин, Д.А. Войтко, В.В. Дрожжева*

Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование V: Избыточный вес и ожирение как метаболические факторы литогенеза.....80

И.Э. Мамаев, К.К. Ахмедов, С.В. Котов

Резекция почки при мочекаменной болезни. История повторяется?.....90

АНДРОЛОГИЯ

*Д.А. Охоботов, Г.Д. Сагарадзе, А.О. Монакова,
Н.А. Басалова, В.Ю. Балабаньян, В.С. Попов,
В.И. Кирпатовский, О.Ю. Нестерова, А.Ю. Ефименко,
А.А. Камалов*

Моделирование нарушений сперматогенеза химиотерапевтическими средствами – цисплатином и доксорубицином.....95

А.Ч. Усупбаев, У. Кутболсун уулу, Р.Е. Кузубаев

Определение фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6 и интерлейкина-4 в содержимом кист придатка яичка.....102

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*А.В. Новицкий, А.В. Четвериков, В.А. Ланков,
Е.С. Невирович, М.Н. Слесаревская, И.В. Кузьмин*

COVID-19 ассоциированный инкрустирующий цистит.....108

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

*Р.С. Байбиков, В.А. Шадеркина, М.А. Погодина,
С.А. Успенский, М.Г. Миронова*

Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей: дифференцированный выбор метода, материала и его дозирования.....114

*Д.Н. Щедров, И.С. Шорманов, Е.В. Щедрова, В.В. Туз,
Д.Ю. Гарова*

Гипергонадотропный гипогонадизм у мальчиков-подростков: роль уролога и эндокринолога.....132

Letter of Appreciation to the Reviewers.....3
 Editorial board.....4
 Content8

EXPERIMENTAL UROLOGY

*A.A. Kuzhanov, Ya.G. Murazov, A.O. Nyuganen,
 V.A. Alexandrov, A.S. Artemyeva, A.N. Stukov*

Comparative evaluation of the pharmacological activity of coniferous provitamin concentrate and *Serenoa repens* (*Sabal serrulatum*) extract using a model of testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats.....10

*V.I. Kirpatovskiy, E.V. Orlova, L.A. Kharlamova,
 S.A. Golovanov, V.V. Drozhzheva, E.V. Frolova*

The significance of dynamic detection of Cystatin C concentration in the blood as a marker of the risk of transition of acute kidney injury to chronic renal failure and the effectiveness of nephroprotective therapy.....20

ONCOUROLOGY

*M.B. Chibichian, A.V. Avetyan, I.I. Belousov,
 T.O. Lapteva, A.V. Ilyash, V.P. Glukhov*

Characteristics of prostate cancer detected during primary (systematic) and repeated prostate biopsy and its assessment after radical prostatectomy30

M.A. Ryabov, I.S. Byadretidinov, S.V. Kotov

Robot-assisted and laparoscopic radical prostatectomy learning curve.....37

*D.R. Dolotkazin, M.Yu. Shkurnikov, V.A. Stakanov,
 B.Ya. Alekseev*

Expression of intronic microRNA miR-153 in prostate cancer.44

*E.I. Veliev, E.N. Golubtsova, E.A. Sokolov, O.V. Paklina,
 G.V. Knyshtinsky*

Restoration of urine retention after robotic-assisted radical prostatectomy with Retzius space preservation.....49

*E.V. Anikanova, D.M. Yagudaev, K.A. Firsov, O.A. Levenduk,
 S.I. Samoilova, G.P. Guens, S.V. Lishchuk*

IgG4-related disease of the ureter.56

ENDOUROLOGY

K.A. Shiranov, N.A. Grigoriev, I.A. Aboyan

The first clinical experience of the reusable fiber-optic ureterorenoscope «SemiFlex Scope».....63

*S.V. Popov, I.N. Orlov, M.M. Suleymanov, M.L. Gorelik,
 M.A. Perfil'yev*

Retrograde ureterolithotripsy with antegrade installation of the ureteral sheath.....68

UROLITHIASIS

*M.Yu. Prosyannikov, O.V. Konstantinova, A.D. Kaprin,
 O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, D.A. Voytko, N.V. Anokhin,
 S.A. Golovanov, I.A. Shaderkin, G.A. Bobyrev*

The stereotype of lipid consumption in patients with urolithiasis.....73

*S.A. Golovanov, M.Yu. Prosyannikov, A.D. Kaprin,
 A.V. Sivkov, N.V. Anokhin, D.A. Voytko, V.V. Drozhzheva*

Metabolic risk factors and urinary stones formation. Study V: Overweight and obesity as metabolic factors of lithogenesis80

I.E. Mamaev, K.K. Akhmedov, S.V. Kotov

Partial nephrectomy for urolithiasis treatment. History repeats itself?90

ANDROLOGY

*D.A. Okhobotov, G.D. Sagaradze, A.O. Monakova,
 N.A. Basalova, V.U. Balabanyan, V.S. Popov,
 V.I. Kirpatovskiy, O.Yu. Nesterova, A.Yu. Efimenko,
 A.A. Kamalov*

Simulation of spermatogenesis disorders with chemotherapeutic agents – cisplatin and doxorubicin.....95

A.Ch. Usupbaev, U. Kutbolsun uulu, R.E. Kuzebaev

Determinations of tumor necrosis factor alpha, interleukin-4 and interleukin-6 in a cystose liquid of the epididymis.....102

INFECTIOUS INFLAMMATORY DISEASES

*A.V. Novitskiy, A.V. Chetverikov, V.A. Lankov,
 E.S. Nevirovich, M.N. Slesarevskaya, I.V. Kuzmin*

COVID-19 associated incrusting cystitis.....108

PEDIATRIC UROLOGY

*R.S. Baybikov, V.A. Shaderkina, M.A. Pogodina,
 S.A. Uspenskiy, M.G. Mironova*

Endoscopic correction of vesico-ureteral reflux in children: differentiated choice of method, material and its dosage.....114

*D.N. Shchedrov, I.S. Shormanov, E.V. Shchedrova,
 V.V. Tuz, D.Yu. Garova*

Hypergonadotropic hypogonadism in adolescent boys: the role of urologist and endocrinologist.....132

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-10-19>

Сравнительная оценка фармакологической активности хвойного провитамина концентрата и экстракта *Serenoa repens* (*Sabal serrulatum*) на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы, индуцированной тестостероном у крыс

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.А. Кужанов, Я.Г. Муразов, А.О. Нюганен, В.А. Александров, А.С. Артемьева, А.Н. Стуков
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; д. 68, ул. Ленинградская, Санкт-Петербург, пос. Песочный, 197758, Россия

Контакт: Муразов Ярослав Геннадьевич, yaroslav84@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Растительные средства играют значимую роль в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ).

Цель. Оценить фармакологическую активность комплекса биологически активных веществ, выделенных из древесной зелени *Picea abies* L. и *Pinus sylvestris* L. (хвойный провитаминовый концентрат, ХПК), в сравнении с экстрактом *S. repens* (ПростамолУно®, Германия) на модели ДГПЖ, индуцированной пролонгированным препаратом тестостерона (ПТТ) у крыс.

Материал и методы. Эксперимент был проведен на 82 половозрелых самцах крыс Wistar. Для индукции ДГПЖ у животных производилась хирургическая кастрация и последующее (через неделю после кастрации) курсовое введение ПТТ – п/к в дозе 0,1 мл/кг через день в течение 14 дней. ХПК (400 мг/кг) и экстракт *S. repens* (200 мг/кг) вводили крысам *per os* (с помощью зонда). Начало их введения зависело от задачи: при лечебном режиме – одновременно с первой инъекцией тестостерона, а при лечебно-профилактическом режиме – за 14 дней до кастрации животных. Длительность введения агентов в лечебном режиме составила 28 дней, в лечебно-профилактическом – 49 дней. Конечные точки исследования включали оценку простатического индекса (ПИ) и расчетных параметров на его основе, объем дорсалатерального отдела предстательной железы (ПЖ) и уровень тестостерона сыворотки крови на момент эвтаназии животных.

Результаты. Фармакологические эффекты ХПК на ДГПЖ, индуцированную тестостероном, были сопоставимы с влиянием экстракта *S. repens*. Кроме того, имелась тенденция к более выраженной активности у ХПК, вводимого в лечебно-профилактическом режиме.

Выводы. ХПК – перспективное растительное средство для комплексной терапии ДГПЖ, которое может рассматриваться как альтернатива лечению синтетическими препаратами у мужчин со слабыми или умеренными симптомами нижних мочевых путей.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; хвойный провитаминовый концентрат; *Serenoa repens*; доклиническое исследование.

Для цитирования: Кужанов А.А., Муразов Я.Г., Нюганен А.О., Александров В.А., Артемьева А.С., Стуков А.Н. Сравнительная оценка фармакологической активности хвойного провитамина концентрата и экстракта *Serenoa repens* (*Sabal serrulatum*) на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы, индуцированной тестостероном у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(4):10-19; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-10-19>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-10-19>

Comparative evaluation of the pharmacological activity of coniferous provitamin concentrate and *Serenoa repens* (*Sabal serrulatum*) extract using a model of testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats

EXPERIMENTAL STUDY

A.A. Kuzhanov, Ya.G. Murazov, A.O. Nyuganen, V.A. Alexandrov, A.S. Artemyeva, A.N. Stukov
The Federal State Budgetary Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, 197758 Saint Petersburg, Russian Federation

Contacts: Yaroslav G. Murazov, yaroslav84@yandex.ru

Summary:

Introduction. Phytotherapy continues to play an important role in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH).

Aim. To evaluate the pharmacological activity of a complex of biologically active compounds isolated from the foliage of *Picea abies* L. and *Pinus sylvestris* L. (coniferous provitamin concentrate, CPC) in comparison with *S. repens* extract (Prostamol®Uno, Germany) using the testosterone-induced BPH model in rats.

Material and methods. The experiment was carried out on 82 mature male Wistar rats. BPH was induced by subcutaneous administration of a prolonged testosterone preparation at a dose 0,1 ml/kg on alternate days for 14 days following surgical castration of animals. The first injection was performed one week after castration. CPC (400 mg/kg *per os* daily) and *S. repens* (200 mg/kg *per os* daily) treatment was started either together with the first injection of testosterone (treatment regimen)

or 14 days before castration (preventive therapy regimen). The duration of the administration of agents in the therapeutic regimen was 28 days, in the preventive therapy regimen – 49 days. The study endpoints included the assessment of the prostatic index (PI) and the calculated parameters based on it, the volume of the dorsolateral prostate and the serum testosterone level at the time of euthanasia of the animals.

Results. The pharmacological effects of CPC on testosterone-induced BPH were comparable to *S. repens* extract. Furthermore, there was a trend towards more pronounced pharmacological activity of CPC, administered in a preventive therapy regimen.

Conclusion. CPC is a promising herbal agent for the complex therapy of BPH and a possible alternative to a synthetic drug treatment in men with mild to moderate lower urinary tract symptoms.

Key words: benign prostatic hyperplasia; coniferous provitamin concentrate; *Serenoa repens*; preclinical trials.

For citation: Kuzhanov A.A., Murazov Ya.G., Nyuganen A.O., Alexandrov V.A., Artemyeva A.S., Stukov A.N. Comparative evaluation of the pharmacological activity of coniferous provitamin concentrate and *Serenoa repens* (*Sabal serrulatum*) extract using a model of testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *Experimental and Clinical Urology*, 2021;14(4):10-19; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-10-19>

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее частых заболеваний предстательной железы (ПЖ) у мужчин пожилого возраста и наиболее частой причиной симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП). Распространенность гистологически подтвержденной ДГПЖ по данным исследований аутопсийного материала существенно увеличивается с возрастом, достигая 90% у мужчин в возрасте 81–90 лет [1]. ДГПЖ и СНМП оказывают значительное влияние на здоровье пожилых мужчин и на расходы здравоохранения в целом. По мере старения населения мира заболеваемость и распространенность ДГПЖ и СНМП быстро увеличиваются [2]. В статье О.И. Аполихина с соавт. сообщается, что, если экстраполировать мировые данные на мужское население России, можно рассчитать, что более 13 млн. мужчин старше 18 лет могут иметь ту или иную степень ДГПЖ, которая часто протекает бессимптомно [3].

В настоящее время основными целями лечения ДГПЖ являются облегчение СНМП, улучшение качества жизни, подавление прогрессирования заболевания и снижение частоты осложнений. Кроме того, в ближайшее время предстоит ответить на вопрос, может ли своевременная диагностика и лечение ДГПЖ повлиять на риск развития рака предстательной железы (РПЖ)? Варианты лечения ДГПЖ зависят от выраженности симптомов заболевания и включают выжидательную тактику, медикаментозное и хирургическое лечение [4, 5]. Лекарственная терапия ДГПЖ направлена на устранение двух основных компонентов заболевания: динамического (тонус гладкой мускулатуры предстательной железы (ПЖ) и шейки мочевого пузыря) и статического (увеличение объема ПЖ, вызывающее механическую обструкцию). Основные группы лекарственных препаратов для лечения ДГПЖ хорошо известны: α 1-адреноблокаторы, ингибиторы 5 α -редуктазы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, м-холиноблокаторы, агонисты β 3-адренорецепторов [6, 7]. Многочисленные крупномасштабные клинические исследования также показали преимущества комбинации α 1-адреноблокаторов и ингибиторов 5 α -редуктазы для лечения СНМП, вызванных ДГПЖ [8]. Следует отметить, что современная терапия ДГПЖ нередко сопровождается раз-

витием нежелательных явлений, особенно у мужчин старшей возрастной группы [9].

В лечении ДГПЖ и СНМП применяются также методы комплементарной и альтернативной медицины. К ним можно отнести средства растительного происхождения. По данным A. Kehn и соавт. в США 40% мужчин, выбирающих безоперационное лечение ДГПЖ, используют добавки, содержащие растительные компоненты, как самостоятельный метод лечения или в комбинации с лекарственными препаратами выбора [10].

Клинические руководства профессиональных обществ как правило не содержат рекомендаций по применению растительных средств при СНМП. Однако многие пациенты часто остаются недовольными синтетическими препаратами первой линии и предпочитают растительные средства из-за их низкой токсичности [11]. Фитотерапия может рассматриваться как дополнительный метод лечения ДГПЖ у мужчин со слабыми или умеренными СНМП. В качестве лекарственного растительного сырья наиболее часто применяются *Serenoa repens*, *Hypoxis rooperi*, *Secale cereale*, *Pygeum africanum*, *Urtica dioica*, *Curcubita pepo*. В недавно опубликованном систематическом обзоре и мета-анализе T. Cai и соавт. пришли к заключению, что *S. repens* при применении в течение 6 мес. и более оказывает такой же эффект при лечении ДГПЖ как и тамсулозин, если оценивать по шкале IPSS (International Prostate Symptom Score), качеству жизни и остаточному объему мочи [12]. Однако по данным Кохрейновского систематического обзора, выпущенного еще в 2012 г., было установлено, что *S. repens* даже в двух- и трехкратных дозах не влияет на никтурию, не улучшает показатели потока мочи, симптоматику или размер ПЖ у мужчин с ДГПЖ и СНМП [13]. Следует отметить, что *S. repens* (*Sabal serrulatum*) произрастает в основном в США, а на отечественном фармацевтическом рынке данная группа препаратов представлена средствами, производимыми в основном за рубежом (Франция, Германия), что, безусловно, отражается на их высокой цене. В этой связи остается актуальной разработка отечественных эффективных растительных средств для лечения ДГПЖ.

Целью настоящей работы является сравнительная доклиническая оценка фармакологической активности комплекса биологически активных веществ, выделенных из древесной зелени хвойных пород (хвойный

провитаминный концентрат, ХПК) с экстрактом *S. repens* (ПростамолУно®, Каталент Германия Эбербах ГмБХ, Германия) на модели ДГПЖ у половозрелых самцов крыс Wistar, индуцированной смесью эфиров тестостерона (ППТ). Ранее нами впервые на модели ДГПЖ, индуцированной сульпиридом у самцов крыс, было проведено сравнительное изучение простатотропных эффектов ХПК и известного фитопрепарата для лечения ДГПЖ (*Serenoa repens fructuum extract*, Простамол®Уно) [14]. На основании полученных данных целесообразно продолжить изучение ХПК в качестве перспективного лечебного и лечебно-профилактического средства фитотерапии ДГПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные. Их содержание и использование. Исследование проведено на аутбредных половозрелых крысах самцах Wistar, полученных из ФГУП Питомник лабораторных животных «Рапполово» (Россия, Ленинградская область). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Уход и все манипуляции с животными выполнялись в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123) и Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС о защите животных, использующихся для научных целей. Животные содержались в конвенциональном виварии в стандартных условиях: температура воздуха 21–24°C, относительная влажность 52–60%, 12-часовой цикл светлого/темного времени суток. Крысы получали полнорационный брикетированный комбикорм для лабораторных грызунов (рецептура ПК-120, ООО «Лабораторкорм», Россия) и водопроводную питьевую воду *ad libitum*.

Препараты и реактивы. В исследовании использовали ХПК, производства ООО НПО «Тихвинская ЭКО Фабрика (г. Тихвин, Россия), поставляемый в виде густого маслянистого продукта ярко-оранжевого цвета со специфическим хвойным запахом. ХПК представляет собой неомыляемые вещества древесной зелени из *Picea abies* L. и *Pinus sylvestris* L., содержит фитол, фитостерины, полипrenoлы, каротиноиды, витамин Е. Экстракт *S. repens* извлекали из капсул лекарственного препарата Простамол® Уно. В одной капсуле содержится спиртового экстракта плодов пальмы ползучей (*Serenoa repens fructuum extract*) 320 мг. Перед введением крысам нужную навеску ХПК и экстракта *S. repens* растворяли в носителе (растительное масло). ППТ Омнадрен 250® представляет собой стерильный масляный раствор, в 1 мл которого содержится: тестостерона пропионата 30,0 мг, тестостерона фенилпропионата 60,0 мг, тестостерона изокапроната 60,0 мг, тестостерона капроната 100,0 мг, бензилового спирта 50,0 мг, арахисового масла для инъекций до 1,0 мл. Производитель: «Jelfa» (Польша).

Индукция ДГПЖ. Крысам выполнялась хирургическая кастрация под изофлурановым наркозом. Введение Омнадрена 250® начинали через неделю после операции. Препарат вводили подкожно через день в дозе 0,1 мл/кг. Исходный раствор перед введением разводили стерильным персиковым маслом до нужной концентрации. Всего выполнялось 7 инъекций.

Дизайн исследования. Исследование состояло из двух серий экспериментов. В первой серии были изучены эффекты ХПК и экстракта *S. repens* на ДГПЖ, вводимых в лечебном режиме (начало введения вместе с первой инъекцией препарата тестостерона). Длительность эксперимента составила 35 дней, длительность введения агентов – 28 дней. Были сформированы следующие группы:

I. Интактный контроль (n=10) – животные получали носитель (растительное масло) по 0,5 мл на крысу *per os* ежедневно до конца эксперимента.

II. Омнадрен-контроль (n=10) – индукция ДГПЖ + носитель (*per os* 0,5 мл на крысу ежедневно).

III. Омнадрен + ХПК (n=10) – индукция ДГПЖ + ХПК *per os* 400 мг/кг ежедневно.

IV. Омнадрен + *S. repens* (n=11) – индукция ДГПЖ + экстракт *S. repens per os* 200 мг/кг ежедневно.

Во второй серии были изучены эффекты ХПК и экстракта *S. repens* на ДГПЖ, вводимых в лечебно-профилактическом режиме (начало введения за две недели до кастрации). Длительность эксперимента составила 49 дней. Длительность введения агентов – 49 дней. Были сформированы следующие группы:

I. Интактный контроль (n=10) – животные получали носитель (растительное масло) по 0,5 мл на крысу *per os* ежедневно до конца эксперимента.

II. ДГПЖ-контроль (n=10) – индукция ДГПЖ + носитель (*per os* 0,5 мл на крысу ежедневно).

III. ДГПЖ-ХПК (n=11) – индукция ДГПЖ + ХПК *per os* 400 мг/кг ежедневно.

IV. ДГПЖ-*S. repens* (n=10) – индукция ДГПЖ + экстракт *S. repens per os* 200 мг/кг ежедневно.

Оцениваемые параметры. Плановую эвтаназию выполняли через день после последнего введения тестируемого агента и носителя. Перед эвтаназией у животных выполняли забор крови методом кардиопункции. Уровень тестостерона в образцах сыворотки определяли с использованием коммерческого набора Testosterone ELISA (582,701; Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, USA) в соответствии с протоколом производителя. Крысы подвергались эвтаназии (камера с CO₂+цервикальная дислокация). На аутопсии ПЖ у крыс выделялась в виде комплекса дорсолатерального отдела (ДЛП, dorsolateral prostate) и двух вентральных долей ПЖ (ВП, ventral prostate). Отдельно забирались два семенных пузырька с передними долями железы, после чего передние доли отделялись от семенных пузырьков. После стандартной гистологической обработки готовились се-

рийно-ступенчатые срезы отделов ПЖ (по 5 мкм каждый) с шагом микротома 500 мкм. Минимум выполнялось четыре среза каждой доли ПЖ. Полученные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной программе, после чего анализировались патологом вслепую.

Во время вскрытия животных все отделы ПЖ каждой крысы взвешивались. Для всей ПЖ и ее отделов (дорсолатеральный, две вентральные и две передние доли) рассчитывали простатический индекс (ПИ) по формуле:

$$\text{ПИ} = \frac{\text{МП}}{\text{МТ}} \times 100, \text{ где}$$

ПИ – простатический индекс, мг на 100 г массы тела животного

МП – масса ПЖ, мг

МТ – масса тела животного, г.

Увеличение ПИ (в %) рассчитывали по формуле:

$$\frac{\text{ПИ}_{\text{опыт}}}{\text{ПИ}_{\text{контроль}}} \times 100\%$$

Торможение увеличения ПИ (в %) рассчитывали по формуле:

$$100 - \frac{\text{ПИ}_{\text{опыт}} - \text{ПИ}_{\text{интактный контроль}}}{\text{ПИ}_{\text{контроль}} - \text{ПИ}_{\text{интактный контроль}}} \times 100$$

Степень восстановления ПИ (в %) определяли по формуле:

A – B, где

A – увеличение ПИ в % в контрольной группе

B – увеличение ПИ в % в опытной группе

Объем дорсолатерального отдела ПЖ рассчитывали

по формуле:

$$V = \frac{a \cdot b^2}{2}, \text{ где}$$

V – объем дорсолатерального отдела, мм³

a – наибольшее линейное измерение дорсолатерального отдела, мм

b – наименьшее перпендикулярное к a измерение, мм

Статистическая обработка результатов исследования

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили с помощью пакета GraphPad Prism версии 8.0 и jamovi версии 1.6.12. Количественные данные представлены в виде среднего (mean) и ошибки среднего (standard error of the mean, SEM). Для сравнения количественных данных двух групп применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) с post-hoc тестом Тьюки (Tukey's test) или тестом Даннета (Dunnett's test) использовался для множественных сравнений количественных данных. В случае множественных сравнений приведено скорректированное значение уровня значимости (adjusted P, Padj). Все критерии были двусторонними. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ


В I и II серии все животные дожили до конца эксперимента. Значимого различия в динамике массы тела крыс в контрольных группах, и группах, получавших ХПК и экстракт *S. repens* в различных режимах, 

Таблица 1. Сравнение основных параметров изменений предстательной железы после индукции ДГПЖ и применения ХПК и экстракта *S. repens* в различных режимах

Table 1. Comparison of the main parameters of changes in the prostate after BPH induction and the administration of coniferous provitamin concentrate (CPC) and *S. repens* extract in different regimens

Группа Group	Масса тела, г Body weight, g	ПИ, мг/100 г массы тела* Prostatic index (PI), mg/100 g body weight*	Увеличение ПИ, % Increase in PI, %	Торможение уве- личения ПИ, % Inhibition of increase in PI, %	Степень восстановления ПИ, % Recovery rate, %
Лечебный режим Therapeutic regimen					
Интактный контроль (n=10) Intact control (n=10)	316,3±10,9	332,7±22,0	-	-	-
Омнадрен-контроль (n=10) Omnadren-control (n=10)	312,2±6,5	589,5±24,5	100	-	-
Омнадрен-ХПК (n=10) Omnadren-CPC (N=10)	305,5±10,8	460,0±15,1	78,0	50,4	22,0
Омнадрен- <i>S. repens</i> (n=11) Omnadren- <i>S. repens</i> (n=11)	293,9±6,6	501,0±24,9	85,0	34,5	15,0
Лечебно-профилактический режим Preventive therapy regimen					
Интактный контроль (n=10) Intact control (n=10)	391,4±13,9	269,0±31,0	-	-	-
ДГПЖ-контроль (n=10) BPH-control (n=10)	371,2±11,5	686,2±28,5	100	-	-
ДГПЖ-ХПК (n=11) BPH-CPC (n=11)	357,4±8,9	450,4±19,6	65,6	56,5	34,4
ДГПЖ- <i>S. repens</i> (n=10) BPH- <i>S. repens</i> (n=10)	349,3±12,8	535,3± 27,5	78,0	36,2	22,0

Примечание: *множественное сравнение ПИ проводилось для четырех групп, получивших ХПК и экстракт *S. repens* в лечебном и лечебно-профилактическом режиме; one-way ANOVA, $p = 0,0414$; post-hoc тест Тьюки при попарном сравнении групп статистически значимых различий не выявил

Note: * multiple comparison of PI was performed for the four groups receiving CPC and *S. repens* administered in a therapeutic and preventive therapy regimen; one-way ANOVA, $p = 0.0414$; Tukey's post-hoc test did not reveal any statistically significant differences in pairwise comparison of groups

не было. В таблице 1 представлены сводные данные о влиянии тестируемых агентов на ПИ и расчетные параметры на его основе. Статистически значимых различий при множественном сравнении ПИ между группами, получавшими ХПК и экстракт *S. gerens* в лечебном или лечебно-профилактическом режиме, достигнуть не удалось, по-видимому, из-за малого объема выборки.

Результаты сравнения величин ПИ для каждого отдела ПЖ животных, подвергнутых экспериментальным воздействиям, отображены на рисунке 1. ХПК и

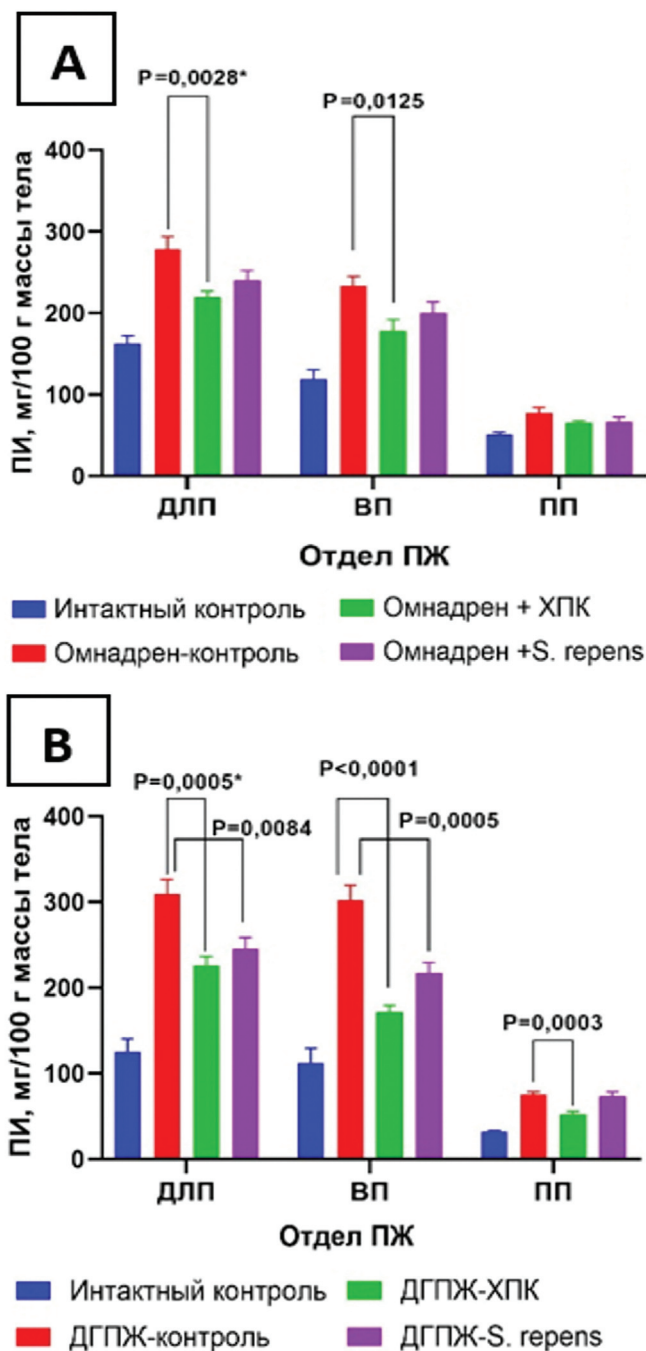


Рис. 1. ПИ всех отделов ПЖ у крыс с ДГПЖ, индуцированной Омнадреном250®. Парные сравнения проводились с группой «Омнадрен-контроль». *Приведены значения скорректированного P_{adj} для post-hoc теста Даннета при условии one-way ANOVA $p < 0,05$. А – лечебный режим введения. В – лечебно-профилактический режим введения

Fig. 1. PI of all prostate lobes in rats with Omnadren250®-induced BPH. Pairwise comparisons were made with the «Omnadren-control» group.

* The adjusted p-values (P_{adj}) for Dunnett's post-hoc test where one-way ANOVA $p < 0,05$. A – treatment regimen. B – preventive therapy regimen

экстракт *S. gerens* проявили более выраженный эффект при введении в лечебно-профилактическом режиме (рис. 1В). Обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых различий величины ПИ между контрольной группой и группой, получавшей экстракт *S. gerens* в лечебном режиме (рис. 1А).

Результаты оценки влияния тестируемых агентов на объем ДЛП приведены на рисунке 2.

Из рисунка 2 видно, что различия в объеме ДЛП у животных, получавших ХПК и экстракт *S. gerens* в лечебном режиме, в сравнении с лечебно-профилактическим режимом введения были статистически значимыми. ХПК, вводимый в лечебном и лечебно-профилактическом режиме, оказал более выраженное действие на объем ДЛП чем экстракт *S. gerens*, вводимый в лечебно-профилактическом режиме. Следует отметить, что выявленные различия в объеме ДЛП могут быть связаны и с тем, что животные, получавшие ХПК и экстракт *S. gerens* в лечебно-профилактическом режиме на момент ввода в эксперимент, были старше и имели большую массу тела в сравнении с лечебным режимом ($367,5 \pm 6,2$ г. против $303,6 \pm 4,8$, t-критерий $p < 0,0001$) так как эксперименты по лечебному и ле-

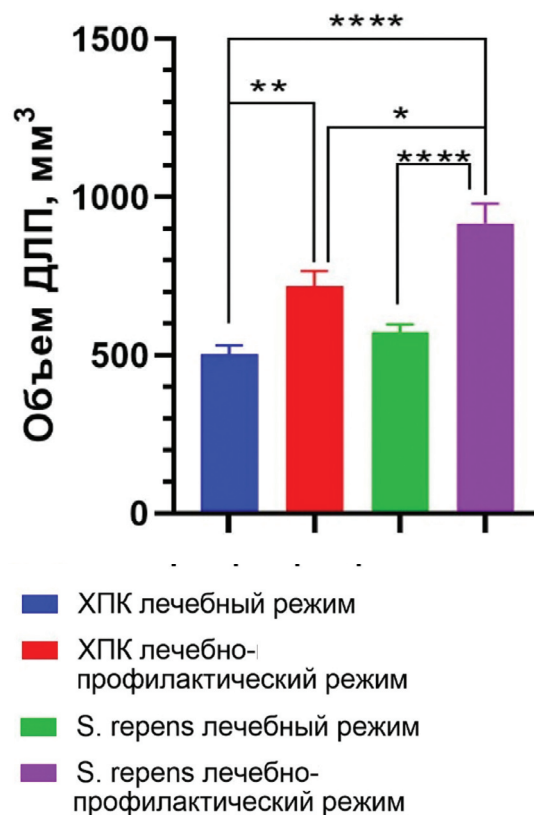


Рис. 2. Влияние ХПК и экстракта *S. gerens*, вводимых в лечебном и лечебно-профилактическом режиме, на объем дорсолатерального отдела ПЖ у крыс с ДГПЖ, индуцированной Омнадреном250®. Различия между группами статистически значимы, one-way ANOVA, $p < 0,0001$; post-hoc тест Тьюки: **** $p < 0,0001$; ** $p = 0,0061$; * $p = 0,0115$

Fig. 2. Influence of CPC and *S. gerens* extract administered in a therapeutic and preventive therapy regimen on the dorsolateral prostate volume in rats with Omnadren250®-induced BPH. Differences between groups are statistically significant, one-way ANOVA, $p < 0,0001$; post-hoc Tukey test: **** $p < 0,0001$; ** $p = 0,0061$; * $p = 0,0115$

чебно-профилактическому введению тестируемых агентов проводили не параллельно.

На рисунке 3 показан уровень тестостерона сыворотки животных на момент окончания эксперимента.

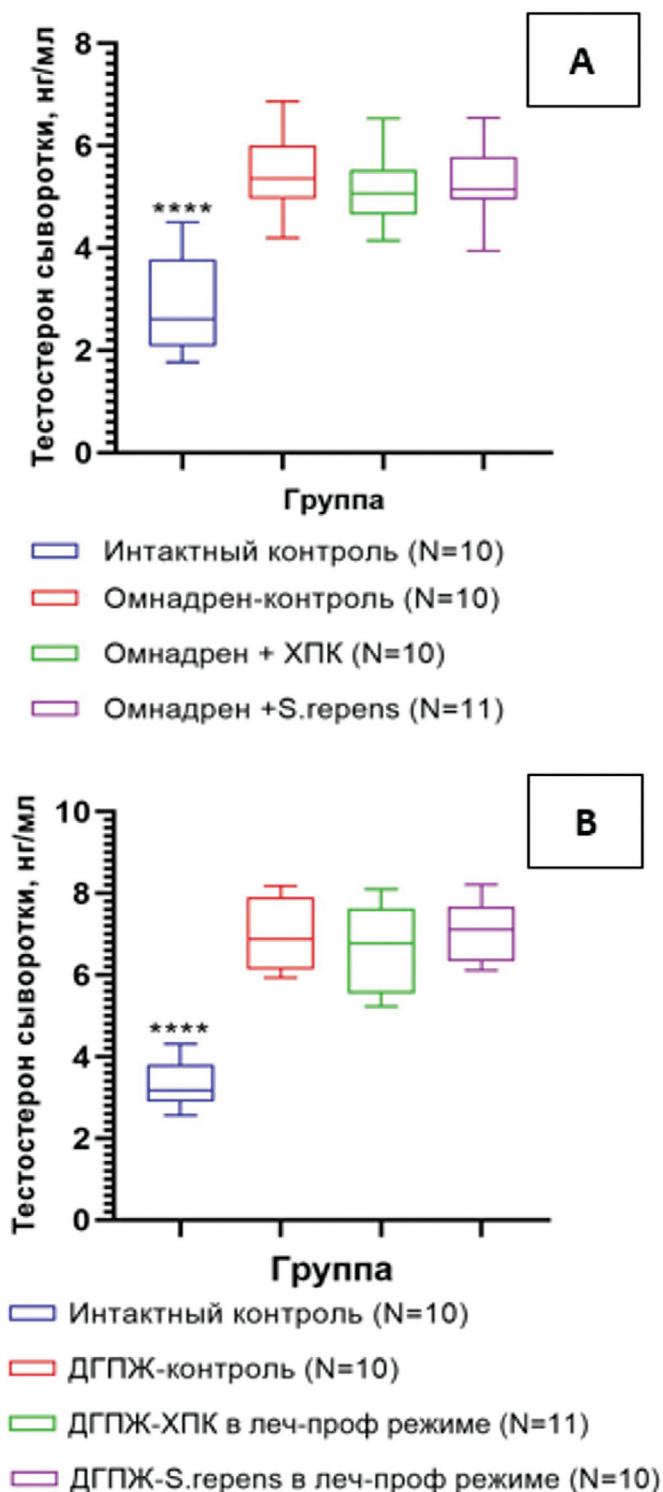


Рис. 3. Уровень тестостерона сыворотки в конце эксперимента у животных, получавших ХПК и S. repens в лечебном и лечебно-профилактическом режиме. Различия между группами статистически значимы, one-way ANOVA, $p < 0,0001$; ****различия с группой «Омнадрен-контроль» статистически значимы, post-hoc тест Даннета, $p < 0,0001$. А – лечебный режим введения. В – лечебно-профилактический режим введения

Fig. 3. Serum testosterone level at the end of the experiment in animals treated with CPC and S. repens in a therapeutic and preventive therapy regimen. Differences between groups are statistically significant, one-way ANOVA, $p < 0,0001$; **** differences with the «Omnadren control» group are statistically significant, Dunnett's post-hoc test, $p < 0,0001$. A - treatment regimen. B - preventive therapy regimen

Многokратное подкожное введение ППТ значительно повышало его концентрацию в сыворотке по сравнению с интактными животными. При этом ни ХПК, ни экстракт S. repens, вводимые в двух режимах, не оказывали значимого влияния на этот показатель.

На рисунке 4 показаны гистологические изменения ткани ПЖ животных. На фоне введения ППТ у крыс наблюдалась выраженная гиперплазия простатического эпителия по сравнению с интактным контролем. В группах животных, получавших ХПК и экстракт S. repens, выраженность гиперплазии была менее выражена.

ОБСУЖДЕНИЕ

В некоторых странах ЕС и США растительные средства играют значимую роль в лечении пациентов с СНМП легкой и средней степени тяжести. В соответствии с Рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU) гексановый экстракт S. repens, может быть предложен мужчинам с СНМП, которые хотят избежать любых потенциальных побочных эффектов, особенно связанных с сексуальной функцией (степень рекомендации – низкая). При этом необходимо сообщить пациенту, что степень эффективности этого лечения может быть невысокой (степень рекомендации – высокая) [6]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что экстракты растений могут обеспечивать облегчение симптомов, сравнимое с эффектом синтетических лекарственных средств. Таким образом, для пациентов без риска прогрессирования фитопрепараты могут быть даже полезны, потому что они хорошо переносятся и не имеют противопоказаний или значимых лекарственных взаимодействий [11].

Экстракты из плодов S. repens (Sabal serrulatum) достаточно давно используются в урологической практике для лечения ДГПЖ и СНМП. Поскольку большинство безрецептурных препаратов, содержащих экстракты S. repens, различаются по методу экстракции, качеству, составу и дозировке не удивительно, что использование таких не стандартизированных продуктов привело к неоднозначным результатам [15]. Расхождения в полученных результатах клинического изучения экстракта S. repens могли быть связаны с различием в дизайнах протоколов исследований, а также из-за разнородной популяции включаемых пациентов (возраст, степень выраженности СНМП и др).

Андроген-индуцированные модели ДГПЖ на животных с использованием различных режимов введения гормональных препаратов хорошо отработаны на крысах, мышах и собаках. Крысы являются наиболее распространенным видом для моделирования ДГПЖ. Обычно индукция ДГПЖ у крыс проводится путем подкожной инъекции препаратов тестостерона

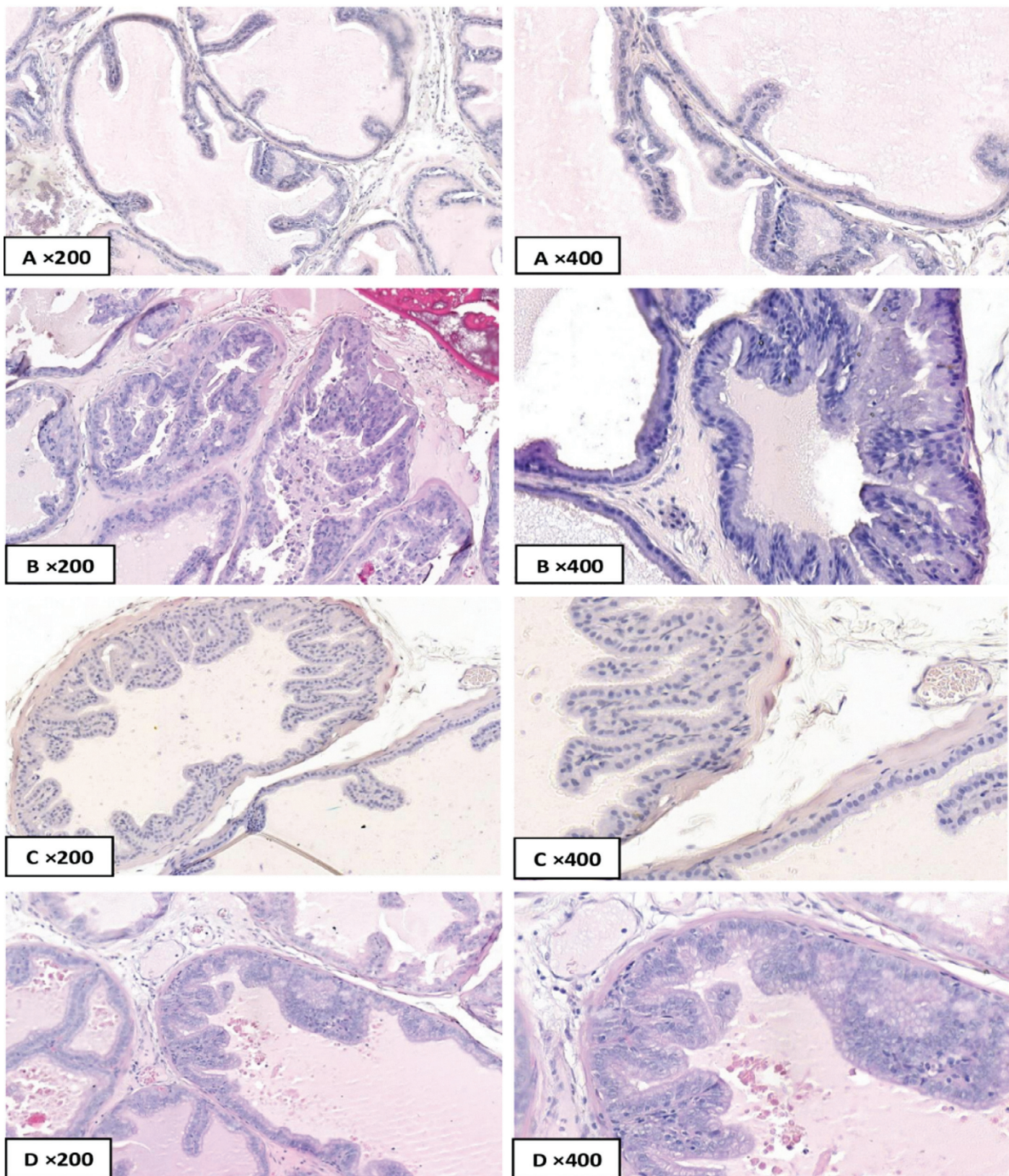


Рис. 4. Влияние ХПК и экстракта *S. repens* на гистологические изменения ткани ПЖ у крыс с ДГПЖ, индуцированной омнадреном250®, гематоксилин/эозин. А – интактный контроль. Железы ацинарного строения, выстланные однослойным призматическим эпителием с базально ориентированным ядром и нормальным ядерно-цитоплазматическим соотношением. В – ДГПЖ, индуцированная омнадреном250®. Железы увеличены в размере, сильно ветвятся. Наблюдается выраженное уменьшение площади просвета акцинов и наличие многочисленных складок в их просвете. Количество эпителиальных клеток увеличено, выражен их полиморфизм. С – ДГПЖ на фоне лечения ХПК. Железы увеличены в размере, расширен их просвет. Ядерный полиморфизм выражен умеренно. D – ДГПЖ на фоне лечения экстрактом *S. repens*. Железы увеличены в размере, количество клеток увеличено не значительно, полиморфизм умеренно выражен

Fig. 4. Effect of CPC and *S. repens* extract on histological changes of the prostate tissues in rats with BPH induced by omnadren250®, haematoxylin and eosin staining. A – intact control. Glands of acinar structure, lined with a single-layer prismatic epithelium. Cells with the basal position of nuclei and a normal nucleo-cytoplasmic ratio. B – BPH induced by omnadren250®. The enlarged glands are highly branched with partially obliterated gland lumen. There is a pronounced decrease in the area of the lumen of the prostatic acini. Furthermore, presence of numerous folds into prostatic lumen was noted. The number of epithelial cells with exceptional polymorphism is increased. C – BPH treated with CPC. The glands are enlarged, their lumen is widened. D – BPH treated with *S. repens* extract. The glands are enlarged, but the number of cells is not significantly increased, and polymorphism is moderately expressed

после кастрации или без кастрации животных [16]. Одним из преимуществ кастрации является то, что можно исключить эффекты «внутреннего» тестостерона [17]. При гистологическом анализе серийно-ступенчатых срезов ПЖ у крыс с тестостерон-индуцированной ДГПЖ нами были выявлены следующие морфологические изменения: гиперпролиферация железистого эпителия и стромы, очаговые интралюминальные папиллярные складки и наполненные простатическим секретом расширенные протоки. Такие изменения характерны и для человека. Модели ДГПЖ, индуцированные половыми гормонами, представляют собой простой, не затратный по времени и недорогой способ изучения данной патологии и средств терапии [16].

В нашем исследовании фармакологическая активность ХПК была сопоставима с экстрактом *S. repens*. Отсутствие значимого влияния исследуемых агентов на уровень тестостерона сыворотки у крыс в двух экспериментах свидетельствует о том, что эффекты *S. repens* и ХПК в отношении ДГПЖ реализуются по-видимому не только через андрогенную ось регуляции. Следует учесть, что уровень тестостерона сыворотки у интактных самцов крыс Wistar существенно различается в течение дня и между животными. Это затрудняет оценку терапевтической активности тестируемых средств и дифференциацию от физиологических колебаний в норме [18]. Кроме того, неоднократно было показано, что уровень сывороточных андрогенов плохо коррелирует с их интрапростатическим уровнем как при ДГПЖ, так и при РПЖ [19].

Есть основания полагать, что фармакологическая активность ХПК обусловлена эффектами входящих в его состав биологически активных веществ. В частности, фитол (дитерпен, состоящий из длинноцепочечных ненасыщенных ациклических спиртов) и некоторые из его производных, включая фитановую кислоту. Эти вещества обладают широким спектром биологических эффектов: анксиолитическим, метаболит-модулирующим, цитотоксическим, антиоксидантным, стимулирующим аутофагию и апоптоз, антиноцицептивным, противовоспалительным, иммуномодулирующим и антимикробным [20]. Фитол, поступающий с пищей, и его полиметилированные метаболиты жирных кислот с разветвленной цепью (фитановая и пристановая кислоты), привлекают внимание исследователей по химиопрофилактике рака (особенно РПЖ) из-за их способности служить естественными лигандами для рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами PPAR- α , PPAR- γ и ретиноидного рецептора X (RXR). Эти рецепторы являются факторами транскрипции, обеспечивающими нисходящую регуляцию метаболизма, клеточной пролиферации и апоптоза. Кроме того, они повышают

экспрессию α -метилацил-КоА рацемазы (AMACR), особенно в ткани опухолей ПЖ [21]. Фитостерины (стероиды растительного происхождения) обладают множеством фармакологических свойств. Они снижают общий уровень холестерина и холестерин липопротеинов низкой плотности. Фитостерины регулируют воспаление; обладают антиоксидантным, противовоспалительным, иммуномодулирующим, антибактериальным и противогрибковым действием. Они стимулируют заживление ран и ингибируют агрегацию тромбоцитов [22]. По данным Кохрейновского обзора β -ситостерин улучшает симптомы мочеиспускания и скоростные показатели потока мочи [23]. Каротиноиды – это окрашенные жирорастворимые пигменты. Существует более 600 каротиноидов, которые делятся на каротины, ксантофиллы и ликопин. Описан целый ряд биологических эффектов каротиноидов: антиоксидантная активность, активация иммунитета, антиканцерогенный и ингибирование мутагенеза. Наибольшие надежды в плане лечения и профилактики заболеваний ПЖ возлагались на ликопин. Однако сегодня невозможно однозначно поддерживать использование ликопина для профилактики или лечения ДГПЖ или РПЖ из-за ограниченного числа рандомизированных контролируемых исследований и различного качества этих исследований [24]. Полипrenoлы – природные длинноцепочечные изопреноидные спирты, являются предшественниками долихолов. Фосфорилированные долихолы выступают в роли липидного переносчика сахаров на ранних стадиях N-гликозилирования белков. Полипренол-содержащие соединения обеспечивают стабильность клеточных мембран. Высокие количества долихолов обнаружены в яйцках и гипофизе человека [25]. Ранее на модели канцерогенеза ПЖ, индуцированного N-метил-N-нитрозомочевинной и Омнадреном250® у самцов крыс, нами были продемонстрированы антиканцерогенные эффекты длительного перорального применения полипренолов в виде снижения частоты и множественности простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИИ) и РПЖ [26]. Витамин E содержится в ХПК в минимальных количествах. Это важно с точки зрения возможного повышения риска РПЖ на фоне длительного приема α -токоферола ацетата. К сожалению, обескураживающими были результаты SELECT (the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) – самого крупного рандомизированного клинического исследования по химиопрофилактике РПЖ из когда-либо проведенных. Оно включало более 35000 мужчин. При медиане периода наблюдения 7 лет в группе мужчин, получавших α -токоферола ацетат (400 мг/сут), было установлено достоверное повышение риска развития РПЖ на 17% (HR=1.17; 99% CI 1,004-1,36, p=0,008) [27]. ■

ВЫВОДЫ

В нашем исследовании фармакологические эффекты ХПК в отношении тестостерон-индуцированной ДППЖ были сопоставимы с экстрактом *S. repens*. Кроме того, имелась тенденция к более выраженной фармакологической активности у ХПК, вводимого в лечебно-профилактическом режиме. Полученные результаты

вместе с ранее полученными экспериментальными данными могут служить обоснованием для дальнейшего клинического изучения ХПК в качестве лечебного растительного средства в комплексной терапии ДППЖ или лечебно-профилактического средства в качестве альтернативы при выжидательной тактике у мужчин со слабыми или умеренными СНМП. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Launer BM, McVary KT, Ricke WA, Lloyd GL. The rising worldwide impact of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2021;127(6):722-728. <https://doi.org/10.1111/bju.15286>.
2. Patel ND, Parsons JK. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian J Urol* 2014;30(2):170-6. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.126900>.
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Золотухин О.В., Шадеркин И.А., Войтко Д.А., Просянников М.Ю. и др. Распространенность симптомов нарушения функции нижних мочевых путей у мужчин по результатам популяционного исследования. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018(2):4-12. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Zolotuhin O.V., Shaderkin I.A., Voytko D.A., Prosyannikov M.Yu., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in men according to the results of population research. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018(2):4-12. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2018-9-1-4-12>.
4. Chughtai B, Forde JC, Thomas DD, Laor L, Hossack T, Woo HH, Te AE, Kaplan SA. Benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Dis Primers* 2016(2):16031. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.31>.
5. Yu ZJ, Yan HL, Xu FH, Chao HC, Deng LH, Xu XD, et al. Efficacy and side effects of drugs commonly used for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Front Pharmacol* 2020(11):658. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00658>.
6. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. URL: <https://uroweb.org/guidelines/how-to-cite-the-eau-guidelines/>
7. Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, Bixler BR, Dahm P, Das AK, et al. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA Guideline part I, initial work-up and medical management. *J Urol* 2021;206(4):806-817.
8. Jiwrajka M, Yaxley W, Ranasinghe S, Perera M, Roberts MJ, Yaxley J. Drugs for benign prostatic hypertrophy. *Aust Prescr* 2018;41(5):150-153. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.045>.
9. Bortnick E, Brown C, Simma-Chiang V, Kaplan SA. Modern best practice in the management of benign prostatic hyperplasia in the elderly. *Ther Adv Urol* 2020(12): 1756287220929486. <https://doi.org/10.1177/1756287220929486>.
10. Keehn A, Lowe FC. Complementary and alternative medications for benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol* 2015;22 Suppl 1:18-23.
11. Fornara P, Madersbacher S, Vahlensieck W, Bracher F, Romics I, Kil P. Phytotherapy adds to the therapeutic armamentarium for the treatment of mild-to-moderate lower urinary tract symptoms in men. *Urol Int* 2020;104(5-6):333-342. <https://doi.org/10.1159/000504611>.
12. Cai T, Cui Y, Yu S, Li Q, Zhou Z, Gao Z. Comparison of Serenoa repens with tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Mens Health* 2020;14(2):1557988320905407. <https://doi.org/10.1177/1557988320905407>.
13. Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12(12):CD001423. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001423.pub3>.
14. Беспалов В.Г., Муразов Я.Г., Кужанов А.А., Семенов А.Л. Сравнительное изучение протатотропных эффектов хвойного провитаминного концентрата и экстракта *Serenoa repens* на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013(2):0-34. [Bespalov V.G., Murazov Ya.G., Kuzhanov A.A., Semenov A.L. Comparative study of prostatotropic effects of coniferous provitamin concentrate and extract of *Serenoa repens* based on the model of benign prostatic hyperplasia in rats. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2013(2):30-34. (In Russian)].
15. Strum SB. Serenoa repens (Saw palmetto) for lower urinary tract symptoms (LUTS): the evidence for efficacy and safety of lipidosterolic extracts. *Part I. Uro* 2021(1):118-138. <https://doi.org/10.3390/uro1030015>.
16. Zhang J, Zhang M, Tang J, Yin G, Long Z, He L, et al. Animal models of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24(1):49-57. <https://doi.org/10.1038/s41391-020-00277-1>.
17. Choi YJ, Kim EK, Fan M, Tang Y, Hwang YJ, Sung SH. Effect of Paecilomyces tenuipes extract on testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in sprague-dawley rats. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(19):3764. <https://doi.org/10.3390/ijerph16193764>.
18. Heywood LH. Testosterone levels in the male laboratory rat: variation under experimental conditions. *Int J Androl* 1980;3(5):519-29. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.1980.tb00140.x>.
19. Šimková M, Heráček J, Drašar P, Hampl R. Determination of intraprostatic and intratesticular androgens. *Int J Mol Sci* 2021;22(1):466. <https://doi.org/10.3390/ijms22010466>.
20. Islam MT, Ali ES, Uddin SJ, Shaw S, Islam MA, Ahmed MI, et al. Phytol: A review of biomedical activities. *Food Chem Toxicol* 2018(121):82-94. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.08.032>.
21. Bobe G, Zhang Z, Kopp R, Garzotto M, Shannon J, Takata Y. Phytol and its metabolites phytanic and pristanic acids for risk of cancer: current evidence and future directions. *Eur J Cancer Prev* 2020;29(2):191-200.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000534.

22. Salehi B, Quispe C, Sharifi-Rad J, Cruz-Martins N, Nigam M, Mishra AP et al. Phytosterols: from preclinical evidence to potential clinical applications. *Front Pharmacol* 2021;(11):599959. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.599959>.

23. Wilt T, Ishani A, MacDonald R, Stark G, Mulrow C, Lau J. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;1999(2):CD001043. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001043>.

24. Milani A, Basirnejad M, Shahbazi S, Bolhassani A. Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. *Br J Pharmacol* 2017;174(11):1290-1324. <https://doi.org/10.1111/bph.13625>.

25. Cantagrel V, Lefeber DJ. From glycosylation disorders to dolichol biosynthesis defects: a new class of metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(4):859-67. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9301-0>.

26. Муразов Я.Г., Нюганен А.О., Артемьева А.С. Оценка химиопрофилактического потенциала полипренолов из хвои *Picea abies* L. и *Pinus sylvestris* L. на модели канцерогенеза предстательной железы у самцов крыс Wistar. *Вопросы питания* 2021;90(3):104-115. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-104-115> [Murazov I.G., Nyuganen A.O., Artemyeva A.S. [Evaluation of the chemopreventive potential of polyphenols from the needles of *Picea abies* L. and *Pinus sylvestris* L. using the model of prostate carcinogenesis in male Wistar rats. *Voprosy Pitaniia = Problems of Nutrition* 2021;90(3):104-115. (In Russian)]. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-104-115>.

27. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and Vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2011;306(14):1549-56. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1437>.

Сведения об авторах:

Кужанов А.А. – лаборант-исследователь научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; kuzhanov@mail.ru; РИНЦ Author ID 910829

Муразов Я.Г. – к.б.н., научный сотрудник научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; yaroslav84@yandex.ru; РИНЦ Author ID 899740

Нюганен А.О. – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; antonyuganen@gmail.com; РИНЦ Author ID 1088145

Александров В.А. – д.м.н., в.н.с. научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; alexandrov.valeri@yandex.ru; РИНЦ Author ID 80753

Артемьева А.С. – к.м.н., врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; oinochoya@gmail.com; РИНЦ Author ID 927324

Стуков А.Н. – д.м.н., старший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; stukov2008@yandex.ru; РИНЦ Author ID 611058

Вклад авторов:

Кужанов А.А. – концепция исследования, сбор и систематизация данных, написание и редактирование текста статьи, 30%
 Муразов Я.Г. – сбор и анализ данных, написание и редактирование текста статьи, 20%
 Нюганен А.О. – сбор и анализ данных, редактирование текста статьи, 20%
 Александров В.А. – написание и редактирование текста статьи, 10%
 Артемьева А.С. – критические замечания, редактирование текста статьи, 10%
 Стуков А.Н. – критические замечания, редактирование текста статьи, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Статья опубликована без финансовой поддержки.

Статья поступила: 08.11.21

Результаты рецензирования: 18.11.21

Исправления получены: 29.11.21

Принята к публикации: 2.12.21

Information about authors:

Kuzhanov A.A. – Laboratory Research Assistant, Scientific Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, FSBI «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8983-3679>

Murazov Ia.G. – PhD, Researcher, Scientific Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, FSBI «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6573-3112>

Nyuganen A.O. – pathologist, Department of Pathology, FSBI «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2685-5093>

Alexandrov V.A. – Dr. Sc., Leading Researcher, Scientific Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, FSBI «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0019-2685>

Artemyeva A.S. – PhD, Head of the Department of Pathology, Head of the Scientific Laboratory of Morphology of Tumors, FSBI «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>

Stukov A.N. – Dr. Sc., Senior Researcher, Department of innovative methods of therapeutic oncology and rehabilitation, FSBI «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1741-6630>

Authors' contributions:

Kuzhanov A.A. – conception of the work, data collection and systematization, writing and editing of the manuscript, 30%
 Murazov Ia.G. – data collection and analysis, writing and editing of the manuscript, 20%
 Nyuganen A.O. – data collection and analysis, editing of the manuscript, 20%
 Alexandrov V.A. – writing and editing of the manuscript, 10%
 Artemyeva A.S. – critical revision of the article, editing of the manuscript, 10%
 Stukov A.N. – critical revision of the article, editing of the manuscript, 10%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 08.11.21

Peer review: 18.11.21

Corrections received: 29.11.21

Accepted for publication: 2.12.21

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-20-29>

Значимость динамического определения концентрации Цистатина С в крови как маркера риска перехода острого повреждения почек в хроническую почечную недостаточность и эффективности нефропротективной терапии

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.И. Кирпатовский¹, Е.В. Орлова¹, Л.А. Харламова¹, С.А. Голованов¹, В.В. Дрожжева¹, Е.В. Фролова²

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

² ФГБУН Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН); д. 20, ул. Усиевича, Москва, 125190, Россия

Контакт: Кирпатовский Владимир Игоревич, vladkirp@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Цистатин С относится к маркерам острого повреждения почек, обладающим большей чувствительностью, чем уровень креатинина крови. В литературе имеются отдельные публикации о том, что динамическое определение уровня цистатина С в крови может быть полезным для прогнозирования течения патологического процесса и риска перехода острого повреждения (ОПП) в хроническую болезнь почек (ХБП).

Цель. В экспериментах на животных определить возможность прогнозирования вероятности перехода ОПП в ХБП и эффективности нефропротективной терапии на основе динамического определения уровня цистатина С в крови.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 40 белых беспородных крысах-самцах. Острую почечную недостаточность (ОПН) вызывали удалением правой почки и ишемией оставшейся левой почки в течение 60 минут (умеренное повреждение) или 90 минут (выраженное повреждение). У 20 крыс проводили терапию препаратом Целлекс, представляющим собой белково-пептидный комплекс стволовых клеток эмбриональных тканей, а у 20 крыс терапии не проводили. Через 3, 7 и 14 дней, а также через 3 месяца определяли уровень цистатина С в крови в сопоставлении с показателями функционального состояния почки (диурез, уровень креатинина крови, скорость клубочковой фильтрации) при проведении терапии и без нее.

Результаты. В опытах без нефропротективной терапии уровень цистатина С в крови через 3 суток после ишемии возрастал пропорционально ухудшению функционального состояния почки. При умеренном ОПП (60 минут ишемии) через 14 дней происходило снижение уровня цистатина С при улучшении функции почки, тогда как при тяжелом ОПП (90 минут ишемии) уровень цистатина С оставался стойко повышенным, хотя функция органа в этот срок несколько улучшалась. Через 3 месяца после 60-минутного ишемического воздействия уровень цистатина С достоверно не отличался от нормы при полной нормализации функциональных показателей. После 90-минутной ишемии он превышал нормальные значения почти в 4 раза, что сопровождалось сохранением выраженной почечной дисфункции у всех животных этой группы, что можно расценивать как развитие ХБП. В опытах с нефропротективной терапией Целлексом происходило более выраженное улучшение функциональных показателей почки как при умеренной, так и при тяжелой ОПН. При этом динамика уровня цистатина С при умеренно выраженной ОПН оказалась такой же, как и без терапии, тогда как при тяжелой ОПН уровень цистатина С к 14 суткам достоверно снижался в отличие от контрольных опытов. При этом признаки ХБП были выявлены у 40% крыс этой группы, тогда как в контроле – в 100%.

Заключение. Динамическое определение уровня цистатина С в крови позволяет не только выявлять ОПН на ранних стадиях, но и прогнозировать вероятность развития ХБП, а также оценивать эффективность проводимой нефропротективной терапии.

Ключевые слова: цистатин С; острая почечная недостаточность; хроническая болезнь почек; нефропротективная терапия; стволовые клетки.

Для цитирования: Кирпатовский В.И., Орлова Е.В., Харламова Л.А., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Фролова Е.В. Значимость динамического определения концентрации Цистатина С в крови как маркера риска перехода острого повреждения почек в хроническую почечную недостаточность и эффективности нефропротективной терапии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(4):20-29; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-20-29>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-20-29>

The significance of dynamic detection of Cystatin C concentration in the blood as a marker of the risk of transition of acute kidney injury to chronic renal failure and the effectiveness of nephroprotective therapy

EXPERIMENTAL STUDY

V.I. Kirpatovskiy¹, E.V. Orlova¹, L.A. Kharlamova¹, S.A. Golovanov¹, V.V. Drozhzheva¹, E.V. Frolova²

¹ N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, 51, 3-rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

² All-Russian Institute of Scientific and Technical Information of RAS, 20 Usievich st., Moscow, 125315, Russia

Contacts: Vladimir I. Kirpatovskiy, vladkirp@yandex.ru

Summary:

Introduction. Cystatin C is one of the markers of acute kidney injury, which have a greater sensitivity than the level of blood creatinine. There are separate publications that the dynamic determination of the level of cystatin C in the blood can be useful for predicting the course of the pathological process and the risk of transition of acute injury (AKI) to chronic kidney disease (CKD).

Aim of study. In animal experiments determine the possibility predict the probability of AKI transition to CKD and the effectiveness of nephroprotective therapy based on the dynamic determination of the blood level of cystatin C.

Material and methods. The experiments were performed on 40 white mongrel male rats. AKI was induced by removal of the right kidney and ischemia of the remaining left kidney for 60 minutes (moderate damage) or 90 minutes (severe damage). In 20 rats, therapy was performed with the drug Cellex, which is a protein-peptide complex of stem cells of embryonic tissues, and 20 rats were not treated. After 3, 7 and 14 days, as well as after 3 months, the level of cystatin C in the blood was determined in comparison with the indicators of the functional state of the kidney (diuresis, blood creatinine level, glomerular filtration rate) during therapy and without it.

Results. In experiments without nephroprotective therapy, the level of cystatin C in the blood increased proportionally to the deterioration of the functional state of the kidney 3 days after ischemia. With moderate AKI (60 minutes of ischemia), the level of cystatin C decreased after 14 days with improved kidney function, whereas with severe AKI (90 minutes of ischemia), the level of cystatin C remained persistently elevated, although the organ function improved somewhat during this period. 3 months after the 60-minute ischemic exposure, the level of cystatin C did not significantly differ from the norm with complete normalization of functional parameters. After 90-minute ischemia, it exceeded normal values by almost 4 times, which was accompanied by the preservation of pronounced renal dysfunction in all animals of this group, which can be regarded as the development of CKD. In experiments with nephroprotective therapy with Cellex, there was a more pronounced improvement in the functional parameters of the kidney in both moderate and severe AKI. At the same time, the dynamics of the level of cystatin C with moderate AKI was the same as without therapy, whereas with severe AKI, the level of cystatin C significantly decreased by 14 days, in contrast to control experiments. At the same time, signs of CKD were detected in 40% of rats in this group, while in the control – in 100%.

Conclusion. Dynamic determination of the level of cystatin C in the blood allows not only to detect AKI at an early stage, but also to predict the likelihood of developing CKD, as well as to evaluate the effectiveness of nephroprotective therapy.

Key words: cystatin C; acute renal failure; chronic renal disease; nephroprotective therapy; stem cells.

For citation: Kirpatovskiy V.I., Orlova E.V., Kharlamova L.A., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Frolova E.V. The significance of dynamic detection of Cystatin C concentration in the blood as a marker of the risk of transition of acute kidney injury to chronic renal failure and the effectiveness of nephroprotective therapy. *Experimental and Clinical Urology*, 2021;14(4):20-29; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-20-29>

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) с развитием острой почечной недостаточности (ОПН) является частым (30-50%) и жизненно опасным осложнением (летальность 28-90%) у критически больных пациентов после обширных операций, с тяжелыми воспалительными заболеваниями, в том числе с сепсисом, лекарственными интоксикациями, сердечно-сосудистыми расстройствами [1]. Ранняя диагностика ОПН позволяет раньше начинать лечение, что улучшает прогноз заболевания. Традиционным методом оценки состояния почек у критически больных пациентов является определение уровня креатинина крови с последующим расчетом величины клубочковой фильтрации (КФ). ОПН диагностируется при снижении этого показателя более чем на 50% от нормы. Не менее важным фактором является оценка вероятности перехода ОПП в хроническую форму заболевания – хроническую болезнь почек (ХБП), которая может быть диагностирована при снижении уровня расчетной величины КФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² через 90 дней после развития ОПП [2, 3]. Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на основе уровня креатинина крови может давать ошибочные данные в связи с зависимостью уровня креатинина крови от мышечной массы человека и степени нарушения канальцевой реабсорбции, что особенно важно для ОПП токсической этиологии [4]. В связи с этим наряду с СКФ в последние годы изучается диагностическая значимость маркеров ОПП, в частности, цистатина С, липокалина (NGAL), молекулы повреждения почек 1 (KIM-1) и др. Проведенные исследования показывают, что определение маркеров острого повреждения почек позво-

ляет диагностировать ОПН на более ранней стадии, чем при определении расчетной СКФ [5, 6].

Наиболее исследованным маркером в отношении прогнозирования ОПП является цистатин С, который является белком, продуцируемым всеми ядродержащими клетками человеческого организма. Он относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеаз – ферментов, способных расщеплять белковые субстанции, способствуя сохранению внеклеточного белкового матрикса. Скорость синтеза цистатина С в организме постоянна и практически не зависит от антропометрических параметров: пола, возраста, массы тела и мышечной массы. В связи с этим этот маркер можно использовать для определения уровня СКФ у детей и подростков с растущей мышечной массой и при нарушении канальцевой секреции из-за нефротоксического действия ряда фармакологических препаратов, что дает определенные преимущества перед использованием стандартного определения уровня креатинина крови и СКФ по клиренсу эндогенного креатинина [7].

Рядом исследователей выявлены определенные преимущества использования цистатина С в качестве маркера ОПП различной этиологии: более раннее выявление, более точное прогнозирование динамики патологического процесса и эффективности проводимой терапии [6, 8, 9], хотя отдельные авторы не подтвердили значимость его определения для выявления ОПП [10, 11]. При этом выявили одинаковую прогностическую значимость определения этого маркера в крови и моче [12]. Однако вопрос, можно ли с помощью этого маркера прогнозировать вероятность перехода ОПП в ХБП и может ли он служить критерием эффективности проводимой нефропротективной

терапии, остается мало изученным [13]. Имеются лишь отдельные публикации по этим вопросам [3, 8, 14].

В связи с вышеизложенным, в данном исследовании мы изучили прогностическую значимость динамического определения цистатина С в модели острого ишемического повреждения почек разной степени выраженности у крыс в отношении направленности развития патологического процесса. Для оценки возможности определения риска развития ХБП вызывали ишемическое повреждение почек разной степени выраженности путем ишемии в течении 60 минут, вызывающей умеренные функциональные расстройства с минимальным риском развития ХБП, или в течение 90 минут, приводящей к значительным функциональным нарушениям, которые потенциально могут сохраниться в хроническом варианте. Для изучения возможности использования определения уровня цистатина С в крови в качестве критерия эффективности нефропротективной терапии, были проведены серии опытов с терапией крыс препаратом Целлекс, представляющим собой хроматографически выделенный белково-пептидный комплекс из головного мозга эмбрионов свиньи (то есть, секретом эмбриональных стволовых клеток), эффективность которого была доказана в предыдущих исследованиях, и без этой терапии [15]. Использование стволовых клеток и продуктов их секреции в настоящее время рассматривается как наиболее перспективный метод терапии ОПН различной этиологии и широко исследуется в эксперименте [16-19].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты были проведены на 40 белых беспородных крысах-самцах массой 290-320 г. Ишемическое ОПН вызывали выполнением правосторонней нефрэктомии и пережатием сосудистой ножки левой почки микрососудистым зажимом на 60 или 90 минут с последующим восстановлением кровоснабжения в органе. Опыты были проведены в 4 сериях (по 10 крыс в каждой серии):

1-я серия – ишемия единственной почки в течение 60 минут;

2-я серия – ишемия единственной почки в течение 60 минут с терапией препаратом Целлекс;

3-я серия – ишемия в течение 90 минут;

4-я серия – ишемия в течение 90 минут с терапией препаратом Целлекс.

Терапию препаратом Целлекс проводили путем ежедневного его подкожного введения в дозе 0,1 мл/кг в течение 10 дней.

Обследование животных проводили через 3, 7 и 14 суток (для определения динамики показателей в острую фазу повреждения), а также через 3 месяца (для оценки отдаленных последствий ОПН). В указанные сроки животных помещали в обменные клетки для сбора суточной мочи и брали пробы крови из хвостовой вены. В пробах крови и мочи определяли концентрацию креатинина с последующим расчетом СКФ. Уровень цистатина С в крови определяли иммуноферментным методом помощью набора реактивов фирмы Rat Cystatin C ELISA фирмы «BioVendor» (Чехия).

Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью программ MS Excel и Statistica 10.0. Для расчетов использовали среднегрупповые значения показателей и ошибку средней ($M \pm m$). Достоверность различий между группами определяли с помощью теста Стьюдента. Наличие корреляционных связей между сравниваемыми показателями выявляли с помощью критерия Пирсона. Достоверными признавались различия и корреляционные связи при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки значимости цистатина С как маркера выраженности ОПН мы сопоставили степень нарушений основных функциональных показателей, вызванных ишемией единственной почки различной длительности с динамикой концентрации цистатина С в крови. Ишемия единственной почки в течение 60 или 90 минут приводила к функциональным нарушениям разной степени выраженности с более тяжелыми расстройствами после 90-минутной ишемии (табл. 1). В течение 14 суток наблюдения в обеих группах сохранялась полиурия и повышен-

Таблица 1. Изменения функциональных показателей после ишемического повреждения различной длительности единственной почки
Table 1. Changes in functional parameters after kidney ischemic damage of different duration

Показатель Parameters	Норма Normal value	Длительность ишемии Ischemic time (min)	3 суток 3 days	7 суток 7 days	14 суток 14 days
Диурез (мл/сут.) Diuresis (ml/24 hrs)	11,3±0,6	60 минут	16,5±1,9*	13,8±0,4*	19,9±2,1**
		90 минут	40,0±2,1***	23,8±1,9***	24,2±0,4***
Креатинин крови (мкмоль/л) Blood creatinine (mcmol/l)	60±2	60 минут	92±1***	77±1*	68±1*
		90 минут	393±4***	103±2***	77±2**
Клубочковая фильтрация (мл/мин) Glomerular filtration rate (ml/min)	1,44±0,07	60 минут	0,71±0,04***	0,85±0,05**	1,26±0,03*
		90 минут	0,23±0,02***	0,94±0,04**	1,22±0,03*

Примечание: Достоверности различий по сравнению с нормой: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$
Note: Significance of differences in comparison with the norm: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

ный уровень креатинина крови при снижении СКФ с наибольшей выраженностью в первые 3 суток после ишемического повреждения почки и тенденцией к постепенному улучшению в дальнейшем, не достигая, однако, нормальных значений. Различия между опытами с 60-минутной и 90-минутной ишемией были наибольшими на ранних сроках после ишемического повреждения (табл. 1).

Определение динамики уровня цистатина С в крови после ишемического повреждения почки показало, что более длительная ишемия почки наряду с более выраженными функциональными расстройствами приводит к более значительному увеличению концентрации этого маркера в крови и более длительному сохранению его повышенных значений (рис. 1).

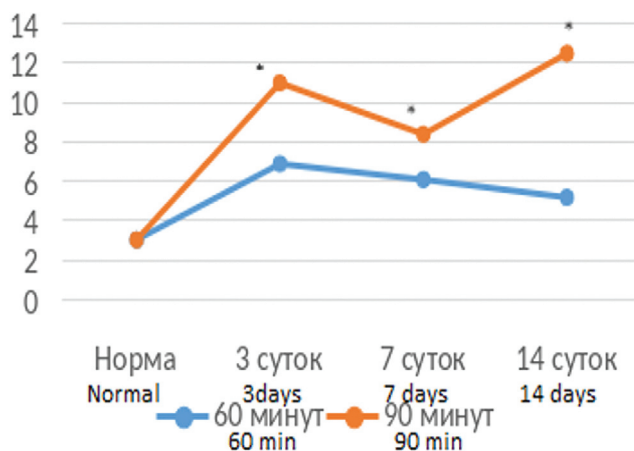


Рис. 1. Динамика концентрации цистатина С в крови (нг/мл) после 60 или 90 минут ишемии единственной почки
Fig. 1. Dynamic of blood Cystatin C concentration (ng/ml) after ischemia of single kidney duration for 60 or 90 minutes

При этом если в опытах с 60-минутной ишемией выявлялась тенденция к нормализации уровня цистатина С, то в опытах с 90-минутной ишемией почки уровень этого маркера стойко сохранялся на повышенных значениях.

Сопоставление динамики концентрации цистатина С в крови с основными функциональными показателями состояния почки при различной длительности ишемического воздействия показало, что в опытах с 60-минутной ишемией имеется четкая корреляция между изучаемыми показателями. Уровень цистатина С возрастал параллельно с ростом концентрации креатинина в крови и снижался при на фоне снижения уровня креатинина (рис. 2 А). В отношении СКФ выявили реципрокные взаимоотношения между этими показателями – на фоне снижения СКФ отмечался рост концентрации цистатина С в крови, а при улучшении фильтрационной функции почки концентрация маркера снижалась (рис. 2Б).

Анализ корреляционных связей между этими показателями выявил высоко достоверные зависимости – в отношении креатинина крови коэффициент корреляции Пирсона составил 0,941 ($p < 0,001$), а в отноше-

нии СКФ – 0,926 ($p < 0,001$). То есть при умеренной выраженности ишемического повреждения почки динамика цистатина С в крови адекватно отражает течение патологического процесса.

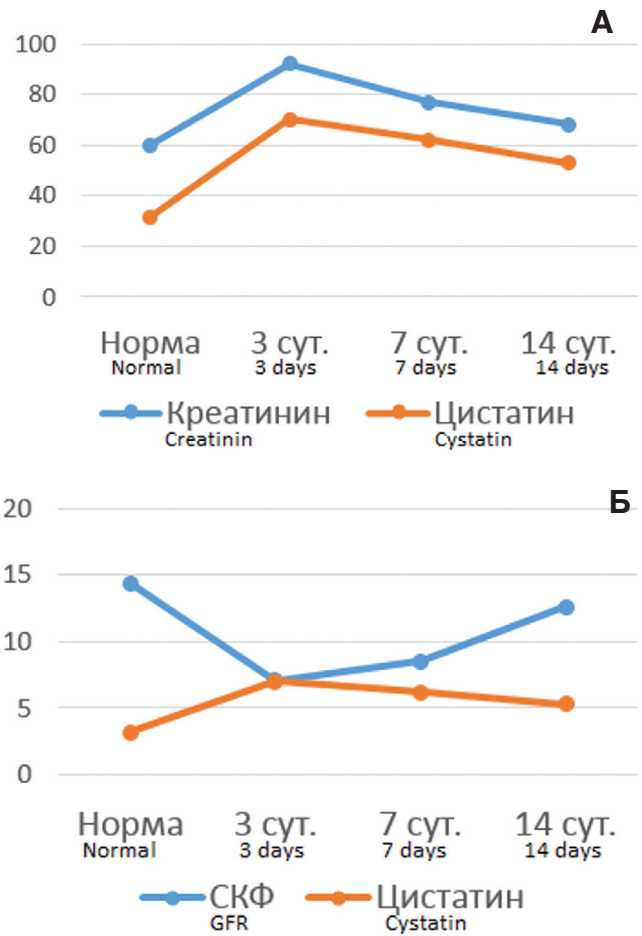


Рис. 2. Соотношение динамики концентрации цистатина С в крови с изменениями функциональных показателей состояния почки в разные сроки после 60-минутной ишемии. А – соотношение уровня цистатина С (для наглядности на графике показаны значения нг/мл умноженные на 10) с концентрацией креатинина крови (мкмоль/л); Б – соотношение уровня цистатина С (нг/мл) с уровнем СКФ (мл/мин умноженные на 10)
Fig. 2. The correlation of the dynamics of the cystatin C blood concentration with changes in the functional parameters of the kidney at different times after 60-minute ischemia. A – the ratio of the level of cystatin C (for clarity, the graph shows the values of ng / ml multiplied by 10) with the concentration of blood creatinine (mmol/l); B – the ratio of the level of cystatin C (ng/ml) with the level of glomerular filtration rate (ml/min multiplied by 10)

В опытах с 90-минутной ишемией через 3 и 7 дней после ишемического воздействия выявлялись принципиально такие же отношения между уровнем цистатина С и функциональными показателями, как и после 60-минутной ишемии. Рост уровня креатинина сопровождался повышением концентрации маркера ОПП, а его снижение – уменьшением уровня маркера. В отношении СКФ наблюдались реципрокные взаимоотношения – при снижении фильтрационной функции на 3 сутки уровень цистатина С возрастал, а на фоне тенденции к ее нормализации на 7 сутки концентрация маркера в крови снижалась (рис. 3 А, Б). Однако на 14 сутки соотношение принципиально менялось: на фоне дальнейшего улучшения функциональных показателей происходил рост концентрации цистатина С. ■

Соответственно, коэффициент корреляции Пирсона между сравниваемыми показателями оказался существенно ниже, чем в опытах с 60-минутной ишемией – для корреляции цистатин С/креатинин – 0,409, а для корреляции цистатин С/ клубочковая фильтрация – 0,518, хотя и оставался в пределах статистической значимости ($p < 0,05$). То есть при тяжелой степени повреждения почки цистатин С реально отражает выраженность ОПП только в ранние сроки постишемического периода

(до 7 суток), тогда как в более позднем периоде его прогностическое значение меняется.

Мы предположили, что такие взаимоотношения обусловлены изменением характера течения патологического процесса, а именно, переход ОПП в фазу ХБП. Для проверки этого предположения мы оценили функциональное состояние почек и уровень цистатина С в крови через 3 месяца после ишемического воздействия, то есть, после завершения острой фазы повреждения.

При сопоставлении этих показателей мы установили, что после 60-минутной ишемии все функциональные показатели нормализовались, тогда как после 90-минутной ишемии через 3 месяца средние значения уровня креатинина крови оказались выше нормы, а клубочковой фильтрации – ниже нормальных значений. В соответствии с этим концентрация цистатина С через 3 месяца после ишемического воздействия оставалась незначительно выше нормы, тогда как после 90-минутной ишемии она стойко сохранялась на высоких значениях (табл. 2).

При дальнейшем анализе мы оценили индивидуальные изменения изученных показателей для каждого животного в серии опытов с 90-минутной ишемией, поскольку только в этой серии отмечено сохранение функциональных расстройств в отдаленном периоде. Оказалось, что у всех 5 подопытных крыс сохранилась почечная дисфункция: полиурия, повышенный уровень креатинина крови и сниженная СКФ, что свидетельствовало о развитии ХБП. Уровень цистатина С в крови также оказался существенно повышенным у всех животных.

Таким образом, сохранение высокого уровня цистатина С в крови в течение 14 суток после действия повреждающего фактора может служить прогностическим признаком высокого риска перехода ОПП в ХБП.

Следующим этапом нашего исследования была оценка прогностической значимости цистатина С в отношении эффективности нефропротективной терапии при разной выраженности повреждения почки. В качестве метода такой терапии использовали лечение животных препаратом Целлекс, содержащим комплекс биологически активных белков и пептидов эмбриональных стволовых клеток (секретом), поскольку ис-

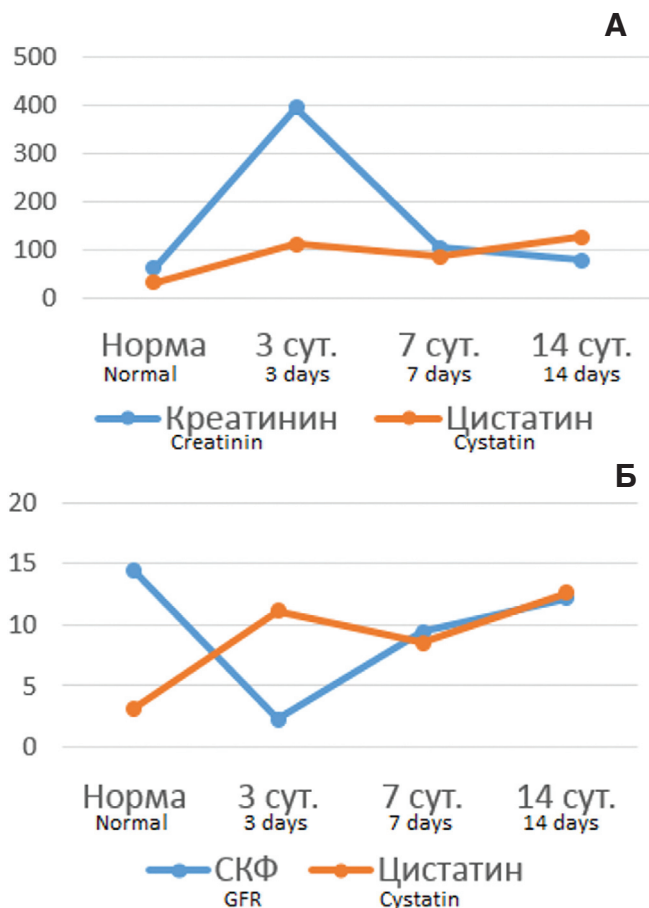


Рис. 3. Соотношение динамики концентрации цистатина С в крови с изменениями функциональных показателей состояния почки в разные сроки после 90-минутной ишемии. А – соотношение уровня цистатина С (для наглядности на графике показаны значения нг/мл умноженные на 10) с концентрацией креатинина крови (мкмоль/л); Б – соотношение уровня цистатина С (нг/мл) с СКФ (мл/мин умноженные на 10)

Fig. 3. The correlation of the dynamics of the cystatin C blood concentration with changes in the functional parameters of the kidney at different times after 90-minute ischemia. А – the ratio of the level of cystatin C (for clarity, the graph shows the values of ng / ml multiplied by 10) with the concentration of blood creatinine (mmol/l); Б – the ratio of the level of cystatin C (ng/ml) with the level of glomerular filtration (ml/min multiplied rate by 10)

Таблица 2. Показатели функционального состояния почки и уровень цистатина С в крови через 3 месяца после ишемии почки разной длительности

Table 2. Indicators of the functional state of the kidney and the blood level of cystatin C 3 months after kidney ischemia of different duration

Длительность ишемии Ischemic time (min)	Диурез (мл) Diuresis (ml)	Креатинин (мкмоль/л) Creatinine (mmol/l)	Клубочковая фильтрация (мл/мин) Glomerular filtration rate (ml/min)	Цистатин С (нг/мл) Cystatin C (ng/ml)
Норма Normal value	11,5±0,4	60±2	1,44±0,09	3,15±0,24
60 минут 60 minutes	12,7±0,5	65±2	1,42±0,03	4,12±0,33
90 минут 90 minutes	20,1±1,6*	70±2*	1,26±0,03*	11,54±0,51*

Примечание: *различия статистически достоверны
Note: *the differences are statistically significant

пользование стволовых клеток или продуктов их секреции рассматривается в настоящее время как наиболее перспективный метод лечения ОПН.

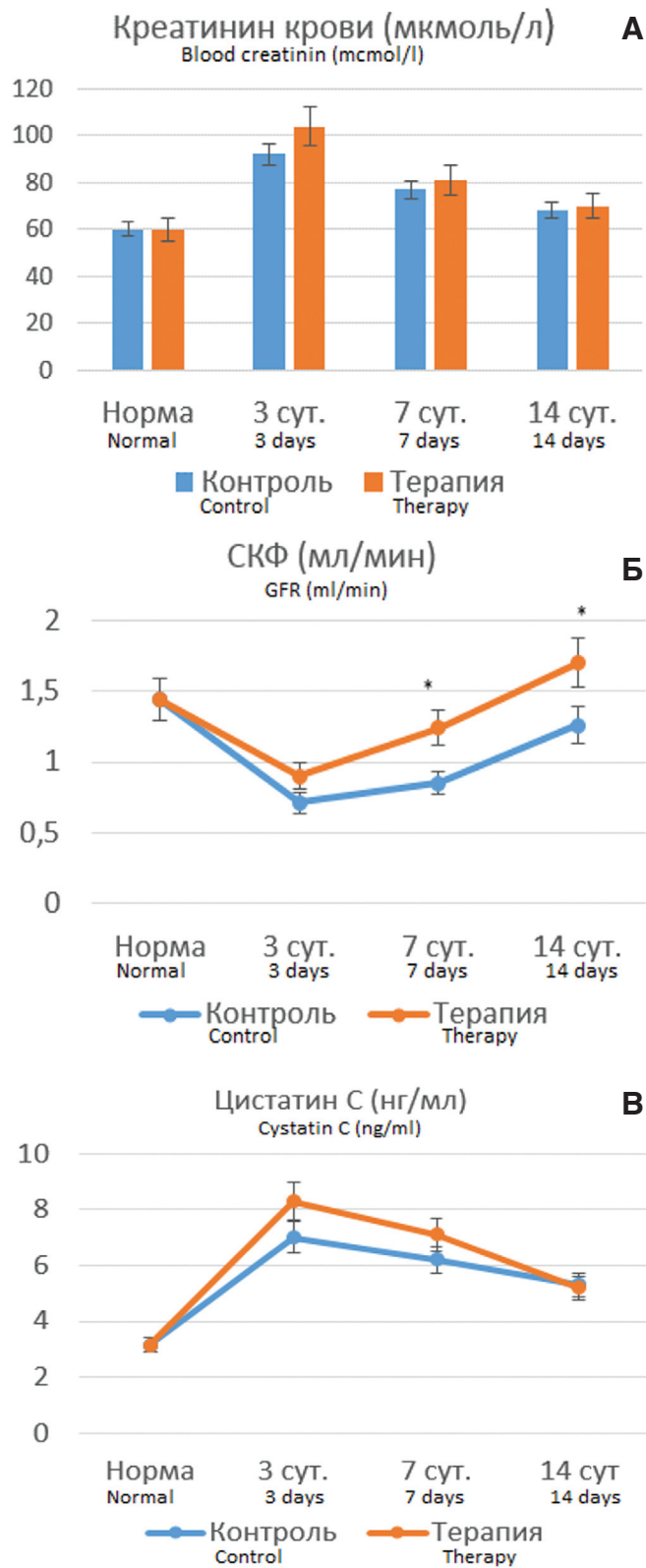


Рис. 4. Динамика показателей функции почки после 60-минутной ишемии без терапии и на фоне терапии Целлексом. А – уровень креатинина крови (мкмоль/л); Б – величина клубочковой фильтрации (мл/мин); В – концентрация цистатина С в крови (нг/мл). * - различия достоверны при $p < 0,05$.
Fig. 4. Dynamics of kidney function indicators after 60-minute ischemia without therapy and during of Cellex therapy. А – the level of blood creatinine (mcmol/l); Б – the value of glomerular filtration rate (ml/min); В – the blood concentration of cystatin C (ng/ml). * - the differences are significant at $p < 0,05$

Полученные результаты показали, что терапия подопытных крыс Целлексом способствовала улучшению ряда показателей, причем протективный эффект

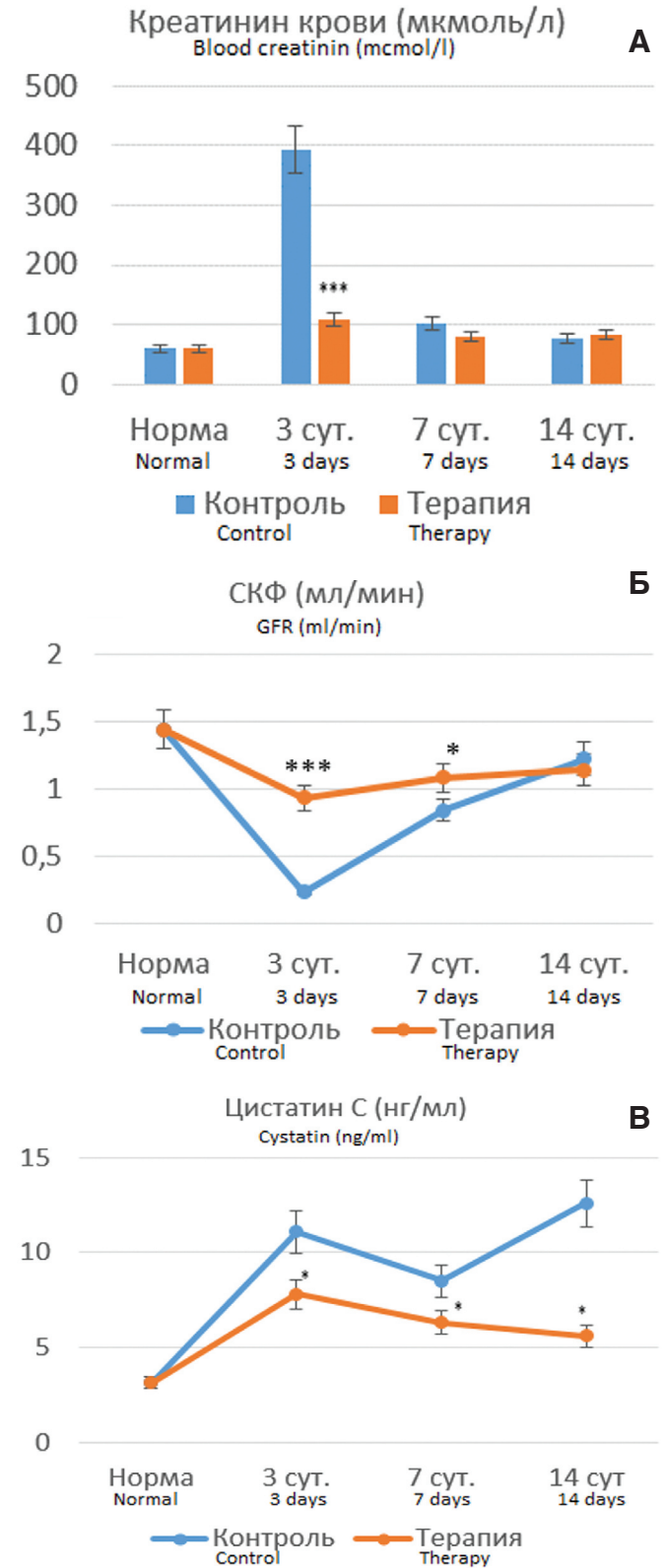


Рис. 5. Динамика показателей функции почки после 90-минутной ишемии без терапии и на фоне терапии Целлексом. А – уровень креатинина крови (мкмоль/л); Б – скорость клубочковой фильтрации (мл/мин); В – концентрация цистатина С в крови (нг/мл). *различия по сравнению с контролем статистически достоверны при $p < 0,05$, *** $p < 0,001$
Fig.5. Dynamics of kidney function indicators after 90-minute ischemia without therapy and during of Cellex therapy. А – the level of blood creatinine (mcmol/l); Б – the value of glomerular filtration rate (ml/min); В – the blood concentration of cystatin C (ng/ml). *the differences are significant at $p < 0,05$, *** $p < 0,001$

был более выражен в опытах с 90-минутной ишемией. Хотя динамика уровня креатинина крови в опытах с 60-минутной ишемией на фоне терапии Целлексом достоверно не отличалась от контрольных опытов (без терапии) (рис. 4А), тем не менее СКФ восстанавливалась более быстрым темпом, достигая нормальных значений к 14 суткам наблюдения (рис. 4Б). При этом терапия Целлексом в опытах с 60-минутной ишемией не оказывала существенного влияния на динамику цистатина С (рис. 4В).

В опытах с 90 минутной ишемией терапия Целлексом на 3 сутки после ишемического воздействия способствовала сохранению функциональных показателей на уровне субнормальных значений (рис. 5А, Б). При этом наблюдался значительно меньший рост цистатина С с постепенным его снижением, тогда как в контрольных опытах сохранялось 5-6 кратное превышение нормальных значений (рис. 5В).

Определении корреляционных связей цистатина С с показателями функции почки в условиях терапии Целлексом и без терапии выявило, что в условиях нефропротективной терапии прогностическая значимость динамики цистатина С в отношении направленности патологического процесса при 60-минутной ишемии оказалась такой же, как и без терапии, тогда как в опытах с 90-минутной ишемией она оказалась существенно выше, чем в опытах без терапии. При обоих сроках ишемии на всех этапах наблюдения сохранялись параллельные изменений цистатина С и креатинина и реципрокные взаимоотношения между цистатином С и клубочковой фильтрацией, в том числе и через 14 дней после ишемии, чего не наблюдалось в опытах без терапии Целлексом (рис. 6).

Коэффициент корреляции Пирсона между сравнимыми показателями при терапии Целлексом в опытах с 60-минутной ишемией изменился незначительно, а в опытах с 90-минутной ишемией значительно повысился до значений высокодостоверной корреляции (табл. 3).

Эти данные свидетельствуют, что значимость цистатина С в качестве маркера эффективности нефропротективной терапии неоднозначна. При нерезко выраженном повреждении почек на фоне улучшения функционального состояния органа его снижение происходит более медленно и не достигает нормальных цифр при нормализации функции почки. При тяжелом ОПП и проведении нефропротективной терапии динамика цистатина С в большей степени отражает направленность патологического процесса. При этом важно, что в отдаленном периоде (через 3 месяца после тяжелого ишемического повреждения) на фоне терапии Целлексом наряду со снижением концентрации цистатина С в крови у ряда животных происходит полная нормализация функциональных показателей, что свидетельствует об отсутствии у них перехода ОПП в ХБП. Так, если в контроле (без терапии) у всех животных развилась ХБП, то при терапии Целлексом нарушения отдельных функциональных показателей сохранилось лишь в 40-60% (табл. 4).

Эти данные свидетельствуют, что сохранение высоких значений цистатина С через 2 недели и в более отдаленном периоде может служить индикатором высокого риска перехода ОПП в ХБП, а терапия Целлексом снижает риск развития ХБП.

Таблица 3. Корреляционные связи (критерий Пирсона) между изменением функциональных показателей почки и концентрации цистатина С в крови крыс в условиях проведения нефропротективной терапии и без нее при разной степени ишемического повреждения почки

Table 3. The correlations (Pearson's criterion) between changes in the functional parameters of the kidney and the blood concentration of cystatin C in the of rats under the conditions of nephroprotective therapy and without it with different degrees of ischemic kidney damage

Длительность ишемии Ischemic time (min)	Креатинин / Цистатин С Creatinine / Cystatin C		Клубочковая фильтрация / Цистатин С Glomerular filtration rate / Cystatin C	
	Без терапии Without therapy	Целлекс Cellex	Без терапии Without therapy	Целлекс Cellex
60 минут 60 minutes	0,941 ($p<0,001$)	0,947 ($p<0,001$)	-0,926 ($p<0,001$)	-0,750 ($p<0,001$)
90 минут 90 minutes	0,409 ($p<0,05$)	0,948 ($p<0,001$)	-0,518 ($p<0,05$)	-0,941 ($p<0,001$)

Таблица 4. Сохранение дисфункции почек через 3 месяца после 90-минутной ишемии без терапии и при терапии Целлексом
Table 4. Preservation of renal dysfunction 3 months after 90-minute ischemia without therapy and with Cellex therapy

Показатель Parameters	Без терапии Without therapy	Терапия Целлексом Cellex therapy
Полиурия Polyuria	5 из 5 (100%)	2 из 5 (40%)
Гиперкреатинемия Hypercreatinemia	5 из 5 (100%)	3 из 5 (60%)
Сниженная скорость клубочковой фильтрации Low glomerular filtration rate	5 из 5 (100%)	2 из 5 (40%)

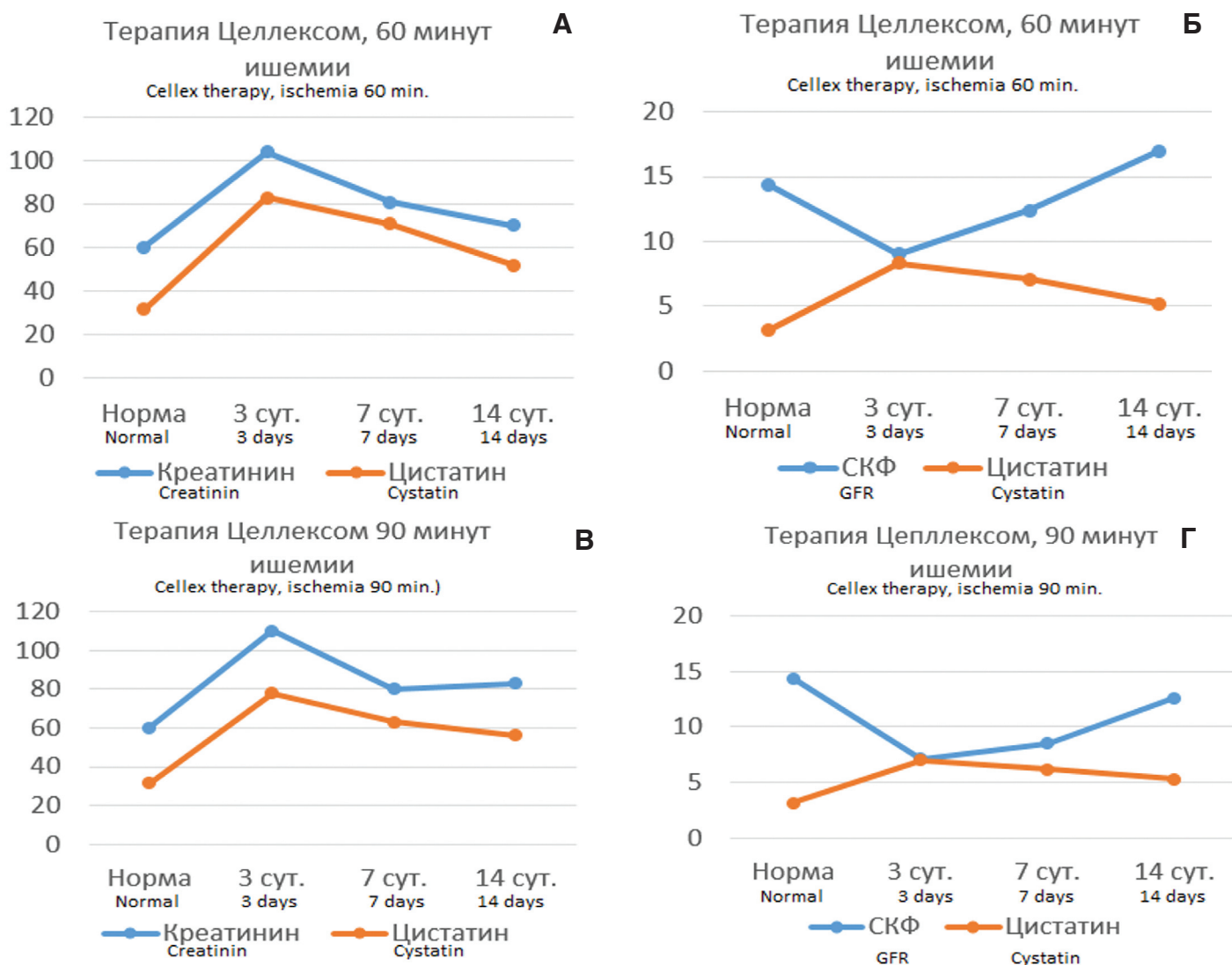


Рис. 6. Корреляция динамики функциональных показателей (уровень креатинина крови (мкмоль/л) и скорость клубочковой фильтрации – СКФ (мл/мин)) и цистатина С (нг/мл) в различные сроки после ишемии единственной почки в течение 60 минут (А,Б) или 90 минут (В,Г)
Fig.6. Correlation of the dynamics of functional indicators (blood creatinine level (mcmmol/l) and glomerular filtration rate (ml / min)) and cystatin C (ng / ml) at various times after kidney ischemia for 60 minutes (А,Б) or 90 minutes (В,Г)

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что в целом определение уровня цистатина С в крови коррелирует со степенью нарушения функции почек: при более выраженных функциональных расстройствах степень увеличения уровня этого маркера возрастает и не имеет тенденции к нормализации в отличие от умеренных функциональных расстройств, когда нормализация нарушенных показателей происходит параллельно снижению уровня цистатина С. То есть, динамическое определение уровня цистатина С может служить критерием обратимости развившегося ОПП. При этом стойкое сохранение высоких значений маркера может служить значимым индикатором высокого риска развития ХБП, которая в условиях наших экспериментов развилась у 100% крыс, у которых не отмечена тенденция к снижению уровня цистатина С. При этом динамическое определение уровня цистатина С позволяет оценить эффективность нефропротективной терапии. Мы показали, что

терапия животных с ОПП комплексом продуктов секреции эмбриональных стволовых клеток (активный компонент препарата Целлекс) способствует улучшению функциональных показателей как при умеренной, так и при выраженной ОПН, что сопровождается снижением уровня цистатина С в крови. Однако при умеренно выраженной ОПН динамика снижения уровня маркера в опытах с терапией Целлексом и без терапии была одинаковой, тогда как при тяжелой ОПП снижение уровня цистатина С на фоне проводимой терапии соответствовало более выраженному улучшению функции органа. Снижение уровня цистатина С при тяжелой ОПН на фоне нефропротективной терапии свидетельствует об уменьшении риска развития ХБП.

О возможности более широкой значимости динамического определения уровня цистатина С в крови сообщил ряд зарубежных и отечественных авторов [20-24], которые рекомендовали использовать этот маркер для мониторинга больных с ХБП. По данным С. Rimes-Stigare и соавт. развитие ХБП после перенесенного ОПП,

определенной на основании расчета СКФ по клиренсу эндогенного креатинина выявлено у 25,8% больных, тогда как при расчете на основании динамики цистатина С – у 51,5% больных, что позволило у этих больных раньше начать нефропротективную терапию [25]. Аналогичные результаты приведены в публикации В. Ravn и соавт., в которой показано, что при выписке критически больных пациентов с тяжелой ОПН из отделения интенсивной терапии развитие ХБП по данным определения уровня цистатина С в крови выявлено у 44% больных, тогда как при расчете по уровню креатинина крови таких больных было 26%. При дальнейшем наблюдении (через 1 год) уровень цистатина С при выписке коррелировал со смертностью пациентов в этот период (17% больных), а в отношении уровня креатинина крови при выписке такой корреляции не выявлено [26]. В публикации М.М. Sinna и соавт. приводятся данные, что на фоне проводимого лечения больных с ОПН уровень цистатина С снижался в соответствии с улучшением функции почек, тогда как у больных с ХБП сохранялись повышенные значения маркера, свидетельствуя о сохраняющемся патологическом процессе [27]. По данным А. Choudhary и соавт. определение уровня цистатина С в крови через 24 часа после урологических операций позволяет с большей

вероятностью определить развивающуюся ОПН, при которой уровень этого маркера возрастал на 119%. При этом функция почки через 3 месяца после операции негативно коррелировала с выраженностью подъема уровня цистатина С [14].

Таким образом, хотя цистатин С многие авторы относят к маркерам ОПП, он также может иметь значение в определении риска перехода ОПП в ХБП и прогнозировании последующего течения хронического процесса, а также в определении эффективности проводимой терапии.

ВЫВОДЫ

1. Цистатин С является информативным маркером развития ОПП и обратимости развившихся функциональных расстройств.

2. Динамическое определение уровня цистатина С позволяет оценить направленность развития патологического процесса и эффективность нефропротективной терапии. При этом прогностическая значимость этого маркера выше при тяжелой степени ОПН.

3. Динамическое определение уровня цистатина С в крови позволяет определять риск развития ХБП. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005(294):813-818.
2. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta* 2015(438):350-7. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.039>.
3. Krstic D, Tomic N, Radosavljevic B, Avramovic N, Dragutinovic V, Skodric SR, Colovic M. Biochemical markers of renal function. *Curr Med Chem* 2016;23(19):2018-40. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160115130241>.
4. Barreto EF, Rule AD, Murad MH, Kashani KB, Lieske JC, Erwin PJ, Steckelberg JM, Gajic O, Reid JM, Kane-Gill SL. Prediction of the renal elimination of drugs with cystatin c vs creatinine: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2019 Mar;94(3):500-514. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.002>.
5. Teo SH, Endre ZH. Biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017;31(3):331-344. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.10.003>.
6. Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol* 2018;50(4):705-713. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1781-x>.
7. Bargnoux AS, Barguil Y, Cavalier E, Cristol JP. Estimation of glomerular filtration rate using cystatin C. *Ann Biol Clin (Paris)* 2019;77(4):375-380. <https://doi.org/10.1684/abc.2019.1456>.
8. Pianta TJ, Pickering JW, Succar L, Chin M, Davidson T, Buckley NA, Mohamed F, Endre ZH. Dexamethasone modifies cystatin c-based diagnosis of acute kidney injury during cisplatin-based chemotherapy. *Kidney Blood Press Res* 2017;42(1):62-75. <https://doi.org/1159/000469715>.
9. Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of drug-induced kidney toxicity. *Ther Drug Monit* 2019;41(2):213-226. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000589>.
10. Skowron B, Baranowska A, Dobrek L, Ciesielczyk K., Kaszuba-Zwoinska J, Wiecek G, Malska-Wozniak A, Strus M, Gil K. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1, uromodulin, and cystatin C concentrations in an experimental rat model of ascending acute kidney injury induced by pyelonephritis. *J Physiol Pharmacol* 2018 Aug;69(4). <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.4.13>.
11. Bell M, Granath F, Mårtensson J, Löfberg E, Ekblom A, Martling CR; Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(10):3096-102. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp196>.
12. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, Abbasi A, Ghelichkhani P, Javidilarijani F, Hosseini M. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017;18(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0539-0>.
13. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2010;16(6):533-9. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32833e8412>.
14. Choudhary A, Basu S, Dey SK, Rout JK, Das RK, Dey RK. Association and prognostic value of serum Cystatin C, IL-18 and Uric acid in urological patients with acute kidney injury. *Clin Chim Acta* 2018(482):144-148. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.04.005>.
15. Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Самойлова С.И., Рабинович Э.З., и др. Профилактика развития острой постischemической почечной недостаточности с использованием белково-пептидного комплекса эмбриональной ткани. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019(3):32-39. [Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Samojlova S.I., Rabinovich E.Z., et al. Prevention of acute postischemic renal failure using protein-peptide complex from embryonal tissue. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019(3):32-39. (In Russian)].
16. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider, Perez-Fernandez R. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci* 2017(18):1852. <https://doi.org/10.3390/ijms18091852>.
17. Beer L, Mildner M, Ankersmit HJ. Cell secretome based drug substances in regenerative medicine: When regulatory affairs meet basic science. *Ann Transl Med* 2017(5):170.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

18. Li JS, Li B. Renal injury repair: how about the role of stem cells. *Adv Exp Med Biol* 2019;(1165):661-670. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_32.

19. Selim RE, Ahmed HH, Abd-Allah SH, Sabry GM, Hassan RE, Khalil WKB, Abouhashem NS. Mesenchymal stem cells: a promising therapeutic tool for acute kidney injury. *Appl Biochem Biotechnol* 2019;189(1):284-304. <https://doi.org/10.1007/s12010-019-02995-2>.

20. Shen SJ, Hu ZX, Li QH, Wang SM, Song CJ, Wu DD, et al. Implications of the changes in serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2014;19(3):129-35. <https://doi.org/10.1111/nep.12203>.

21. Meersch M, Schmidt C, Zarbock A. Patient with chronic renal failure undergoing surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29(3):413-20. <https://doi.org/10.1097/ASCO.0000000000000329>.

22. Кушниренко С.В. Цистатин С: оценка и прогноз почечной функции у детей с хронической болезнью почек. *Урология* 2019;23(3):257-263. [Kushnirenko S.V. Cystatin C: evaluation and prognosis kidney function in childrens with chronic kidney desiases. *Urologiya = Urologiia* 2019;23(3):257-263. (In Russian)].

23. Нагибович О.А., Шипилова Д.А. Диагностическое значение цистатина С в оценке хронического повреждения почек у больных сахарным диабетом 2 типа. *Известия российской военно-медицинской академии* 2020;39(3-):142-146. [Nagibovich O.A., Shipilova D.A. [Diagnostic value of Cystatin C in chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus type 2. *Izvestija rossi' skoj voenno-meditsinskoj akademii = Russian Military Medical Academy Reports* 2020;39(3-3):142-146. (In Russian)].

24. Муркамилов И.Т., Айтбаев К., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А. Цистатин С как маркер хронической болезни почек. *Терапия*. 2019;5(4):57-62. [Murkamilov I.T., Aitbaev K., Fomin V.V., Murkamilova ZH.A. Cystatin C as a marker of chronic kidney disease. *Terapiya = Therapy* 2019;5(4):57-62. (In Russian)].

25. Rimes-Stigare C, Ravn B, Awad A, Torlén K, Martling CR, Bottai M, et al. Creatinine- and Cystatin C-Based incidence of chronic kidney disease and acute kidney disease in AKI survivors. *Crit Care Res Pract* 2018(2018):7698090. <https://doi.org/10.1155/2018/7698090>.

26. Ravn B, Prowle JR, Mårtensson J, Martling CR, Bell M. Superiority of Serum Cystatin C Over Creatinine in Prediction of Long-Term Prognosis at Discharge From ICU. *Crit Care Med* 2017;45(9):e932-e940. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002537>.

27. Sinna MM, Altaf FMN, Mosa OF. Serum and Urinary NGAL and Cystatin C levels as diagnostic tools for acute kidney injury and chronic kidney disease: a histobiochemical comparative study. *Curr Pharm Des* 2019;25(10):1122-1133. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190516080920>.

Сведения об авторах:

Кирпатовский В.И. – д.м.н., профессор, гл. научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; vladkirp@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 604441

Орлова Е.В. – врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия

Харламова Л.А. – к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия

Голованов С.А. – д.м.н., группы лабораторной диагностики Научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; sergeyGol124@mail.ru; РИНЦ AuthorID 636685

Дрожжева В.В. – научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 696724

Фролова Е.В. – старший научный сотрудник отдела «Биология» ВИНТИ РАН; Москва, Россия; vladkirp@yandex.ru

Вклад авторов:

Кирпатовский В.И. - концепция исследования, проведение экспериментов на животных, написание текста статьи, 50%
 Орлова Е.В. – определение уровня цистатина С, 10%
 Харламова Л.А. – определение уровня цистатина С, 10%
 Голованов С.А. – выполнение биохимических исследований, 10%
 Дрожжева В.В. – выполнение биохимических исследований, 10%
 Фролова Е.В. – сбор и анализ литературных данных, редактирование, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 02.09.21

Результаты рецензирования: 29.09.21

Исправления получены: 28.10.21

Принята к публикации: 21.11.21

Information about authors:

Kirpatovskiy V.I. – Dr. Sc., professor, chief scientific Researcher of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; vladkirp@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4356-9200>

Orlova E.V. – doctor of clinical laboratory diagnostics of the clinical diagnostic laboratory of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia

Kharlamova L.A. – Ph.D, doctor of clinical laboratory diagnostics of the clinical diagnostic laboratory of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head laboratory diagnostic group of Scientific Laboratory Department of N.A.Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; sergeyGol124@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Drozhzheva V.V. – researcher of scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia

Frolova E.V. – Chief researcher, Department of «Biology» of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information of RAS; Moscow, Russia; vladkirp@yandex.ru

Authors' contributions:

Kirpatovskiy V.I. – concept of investigation, animal experiments, writing the text of article, 50%
 Orlova E.V. – cystatin C determination, 10%
 Kharlamova L.A. – cystatin C determination, 10%
 Golovanov S.A. – biochemical investigation, 10%
 Drozhzheva V.V. – biochemical investigation, 10%
 Frolova E.V. – selection and analysis of literature data, edition, 10%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 02.09.21

Peer review: 29.09.21

Corrections received: 28.10.21

Accepted for publication: 21.11.21

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-30-36>

Характеристики рака предстательной железы, выявленного в условиях первичной (систематической) и повторной биопсии, и их оценка после радикальной простатэктомии

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Б. Чибичян¹, А.В. Аветян¹, И.И. Белоусов¹, Т.О. Лаптева², А.В. Ильяхи¹, В.П. Глухов¹

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; д. 29, пер. Нахичеванский, Ростов-на-Дону, 344022, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; д. 63, ул. 14-я линия, Ростов-на-Дону, 344019, Россия

Контакт: Чибичян Микаел Бедросович, michel_dept@mail.ru

Аннотация:

Введение. При диагностике рака предстательной железы (РПЖ) 20–40% пациентов необходимо проведение более одной биопсии предстательной железы (БП). Частота РПЖ при повторной БП составляет 20%.

Цель. Выявить различия в параметрах РПЖ, обнаруженного при первичной и повторной БП.

Материалы и методы. В исследование включено 44 пациента с РПЖ. I группу составили 19 мужчин с РПЖ, выявленным при повторной БП (медианы: возраст – 60 лет, ПСА – 9,9 нг/мл, объем ПЖ – 44,3 см³, опухоль в биоптате – 15%). Очаг в предстательной железе (ПЖ) по данным трансректальной ультрасонографии (ТРУС) выявлен у 26% пациентов, простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) 3 – у 20%, стадия cT1a – у 5,3%, cT1b – у 26,3%, T1c – у 21,0%, cT2 – у 47,4%. Во II группу включено 25 мужчин с РПЖ, выявленным при первичной БП (медианы: возраст – 63 года, ПСА – 7,1 нг/мл, объем железы – 38 см³, опухоль в биоптате – 40%). Очаг в ПЖ при ТРУС выявлен у 68% пациентов, ПИН 3 – у 20%, стадия cT1c – у 76,0%, cT2 – у 24,0%. Радикальная простатэктомия выполнена 15 больным: 7 пациентам I группы и 8 – II группы. После оценки препарата ПЖ в I группе стадия pT2a определена у 57,1% пациентов, pT2b – у 14,3%, pT2c – у 28,6%, инвазия РПЖ в капсулу железы – у 28,6%. Группе ISUP-1 соответствовали 14% больных, ISUP-2 – 43%, ISUP ≥ 3 – 43%. После оценки препарата во II группе стадия pT2a выявлена у 12,5% пациентов, pT2c – у 87,5%, инвазия РПЖ в капсулу железы – у 9%, ISUP ≥ 3 – у 100%.

Результаты. Сравнение групп выявило отличия по объему содержания опухоли в биоптате ($p = 0,005$), критерию вовлечения капсулы железы в опухолевый процесс ($p = 0,007$), доле больных с очагом на ТРУС ($p = 0,01$) с превалорированием этих признаков во II группе. Группы оказались сравнимы по стадии pT, ISUP и объему поражения в препарате железы ($p > 0,05$).

Заключение. Низкая эффективность первичной БП обусловлена недостатками ее randomness и невысокой точности. Отсутствие РПЖ при систематической БП не является признаком опухоли малого объема в железе. РПЖ, выявленный при повторной БП достаточно агрессивен.

Ключевые слова: предстательная железа; рак предстательной железы; биопсия предстательной железы; простатическая интраэпителиальная неоплазия.

Для цитирования: Чибичян М.Б., Аветян А.В., Белоусов И.И., Лаптева Т.О., Ильяхи А.В., Глухов В.П. Характеристики рака предстательной железы, выявленного в условиях первичной (систематической) и повторной биопсии простаты и его оценка после радикальной простатэктомии. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(4):30–36; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-30-36>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-30-36>

Characteristics of prostate cancer detected during primary (systematic) and repeated prostate biopsy and its assessment after radical prostatectomy

CLINICAL STUDY

M.B. Chibichian¹, A.V. Avetyan¹, I.I. Belousov¹, T.O. Lapteva², A.V. Ilyash¹, V.P. Glukhov¹

¹ Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; d. 29, per. Nakhichevan, Rostov-on-Don, 344022, Russia

² «National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation; d. 63, st. 14th Line, Rostov-on-Don, 344019, Russia

Contacts: Mikael B. Chibichian, michel_dept@mail.ru

Summary:

Introduction. When diagnosing prostate cancer (PCa) in 20–40% of patients, more than one prostate biopsy (BP) is required. The incidence of PCa in recurrent BP is 20%.

Purpose of the study. To identify the differences in prostate cancer detected in primary and recurrent BP.

Materials and methods. The study included 44 patients with prostate cancer. Group I consisted of 19 men with PCa detected in recurrent BP (medians: age – 60 years, PSA – 9.9 ng / ml, prostate volume – 44.3 cm³, tumor in biopsy – 15%). A lesion in the prostate, according to transrectal ultrasonography (TRUS), was detected in 26% of patients, PIN 3 – in 20%, cT1a – in 5.3%, cT1b – in 26.3%, T1c – in 21.0%, cT2 – at 47.4%. Group II included 25 men with prostate cancer detected in primary BP (medians: age – 63 years, PSA – 7.1 ng / ml, prostate volume – 38 cm³, tumor in biopsy – 40%). A lesion in the prostate with TRUS was detected in 68% of patients, PIN 3 – in 20%, stage cT1c – in 76.0%, cT2 – in 24.0%. Radical prostatectomy was performed in 15 patients: 7 in group I and 8 in group II. After morphological studying of removed prostate in group I, stage pT2a was detected in 57.1% of patients, pT2b – in 14.3%, pT2c – in 28.6%, invasion of prostate cancer into the capsule of the gland – in 28.6%. Group ISUP-1 corresponded to 14% of patients, ISUP-2 – 43%, ISUP ≥ 3 – 43%. After evaluation of the drug in group II, stage pT2a was detected in 12.5% of patients, pT2c – in 87.5%, prostate cancer invasion into the glandular capsule – in 9%, ISUP ≥ 3 – in 100%.

Results. Comparison of the groups revealed differences in the volume of the tumor in the biopsy specimen ($p = 0.005$), the criterion for the involvement of the gland capsule in the tumor process ($p = 0.007$), the proportion of patients with a focus on TRUS ($p = 0.01$) with the prevalence of these signs in group II. The groups were comparable in pT stage, ISUP and lesion volume in the gland preparation ($p > 0.05$).

Conclusion. The low efficiency of primary PD is due to the shortcomings of its randomness and low accuracy. The absence of PCa in systemic PD is not a sign of a small tumor in the gland. Prostate cancer detected during repeated PD is quite aggressive.

Key words: prostate gland; prostate; prostate cancer (PCa); biopsy of the prostate (BP); PIN 3.

For citation: Chibichian M.B., Avetyan A.V., Belousov I.I., Lapteva T.O., Ilyash A.V., Glukhov V.P. Characteristics of prostate cancer detected during primary (systematic) and repeated prostate biopsy and its assessment after radical prostatectomy. *Experimental and Clinical Urology*, 2021;14(4):30-36; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-30-36>

ВВЕДЕНИЕ

Текущие исследования показывают, что у 20-40% пациентов при диагностике рака предстательной железы (РПЖ) необходимо проведение более одной биопсии ПЖ (БП) [1]. Повторные БП производят у пациентов с подозрением на РПЖ при отрицательном результате первичной систематической биопсии, при активном наблюдении, а также при мониторинге для детекции прогрессии болезни [2]. Предпосылками может явиться диагностическая неопределенность стандартной трансректальной ультразвуковой биопсии в выявлении РПЖ. Стратегия систематической БП действительно подвержена ошибкам выборки (25 – 35% и 10 – 20% для всех и клинически значимых РПЖ соответственно) и обеспечивает невысокую точность в локализации опухоли. Так, к основным недостаткам первичной биопсии относят невозможность точно обнаружить РПЖ высокого риска прогрессии, вследствие чего неадекватно стратифицируют риски опухоли [5].

Чаще всего проведение повторной БП мотивировано ошибками при проведении и оценке предыдущей биопсии. Согласно стандартам Европейской ассоциации урологов (EAU), повторную БП следует планировать при персистирующем повышении уровня простатспецифического антигена (ПСА), а также в случае выявленных при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ) изменениях. Обнаружение при первичной биопсии атипичной мелкоацинарной пролиферации (ASAP) или мультифокальной интраэпителиальной неоплазии предстательной железы высокой степени (ПИН высокой ст. – HGPIN) так же считается показанием для БП через 6-12 месяцев [3]. HGPIN является предраковым процессом. Накапливающиеся данные,

подтверждают теорию последовательного канцерогенеза в ткани предстательной железы (ПЖ) [4]. Его частота среди пациентов, подвергнутых биопсии, варьирует от 1,5 до 16% [6]. В метаанализах J.I. Epstein и D.G. Bostwick показано, что средний риск диагностики РПЖ при второй БП у пациентов с наличием HGPIN при первой составляет 18,1-30%. ASAP может рассматриваться как звено прогрессирования патоморфоза клеток между здоровой тканью ПЖ и РПЖ. В большинстве клинических исследований ASAP выявляют у 0,5-2% пациентов, подвергшихся БП из-за подозрения на рак [7, 8]. Обнаружено, что, по крайней мере, некоторые случаи ASAP в образцах биопсии фактически представляют собой недиагностированный рак, что оставляет открытым вопрос о включении ASAP в перечень показаний к повторной биопсии у таких пациентов. В настоящее время EAU отмечает, что выявляемость РПЖ в случае выполнения повторной БП при наличии ASAP и многофокусной высокой ПИН составляет 30% [9].

Цель исследования – выявить различия характеристик образцов ПЖ, полученных при первичной и повторной БП, определить возможные причины невыявления РПЖ при первичной БП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 44 мужчины, которые были разделены на 2 группы: I группа – 19 пациентов, которые имели в анамнезе отрицательную БП и РПЖ у них выявлен при повторной биопсии; II группа – 25 мужчин с РПЖ, выявленным при первичной биопсии железы. Характеристики групп представлены в таблицах 1-2. ■

Таблица 1. Характеристики групп
Table 1. Characteristics of the groups

Показатель Index	I группа, Медиана (Ме) Group I, Median (Me)	II группа, Медиана (Ме) Group II, Median (Me)	P критерий Манна-Уитни P Mann-Whitney test
Возраст, лет Age, years	60	63	0,11
ПСА, нг/мл PSA, ng/ml	9,9	7,1	0,18
Объем ПЖ, см ³ Prostate volume, cm ³	44,3	38,7	0,28
Пальпируемый очаг, n(%) Palpable lesion, n(%)	2 (10,5)	6 (24)	0,43

Таблица 2. Количество биоптатов в группах при биопсии предстательной железы
Table 2. Number of biopsies in prostate biopsy groups

Показатель Index	I группа Group I			II группа Group II			P
	Медиана (Me) Median (Me)	Квартили (Q1 – Q3) Quartiles (Q1 ■ Q3)	Мин – Макс Min ■ Max	Медиана (Me) Median (Me)	Квартили (Q1 – Q3) Quartiles (Q1 ■ Q3)	Мин – Макс Min ■ Max	
Первичная биопсия Primary biopsy	14	12-14	8-18	14	12-14	10-16	0,80
Повторная биопсия Repeated biopsy	18	17,5 – 22	14-28	–	–	–	–

Дооперационная диагностика. Диагностика РПЖ включала в себя: определение уровня сывороточного общего ПСА, ПРИ, трансректальную ультрасонографию (ТрУС), оценку данных предыдущей биопсии, трансректальную БП. Результатом диагностики должно было явиться обнаружение карциномы ПЖ и определение клинической стадии (сТ).

Биопсия предстательной железы. Пункционную БП выполняли трансректальным доступом. Использовали многоплановый ректальный датчик частотой 7,5 МГц ультразвуковой сканер СОНОМЕД-400 с направляющей биопсийной металлической насадкой, автоматическое устройство для БП фирмы Manap модели PRO-MAG 2,2L с иглами 16 или 18 калибра (16GA.TWx 20 cm, 18GA.TWx 20 cm) аналогичной фирмы-изготовителя с максимальной глубиной проникновения в ткань 22 мм.

Всем пациентам на этапе первичного обследования биопсию выполняли по общепринятым схемам, включающих в себя: систематическую БП по парамедиальной линии попарно из правой и левой долей в условно определяемых верхушке, теле, основании железы с обязательным включением в общую схему биопсии как минимум 4 латерализованных вколов. Решение о количестве биопсийных вколов принимали исходя из клинической картины, уровня ПСА, объема ПЖ, результатов ПРИ, данных ультразвукового сканирования, возраста пациента и сопутствующих заболеваний. Количество вколов колебалось от 8 до 18 точек. Основная часть первичных биопсий была выполнена по методике, предусматривавшей забор 12 биоптатов в латеропозиции.

Показаниями для повторной биопсии являлись:

- присутствие простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени;
- продолжающийся рост уровня ПСА после первично-негативной биопсии;
- патологические находки при ПРИ и ТрУС.

Техника повторной БП, как правило отличалась от первичной забором большего количества биоптатов, также она предполагала забор столбиков ткани не только из периферической, но и из транзитной зоны железы. Общее число биоптатов при повторной процедуре достигало 28. Биоптаты представляли собой столбики ткани ПЖ длиной до 20 мм, диаметром 1 мм. Они помещались в отдельные пронумерованные контейнеры, заполненные 10% раствором нейтрального формалина.

Морфологические методы исследования. Для светооптического и иммуногистохимического исследования биоптаты фиксировали в 10% забуференном (нейтральном) формалине в течение 24 часов. После стандартной проводки и заливки в парафин изготавливали серийные срезы толщиной 4 мкм, срезы монтировали на заряженные или покрытые неиммунным адгезивом (poly-L-lysine) предметные стекла. Для светооптического исследования срезы окрашивали гематоксилином и эозином, трихромом по Массону для выявления коллагена и ставили ШИК-реакцию.

Порядок описания биопсийного материала был следующим:

- сторона биопсийного образца (доля предстательной железы);
- присутствие простатической интраэпителиальной неоплазии;
- процент поражения столбиков;
- индекс Глисона;
- присутствие капсулярной инвазии;
- присутствие атрофии, воспаления [10].

Методы статистического анализа. Результаты исследования были обработаны с использованием статистического пакета программ Statistica 6.1. (StatSoft Inc., США). Для количественных параметров исследования гипотезы о виде распределений проверены с помощью критерия Шапиро-Уилкса. В силу того, что практически все признаки имели отклонения от нормального распределения, для сравнения количественных показателей в сравниваемых группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Эти данные представлены в виде медианы, квартилей, минимального и максимального значений. Качественные показатели а также индекс Глисона сравнивали с применением точного двустороннего критерия Фишера или χ^2 с поправкой Йетса. Различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При трансректальной ультрасонографии ПЖ очаговые изменения в железе выявлены у 26% мужчин I группы и у большинства (68%) пациентов II группы ($p=0,014$). Статистически значимые различия между группами также выявлены и по критерию инвазии РПЖ в капсулу железы ($p=0,007$). Статистически значи-

Таблица 3. Различия групп по критерию инвазии РПЖ в капсулу железы и очагу на ТрУС, характеристикам ПИН 3 и индекса Глиссона

Table 3. Differences between groups according to the criterion of prostate cancer invasion into the capsule of the gland and the focus on the TrUS, Characteristics of PIN 3 and Gleason

Показатель Index	I группа, n (%) Group I, n (%)	II группа, n (%) Group II, n (%)	P
Очаг на ТрУС ПЖ Outbreak on TRUS prostate	5 (26,3%)	17 (68,0%)	0,014
Инвазия РПЖ в капсулу ПЖ Invasion of prostate cancer into the capsule of the prostate	0 (0,0%)	8 (32,0%)	0,007
ПИН 3 ст. PIN 3 g.	3 (15,8%)	6 (24,0%)	0,71 ¹
Индекс Глиссона Gleason index	5	1 (5,6%)	0,94 ²
	6	7 (38,9%)	
	7	10 (55,6%)	
	8	0 (0,0%)	

Пимечание: ПИН - простатическая интраэпителиальная неоплазия.

p – значимость различий показателей I и II групп, точный двусторонний критерий Фишера.

¹ – значимость различий показателя I и II групп, точный двусторонний критерий Фишера; ² – значимость различий показателя I и II групп, критерий χ^2 с поправкой Йетса.

Note: PIN – prostatic intraepithelial neoplasia.

p – is the significance of the differences in indicators of groups I and I, Fisher's exact two-sided test.

¹ – the significance of the differences between the indicators of groups I and II, Fisher's exact two-sided test; ² – the significance of the differences between the indicators of groups I and II, χ^2 test with Yates' correction.

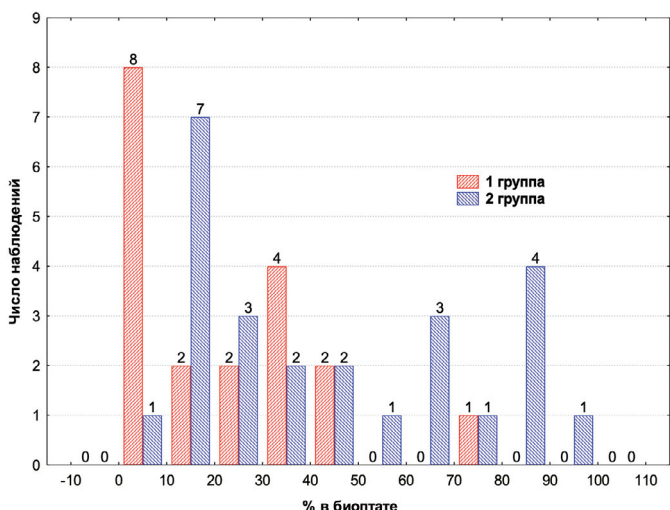


Рис. 1. Распределение пациентов I и II групп по проценту опухолевого поражения в биоптате (p = 0,005)

Fig. 1. Distribution of patients in groups I and II according to the percentage of tumor lesions in the biopsy (p = 0,005)

мых отличий в группах по признаку простатической интраэпителиальной неоплазии высокого грейда не отмечалось. Значимая доля пациентов обеих групп при БП имела низкий и промежуточный риск и группы не отличались друг от друга по данному критерию (табл. 3). Медиана значений опухолевого поражения в биоптате в I группе составила 15%, во II группе – 40%. Различия значений оказались статистически значимыми (p=0,005) (рис. 1) Половина пациентов I группы имели симптомную клиническую стадию болезни сT2(a-c), у 21% больных РПЖ обнаружен при БП, выполненной по поводу роста ПСА и у трети больных диагноз установлен после аденомэктомии. Во II группе больных у большинства РПЖ диагностирован путем БП, выполненной при повышении ПСА. Частота воспалительных изменений в ПЖ, не имела отличий в группах (табл. 4).

Таблица 4. Стадия сT в группах и воспалительные изменения в предстательной железе

Table 4. cT stage in groups and inflammatory changes in the prostate

Показатель Index	I группа, n (%) Group I, n (%)	II группа, n (%) Group II, n (%)	Всего, n (%) Total, n (%)	P
Стадия сT cT Stage	T1a, T1b, T1c	10 (52,6)	19 (76,0)	0,12
	T2a, T2b, T2c	9 (47,4)	6 (24,0)	
	Всего Total	19 (100)	25 (100,0)	
Воспаление Inflammation	15 (78,9)	14 (56,0)	28 (65,1)	0,20

Примечание: p – значимость различий показателей I и II групп, точный двусторонний критерий Фишера

Note: p is the significance of the differences between indicators of groups I and II, Fisher's exact two-sided test

Радикальная простатэктомия (РПЭ) выполнена 15 больным – 7 пациентам из I группы и 8 – из II группы. Характеристики РПЖ после оценки препарата ПЖ представлены в таблице 5. В ISUP ≥ 2 вошло более половины пациентов I группы. Все пациенты II группы соответствовали ISUP ≥ 3 . После оценки препарата ПЖ (I группа): pT2a – 57,1%, pT2b – 14,3%, pT2c – 28,6%. После оценки препарата ПЖ II группы: pT2a – 12,5%, pT2c – 7 пациентов, что соответствовало 87,5%. По объему опухолевого поражения в препарате железы

группы не отличались ($p = 0,82$). Однако можно отметить, что доля поражения в группе с единственной биопсией имеет гораздо меньший разброс значений, чем в I группе (рис. 2а), что иллюстрирует и разница в размахе 95% доверительного интервала показателя: 10,2 – 59,5% в I группе и 17,1 – 30,4% во II группе (рис. 2б).

Таким образом, группы статистически значимо отличались по объему содержания опухоли в биоптате при БП, критерию вовлечения капсулы ПЖ в опухолевый процесс при БП, доле больных с очагом на ТРУС ПЖ – во II группе эти признаки преобладали. При этом, группы оказались сравнимы по риску прогрессии РПЖ – стадии pT, ISUP и объему поражения в препарате ПЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основаниями заподозрить рак в ПЖ являются изменения данных ПРИ и повышение уровня ПСА. Окончательный диагноз – морфологический устанавливается при обнаружении аденокарциномы в материале биопсии. БП под контролем трансректальной ультрасонографии (ТРУС-контролем) является стандартом ее проведения. ТРУЗИ в серошкальном режиме обладает недостаточной достоверностью в выявлении РПЖ [11], принимая во внимание невысокую диагностическую ценность исследования биоптатов, дополнительно взятых из гипоэхогенных очагов [11, 12]. Неоднозначна и полезность результатов гистосканирования ПЖ, показанная в последних исследованиях [13]. Инновационный метод – мультипараметрическое УЗИ, включающее комбинированное использование соноэластографии и УЗИ с контрастным усилением остается не стандартизированным, т.к. отсутствуют результаты крупных исследований [14]. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) в выявлении РПЖ категории ISUP ≥ 2 (в нашем исследовании группы представлены данным грейдом опухоли) обладает высокой чувствительностью в выявлении и локализации рака в железе. Это показал анализ данных мпМРТ у пациен-

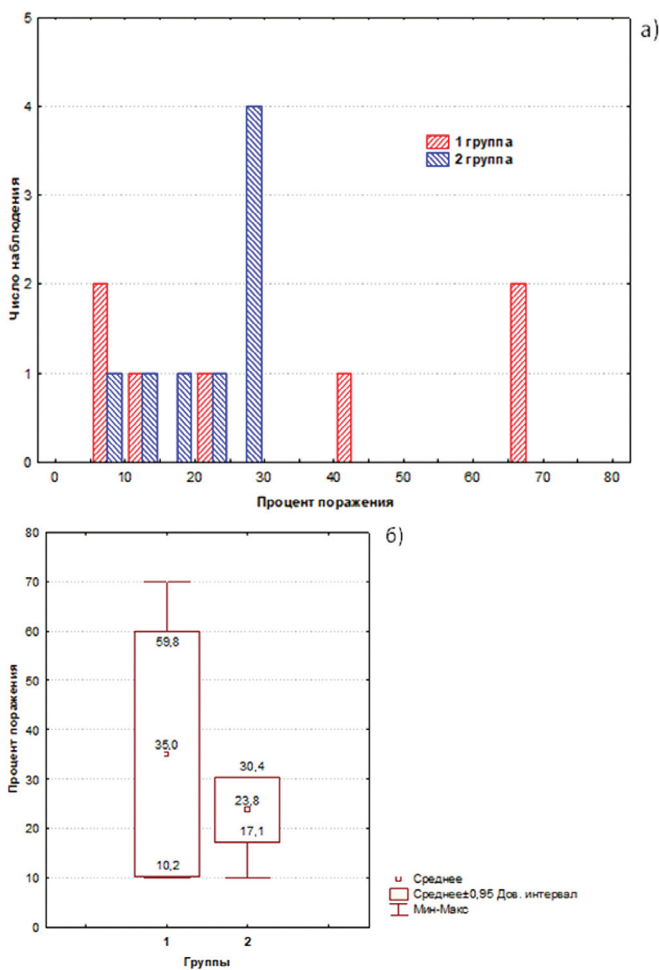


Рис. 2а,б. Объем поражения в препарате предстательной железы
Fig. 2 a,b. The volume of lesions in the preparation of the prostate gland

Таблица 5. Патоморфологическая стадия pT и ISUP в группах
Table 5. Pathological stage pT and ISUP in groups

		I группа (n = 7), n (%) Group I (n = 7), n (%)	II группа (n = 8), n (%) Group II (n = 8), n (%)	P
Стадии pT Stages pT	pT2aN0M0	4 (57,1)	1 (12,5)	0,12
	pT2bN0M0	1 (14,3)	0 (0,0)	0,47
	pT2cN0M0	2 (28,6)	7 (87,5)	0,041
Группы ISUP ISUP Group	1	1 (14,3)	0 (0,0)	0,47
	2	3 (42,9)	0 (0,0)	0,08
	3	2 (28,6)	5 (62,5)	0,31
	4	1 (14,3)	2 (25,0)	1,0
	5	0 (0,0)	1 (12,5)	1,0

Примечание: I p — значимость различий показателей I и II групп, точный двусторонний критерий Фишера
Note: p — is the significance of differences in indicators of groups I and II, Fisher's exact two-sided test

тов, которые были подвергнуты систематической БП с результатами морфологического исследования после РПЭ при ISUP ≥ 2 [15].

В Кокрейновском метаанализе, в котором сравнивали мпМРТ и систематическую биопсию при первичной биопсии и при негативном результате предыдущей БП, чувствительность и специфичность мпМРТ в выявлении РПЖ группы ISUP ≥ 2 составила 91% (95% ДИ 0,83 – 0,95) и 0,37 (95% ДИ 0,29 – 0,46) соответственно [16].

По результатам 25 исследований, посвященных анализу и оценке результатов систематической биопсии (8 – 15 точек) и таргетной fusion-биопсии (2 – 7 точки), отношение выявления составило 1,12 (95% ДИ 1,02 – 1,23) для РПЖ группы ISUP ≥ 2 и 1,20 (95% ДИ 1,06 – 1,36) для РПЖ группы ISUP ≥ 3 в пользу таргетной БП. При этом показатели выявления РПЖ группы ISUP ≥ 2 и ≥ 3 составили 1,44 (95% ДИ 1,19 – 1,75) и 1,64 (95% ДИ 1,27 – 2,11) соответственно у пациентов с отрицательным результатом систематической биопсии в анамнезе и всего 1,05 (95% ДИ 0,95 – 1,16) и 1,09 (95% ДИ 0,94 – 1,26) в условиях первичной биопсии. В исследовании Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image-guidance Or Not было рандомизировано 500 пациентов в группу таргетной и систематической биопсии под контролем ТРУЗИ, которым ранее не подвергались БП. РПЖ группы ISUP ≥ 2 выявлялся достоверно выше в группе прицельной биопсии (38%), в сравнении с группой систематической биопсии (26%, $p = 0,005$) [17].

В исследование Met Prostaat MRI Meer Mans (4M) 626 пациентам, которым ранее не проводилась биопсия выполняли систематическую биопсию ПЖ, а при наличии изменений на мпМРТ по шкале Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) 3 – 5 баллов (51%) дополнительно проводилась «in-bore» биопсия под МРТ-навигацией. Получены результаты свидетельствуют о преимуществе прицельной биопсии в отношении выявления РПЖ группы ISUP ≥ 2 При этом РПЖ

группы ISUP ≥ 3 выявлялись в одинаковом количестве [18].

Таким образом, прицельная биопсия достоверно превосходит систематическую биопсию в выявлении РПЖ группы ISUP ≥ 2 в условиях повторной биопсии. При первичной БП различия выражены меньше, однако большинство работ показывают преимущества прицельной БП.

В нашем исследовании показано, что группы статистически значимо отличались по площади занимаемой опухолью в ПЖ, а точнее объему содержания опухоли в биоптате, по критерию вовлечения капсулы железы в опухолевый процесс при биопсии, доле больных с очагом на ТрУС ПЖ, причем во 2 группе больных эти признаки превалировали. Однако, несмотря на малый объем опухоли в ПЖ у пациентов 1 группы, на что указывают вышеперечисленные параметры, риск прогрессии РПЖ в группах оказался сравнимым – по стадии pT и по критерию ISUP – ≥ 2 ($p > 0,05$) и соответствовал минимально промежуточному, который требует активных линий своевременной терапии. Так же следует отметить, что и объем поражения в препарате ПЖ в группах не имел различий.

ВЫВОДЫ

Низкая эффективность систематической первичной биопсии предстательной железы, вероятно, обусловлена недостатками ее randomness, а точнее невысокой точности. Отсутствие рака при систематической БП, как оказалось, не является признаком опухоли малого объема в железе. При этом выявленный рак при повторной биопсии обладает не меньшей агрессивностью, чем рак обнаруженный при первичной. Ввиду этого является целесообразным применение техник визуализации, в частности мультипараметрической МРТ и таргетных опций уже при планировании первичной (систематической) биопсии предстательной железы. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Коган М.И., Лоран О.Б., Петров С.Б. Радикальная хирургия рака предстательной железы. М.: ИД «ГЭОТАР-Медиа-М» 2006; 352 с. [Kogan M.I., Loran O.B., Petrov S.B. Radical surgery for prostate cancer. Moscow: Publishing House «GEOTAR-Media-M» 2006; 352 s. (In Russian)].
2. Алексеев Б.Я. Клиника и диагностика рака предстательной железы. В кн.: «Клиническая онкоурология» / под ред. Б.П. Матвеева. М.; 2011: 495-525. [Alekseev B.Ya. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer. In the book: «Clinical oncology» / ed. B.P. Matveeva. M.; 2011: 495-525. (In Russian)].
3. Кельн А.А., Зырянов А.В., Суриков А.С., Пономарев А.В., Купчин А.В., Знобичев В.Г., Сальников М.А. Fusion-биопсия предстательной железы у пациентов с ранее отрицательной биопсией в анамнезе. *Вестник урологии* 2017;5(4):39-46. [Keln A.A., Zyryanov A.V., Surikov A.S., Ponomarev A.V., Kupchin A.V., Znobishev V.G., Salknikov M.A. Fusion prostate biopsy in patients with previous negative standard prostate biopsy. *Vestnik Urologii = Urology Herald* 2017;5(4):39-46. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2017-5-4-39-46>.
4. Чибичян М.Б., Черногубова Е.А., Аветян А.В. Ренин-ангиотензиновая и калликреин-кининовая системы простаты: роль в патогенезе гиперплазии простаты. *Вестник урологии* 2019;7(2):66-73. [Chibichyan M.B., Chernogubova E.A., Avetyan A.V. Renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems: a significance in the benign prostatic hyperplasia pathogenesis. *Vestnik Urologii = Urology Herald* 2019;7(2):66-73. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-2-66-73>.
5. Carter HB. American Urological Association (AUA) guideline on prostate cancer detection: process and rationale. *BJU Int* 2013;112(5):543-7. <https://doi.org/10.1111/bju.12318>.
6. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Cheng L. Prostatic intraepithelial neoplasia: its morphological and molecular diagnosis and clinical significance. *BJU Int* 2011;108(9):1394-401. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.010413.x>.
7. Bostwick DG, Cheng L. Precursors of prostate cancer. *Histopathology* 2012;60(1):4-27. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04007.x>.
8. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):820-34. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00337-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00337-X).
9. Ericson KJ, Wenger HC, Rosen AM, Kiriluk KJ, Gerber GS, Paner GP, Eggener SE. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol* 2017; 24(2):8714-8720. PMID: 28436357. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28436357>.
10. Лаптева Т.О. Патоморфологическая оценка простаты после радикальной простатэктомии. *Вестник урологии* 2019;7(1):74-83. [Lapteva T.O. Prostate pathological evaluation after radical prostatectomy. *Vestnik Urologii = Urology Herald* 2019;7(1):74-83. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-1-74-83>.
11. Smeenge M, Barents J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int* 2012;110(7):942-8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11072.x>.
12. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. MRI-FIRST Investigators. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019;20(1):100-109. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30569-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30569-2).
13. Wysocki JS, Xu A, Orczyk C, Taneja SS. HistoScanning™ to Detect and Characterize Prostate Cancer—a Review of Existing Literature. *Curr Urol Rep* 2017;18(12):97. <https://doi.org/10.1007/s11934-017-0747-y>.
14. Chen FK, de Castro Abreu AL, Palmer SL. Utility of Ultrasound in the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Prostate Cancer: State of the Art. *J Nucl Med* 2016;57 (Suppl 3):13S-18S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.177196>.
15. Borofsky S, George AK, Gaur S, Bernardo M, Greer MD, Mertan FV, et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology* 2018;286(1):186-195. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017152877>.
16. Osses DF, Drost FH, Verbeek JFM, Luiting HB, van Leenders GJLH, Bangma CH, et al. Prostate cancer upgrading with serial prostate magnetic resonance imaging and repeat biopsy in men on active surveillance: are confirmatory biopsies still necessary? *BJU Int* 2020;126(1):124-132. <https://doi.org/10.1111/bju.15065>.
17. Radtke JP, Giganti F, Wiesenfarth M, Stabile A, Marengo J, Orczyk C, et al. Prediction of significant prostate cancer in biopsy-naïve men: Validation of a novel risk model combining MRI and clinical parameters and comparison to an ERSPC risk calculator and PI-RADS. *PLoS One* 2019;14(8):e0221350. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221350>.
18. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study. *Eur Urol* 2019;75(4):570-578. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.023>.

Сведения об авторах:

Чибичян М.Б. – д.м.н.; доцент; доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; michel_dept@mail.ru; РИНЦ AuthorID 710115

Аветян А.В. – аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; arsenalfo@yandex.ru

Белоусов И.И. – д.м.н., профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; belrost_dept@mail.ru; РИНЦ AuthorID 243123

Лаптева Т.О. – врач-патологоанатом высшей категории, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ РНИОИ Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; lto-96@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 849370

Ильях А.В. – к.м.н.; ассистент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; annailyash@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 636639

Глухов В.П. – к.м.н., доцент; доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; docc.gvp@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 772290

Вклад авторов:

Чибичян М.Б. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста, 40%
 Аветян А.В. – сбор данных, статистический анализ, обзор публикаций, написание текста, 30%
 Белоусов И.И. – сбор данных, обзор публикаций, 5%
 Лаптева Т.О. – проведение, интерпретация и описание морфологических исследований, 10%
 Ильях А.В. – научное редактирование, 10%
 Глухов В.П. – сбор данных, обзор публикаций, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 21.10.21

Результаты рецензирования: 11.11.21

Исправления получены: 21.11.21

Принята к публикации: 29.11.21

Information about authors:

Chibichian M.B. – Dr.Sc. (Med), Assoc.Prof. (Docent); Assoc. Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health with Pediatric Urology and Andrology Course, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; michel_dept@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2765-7910>

Avetyan A.V. – postgraduate student, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; arsenalfo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7748-0039>

Belousov I.I. – Dr. Sc., Professor, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; belrost_dept@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0674-9429>

Lapteva T.O. – a pathologist of the highest category, head of the pathological department of the FSBI RNIIOI of the Ministry of Health of Russia; Rostov-on-Don, Russia; lto-96@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6544-6113>

Ilyash A.V. – PhD Assist., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; annailyash@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8433-8567>

Glukhov V.P. – PhD Assoc.Prof. (Docent); Assoc. Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; docc.gvp@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8486-9357>

Authors' contributions:

Chibichian M.B. – research concept and design, data analysis and interpretation, text writing, 40%
 Avetyan A.V. – data collection, statistical analysis, review of publications, text writing, 30%
 Belousov I.I. – data collection, review of publications, 5%
 Lapteva T.O. – carrying out, interpretation and description of morphological studies, 10%
 Ilyash A.V. – scientific editing, 10%
 Glukhov V.P. – data collection, review of publications, 5%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 21.10.21

Peer review: 11.11.21

Corrections received: 21.11.21

Accepted for publication: 29.11.21

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-37-43>

Кривая обучения лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомии

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.А. Рябов¹, И.Ш. Бядретдинов², С.В. Котов²

¹ АО «Группа компаний МЕДСИ»; д. 16, Красная Пресня, Москва, 123242, Россия

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; д. 1, ул. Островитянова, Москва, 117321, Россия

Контакт: Рябов Максим Александрович, ryabov.ma@medsigroup.ru

Аннотация:

Введение. Рак предстательной железы занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Радикальная простатэктомия в различных модификациях по-прежнему остается «золотым стандартом» в лечении неметастатических форм данной патологии. Однако, несмотря на большое количество публикаций, в настоящее время отсутствует консенсус относительно стандарта оценки как результатов оперативного лечения, так и продолжительности кривой обучения лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомии.

Цель исследования. Провести систематический обзор литературы, посвященной анализу кривой обучения лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. Выполнен систематический обзор публикаций в базах данных PubMed и e-library, содержащих сведения о кривой обучения радикальной простатэктомии лапароскопическим (ЛРП) и робот-ассистированным доступами (РАРП).

Результаты. За 30 летний период отобрано 49 статей: 17 – о ЛРП и 32 – о РАРП. Оценивались такие параметры, как время операции, объем кровопотери, продолжительность стационарного периода, положительный хирургический край и биохимический рецидив, частота осложнений, а также темпы восстановления функции удержания мочи и эрекции.

Выводы. По-прежнему нет консенсуса относительно параметров кривой обучения ЛРП и РАРП. Стремление улучшить результаты и сократить время освоения диктует необходимость внедрения тренировочных программ и стандартизации хирургической техники.

Ключевые слова: предстательная железа; лапароскопия; роботическая хирургия; кривая обучения; систематический обзор.

Для цитирования: Рябов М.А., Бядретдинов И.Ш., Котов С.В. Кривая обучения лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(4):37-43; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-37-43>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-37-43>

Robot-assisted and laparoscopic radical prostatectomy learning curve

CLINICAL LECTURE

M.A. Ryabov¹, I.S. Byadretdinov², S.V. Kotov²

¹ JSC GC Medsi; bld. 16, Krasnaya Presnya str., Moscow, 123242, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117321, Russia.

Contacts: Maksim A. Ryabov, ryabov.ma@medsigroup.ru

Summary:

Introduction. Prostate cancer occupies a leading position in the structure of oncological morbidity and mortality. Radical prostatectomy in various modifications still remains the "gold standard" in the treatment of non-metastatic forms of this pathology. However, despite a large number of publications, there is currently no consensus on the standard for evaluating both the results of surgical treatment and the duration of the learning curve.

Purpose. To conduct a systematic review of the literature devoted to the analysis of the learning curve of laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy.

Materials and methods. A systematic review of publications of PubMed and e-library databases containing information about the learning curve of radical prostatectomy by laparoscopic (LP) and robot-assisted access (RARP) was performed.

Results. 49 articles were selected over a 30-year period: 17 LP and 32 RARP. Parameters such as the time of surgery, the volume of blood loss, the duration of the inpatient period, positive surgical margin and biochemical recurrence, the frequency of complications, as well as continence and erectile function were evaluated.

Conclusions. There is still no consensus on the parameters of the learning curve of LR and RARP. The desire to improve results and optimize the learning period dictates the need to introduce training programs and standardize surgical techniques.

Key words: prostate; laparoscopy; robotic surgery; learning curve; systematic review.

For citation: Ryabov M.A., Byadretdinov I.S., Kotov S.V. Robot-assisted and laparoscopic radical prostatectomy learning curve. Experimental and Clinical Urology 2021;14(4):37-43; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-37-43>

ВВЕДЕНИЕ

Под термином «кривая обучения» (КО) принято считать период, во время которого происходит совершенствование хирургических навыков, благодаря различным тренировочным и образовательным методикам. Продолжительность КО характеризуется минимальным числом выполненных операций, необходимым для выхода на плато удовлетворительных результатов [1-4]. Однако в настоящее время не существует четкого определения или стандартизированного инструмента для оценки КО различными хирургическим вмешательствам, что привело к возникновению значительной вариабельности анализируемых параметров и публикуемых данных [1, 2, 5, 6]. Продолжительность и характер КО естественным образом зависят от множества хирург- и пациент-зависимых факторов, а значит может существенно различаться в зависимости от врачебной персоналии и измеряемых данных [2-5]. Более того, экспертные клиники, выполняющие большой объем подобных операций, значительно превосходят клиники с меньшим количеством операций [7, 8]. С другой стороны, два хирурга одного крупного центра могут отличаться своим потенциалом, не говоря о том, что специалист экспертного уровня также не застрахован от повторных ошибок [9, 10]. С того момента, как КО стала оказывать существенное влияние на периоперационные показатели, функциональные и онкологические результаты, а также стоимость лечения, отмечен существенный дефицит работ, посвященный данной проблематике [11]. Особенно это актуально в нашей стране, где данному вопросу посвящено крайне ограниченное число публикаций [2, 3, 12].

Обучение минимально инвазивной радикальной простатэктомии (лапароскопическая радикальная простатэктомия (ЛРП) и робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП)) вызывает множество дебатов, так как не существует определения минимального количества операций, необходимого для достижения оптимальных результатов [1, 4, 5, 11, 12]. Целью данной работы явилось стремление восполнить данный пробел путем обзора доступной литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Аналізу подвергнуты результаты поиска публикаций в базе PubMed и e-library за период с 1991 по 2021 гг. по следующим ключевым словам: предстательная железа – prostate, простатэктомия – prostatectomy, лапароскопическая простатэктомия – laparoscopic prostatectomy, робот-ассистированная простатэктомия – robot-assisted prostatectomy, кривая обучения – learning curve. В русскоязычной литературе практически не найдено работ по нашим ключевым словам. Критериями исключения являлись: абстракты, неоригинальные статьи и комментарии специалистов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего отобрано 49 статей: 17 (4 проспективных и 13 ретроспективных) посвящены ЛРП, 32 (13 проспективных и 19 ретроспективных) содержат информацию о РАРП [1, 2, 3, 13-56]. Параметры оценки кривой обучения включали периоперационные (время операции, объем кровопотери, число койко-дней), онкологические (положительный хирургический край (ПХК) и биохимический рецидив (БХР)) и функциональные (континенция и эректильная функция) результаты, а также безопасность (частота осложнений).

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РАДИКАЛЬНАЯ ПРОСТАТЭКТОМИЯ

Периоперационные результаты

Время операции существенно снижается после 100-150 вмешательств, с выходом на плато при выполнении 45-200 операций [14, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 29]. Величина кровопотери также становится значительно ниже после 100-150 случаев, с выходом на плато в интервале 70-200 [14, 20, 21, 22, 25, 27, 28]. В одной из работ (110 операций) плато так и не было достигнуто [29]. Сроки пребывания в стационаре достигают своего минимума после 50-150 случаев, в то время как выход на плато требует опыт 100 вмешательств [20, 21, 23, 25, 27].

Онкологические результаты

Существенное снижение частоты ПХК было отмечено после выполнения 50-70 операций, в том время, как плато достигнуто на уровне 120-300 [13, 16, 18, 19, 22, 24, 25, 26, 27, 28]. Биохимический рецидив (БХР) набирает тенденцию к снижению после 120, а выход на плато обеспечен после 350 случаев [15, 22, 3, 24, 25, 26, 27, 28].

Безопасность и функциональные результаты

Частота осложнений существенно ниже после 65-150 кейсов, а выход на плато обеспечен в промежутке 100-200 [14, 17, 20, 21, 22, 24]. Показатели удержания мочи (через 12 месяцев) значительно лучше после выполнения 75 операций с выходом на плато в интервале 80-300 [14, 19, 28, 29]. Мы не обнаружили исследований, отражающих характер и продолжительность кривой обучения в разрезе эректильной функции.

РОБОТ-АССИТИРОВАННАЯ РАДИКАЛЬНАЯ ПРОСТАТЭКТОМИЯ

Периоперационные результаты

Время операции значительно снижается после 20-200 случаев с выходом на плато в промежутке 16-200 [28, 31, 34, 35, 36, 38, 40, 41, 43, 47, 49, 52, 55, 56]. Схожие данные получены в контексте объема кровопотери: 25-150 операций с выходом на плато в интервале 75-200

[28, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 4, 43, 47, 49, 52, 54, 55]. Число койко-дней заметно падает после выполнения 25-200 операций [31, 34, 35, 37, 38, 43, 49, 52, 56], а выход на плато (1 исследование) обеспечен на уровне более 25 [34].

Онкологические результаты

Частота ПХК достоверно снижается после 65–90 кейсов с выходом на плато в интервале 50–350 [26, 28, 30, 32, 33, 34, 35, 38, 41, 43, 45, 49, 50, 51, 55]. Показатели БХР начинают снижаться после 40, в том время как достижение плато обеспечено после 100 операций [26, 38, 55]. В одной из работ продемонстрирован рост частоты БХР после 80 операций по сравнению с первым 25 (36% и 23%) в случае сальважной РАРП [55].

Безопасность и функциональные результаты

Количество осложнений начинает снижаться после 25-120 вмешательств и достигает плато на уровне 50-200 [28, 31, 36, 37, 41, 43, 44, 51, 52, 55, 56]. Показатель функции удержания мочи существенно вырастает после 50-80, а достижение плато обеспечено на уровне 100-200 [28, 35, 37, 38, 41, 45, 51, 55, 57]. В одном из крупных исследований (1477) сообщается о невозможности выхода на плато удовлетворительных показателей 12-месячной континенции [57]. Восстановление эректильной функции через 12 месяцев после операции обеспечено при выполнении 80 вмешательств [38]. В одном исследовании, посвященном сальважной РАРП сообщается об улучшении показателей эрекции через 12 месяцев после операции при выполнении 90 вмешательств в сравнении с первыми 30 (23% и 3,3% соответственно) [55].

ОБСУЖДЕНИЕ

Данная работа, основанная на систематическом обзоре доступных источников, на наш взгляд, сможет помочь начинающим урологам определить для себя количество операций, необходимое для достижения оптимальных результатов. Наибольшую популярность в контексте изучения КО имеет РАРП (32 исследований). Анализ полученных данных, в частности значительная вариабельность измерений, позволяет сделать вывод об отсутствии единого мнения по поводу определения и оценки КО. При этом, несомненно, она остается крутой и непрерывной в силу особенностей хирургической техники и ее существенных различий. Также обращает на себя внимание существенное ранжирование основных измеряемых показателей: время операции, объем кровопотери, продолжительность госпитализации, ПХК, БХР, функция удержания мочи и потенция.

В последние годы при обсуждении результатов радикальной простатэктомии на смену трифекты пришло такое понятие, как пентафекта. Это означает не только онкологическую и функциональную эффективность, но

и безопасность с точки зрения осложнений и положительного хирургического края. Возможно, подобные работы окажутся полезными и для пациентов при выборе хирурга и клиники [58].

Параметры, наиболее часто используемые при оценке КО широко известны: ПХК, время операции и объем кровопотери. Но необходимо учесть, что частота и локализация ПХК находится в тесной связи с нервосбережением и экстракапсулярной инвазией, а такой показатель как короткое время операции нивелируется неудовлетворительными онкологическими результатами.

Дефицит работ, посвященных КО в разрезе континенции и эректильной функции, обусловлен, в частности, трудоемкостью их регистрации. Для большинства пациентов, вовлеченных в исследование, данные параметры актуальны до тех пор, пока они не перестают оказывать влияние на качество жизни. Данное заключение подтверждается тем фактом, что большинство исследований посвящено хирургическим, а не пациент-ориентированным метрикам [5]. Н. Abboudi и соав. сообщили о первом системном обзоре о КО при РАРП: выход на плато среднего времени операции составил 50–150 случаев, а показатель ПХК находился в интервале 50–350 операций для хирурга с неизвестным опытом выполнения РАРП [4]. Другие авторы показали интервал 75-540 в качестве условия выхода на плато удовлетворительных показателей континенции. Плато для БХР и ПХК достижимы при выполнении 100 оперативных вмешательств [11]. Литературные данные о периоперационных показателях и частоте осложнений при выполнении ЛРП существенно различаются. Выход на плато онкологической безопасности (ПХК и БХР) требует не менее 100 случаев (200–250 и 100 соответственно) [3, 13, 15, 16, 18, 19, 22, 24, 25, 26, 27, 28]. Плато удержания мочи составляет 150 операций [59]. Данных об условиях выхода на плато удовлетворительных показателей эректильной функции не найдено.

Характер и продолжительность КО зависят от различных факторов. В частности, имеет место выраженная корреляция продолжительности операции и объема кровопотери с такими анатомическими параметрами, как объем предстательной железы и диаметр таза [60]. Более того, необходимо учитывать особенности каждого конкретного случая и мануальные способности хирурга [61]. Большинство исследований не учитывают маломощные клиники, где хирург сильно ограничен временем, отведенным на обучение. А такие факторы, как технические и финансовые возможности клиники способны оказать существенное влияние на характер и продолжительность КО (к примеру, двойная консоль роботической стойки) [1, 2, 3, 12]. Нельзя забывать о различиях в квалификации анестезиологов и среднего медицинского персонала, а также степени подготовки начинающего хирурга [1, 2, 62, 63]. ■

Н.И. Сімен и соавт. продемонстрировали существенное улучшение таких показателей, как продолжительность операции при участии опытного ассистента, несмотря на отсутствие различий в онкологических результатах [63].

Трудно переоценить роль симуляционных центров, однако максимальные результаты дает совмещение живой и виртуальной методик [64, 65]. Задания, выполняемые на симуляторе Да Винчи, помогают освоить мобилизацию мочевого пузыря и формирование уретровезикального анастомоза во время РАРП [66]. В одном из исследований изучается влияние 3D-принтинга при освоении РАРП [67]. С другой стороны, эластические свойства тканей тела человека не могут быть воспроизведены с помощью современных технологий, в связи с чем, активно изучаются новые материалы [67]. Изучение КО РАРП продемонстрировало положительное влияние наставничества и нетрадиционного подхода параллельно с лабораторным обучением на темпы освоения методики [69]. Специализированные тренировочные программы также доказали свою эффективность в сокращении сроков КО и минимизации осложнений в этот период [1, 3, 68, 69, 70]. Однако, предыдущий опыт открытой позадилоной простатэктомии не дает существенных преимуществ в освоении ЛРП, что обуславливает достаточно продолжительную КО [14].

В России, благодаря усилиям команды главного внештатного уролога Минздрава России Пушкаря Д.Ю., разработана и внедрена в практику программа обучения роботической радикальной простатэктомии продолжительностью 144 часа. Она достаточно обширна и включает в себя не только лекционный мате-

риал, но и насыщенные практические занятия: симулятор, модели, наблюдения за операциями, работа в качестве ассистента и др. [3].

Недостатком данного обзора является большая вариабельность метрик, используемых для оценки КО, в различных исследованиях. Более того, большинство из них проведено на базах крупных экспертных центров с опытными хирургами. Мало внимания уделяется и способам преодоления сложных этапов на пути освоения новой операции молодым специалистом. В связи с этим, мы считаем целесообразным стандартизировать сбор данных и отчетность о полученных результатах в разрезе каждого вмешательства. Также очевидным является необходимость более широкого внедрения симуляторов и наставничества, особенно при освоении ЛРП, где КО значительно превосходит РАРП. На начальных этапах следует избегать заведомо сложных случаев: нервосбережения, большого объема предстательной железы и экстракапсулярной инвазии. Наконец, привлечение опытных ассистентов также поможет быстрее освоить хирургическую технику, улучшить результаты и снизить риск осложнений.

ВЫВОДЫ

По-прежнему нет единого мнения относительно термина КО ЛРП и РАРП в виду большой вариабельности измеряемых параметров. Тем не менее, КО остается крутой и непрерывной. Внедрение тренировочных программ и стандартизация подходов поможет улучшить результаты. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рапопорт Л.М., Безруков Е.А., Цариченко Д.Г., Мартиросян Г.А., Суханов Р.Б., Крупинов Г.Е. и др. Методы обучения робот-ассистированной радикальной простатэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2019(1):89-94. [Rapoport L.M., Bezrukov E.A., Tsarichenko D.G., Martirosyan G.A., Sukhanov R.B., Krupinov G.E., et al. Methods for training of robot-assisted radical prostatectomy. *Khirurgiya Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery* 2019(1):89-94. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201901189>.
2. Раснер П.И., Пушкарь Д.Ю., Колонтарев К.Б., Котенко Д.В. Индивидуальная кривая обучения технике выполнения радикальной робот-ассистированной простатэктомии на примере трех специалистов, работающих в одной клинике. *Урология* 2014(6):61-68. [Rasner P.I., Pushkar D.Yu., Kolontarev K.B., Kotenko D.V. Individual learning curve for radical robot-assisted prostatectomy based on the example of three surgeons in one clinic. *Urologiya = Urologiia* 2014(6):61-68. (In Russian)].
3. Пушкарь Д.Ю., Колонтарев К.Б. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия. Руководство. ООО Издательская группа «ГЭО-ТАР-Медиа», 2014; 273-278 с. [Pushkar D.Yu., Kolontarev K.B. Robot-assisted radical prostatectomy. Management. LLC Publishing Group «GEO-TAR-Media», 2014;273-278 s. (In Russian)].
4. Abboudi H, Khan MS, Guru KA, Froghi S, de Win G, Van Poppel H, et al. Learning curves for urological procedures: a systematic review. *BJU Int* 2014(114):617-629. <https://doi.org/10.1111/bju.12315>.
5. Kassite I, Bejan-Angoulvant T, Lardy H, Binet A. A systematic review of the learning curve in robotic surgery: range and heterogeneity. *Surg Endosc* 2019(33):353-365. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6473-9>.
6. Kaul S, Shah NL, Menon M. Learning curve using robotic surgery. *Curr Urol Rep* 2006;7(2):125-129. <https://doi.org/10.1007/s11934-006-0071-4>.
7. Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Gelfand SE, Begg CB. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *N Engl J Med* 2001(345):181-188. <https://doi.org/10.1056/NEJM200107193450306>.
8. Schrag D, Panageas KS, Riedel E, Cramer LD, Guillem JG, BachPB, Begg CB. Hospital and surgeon procedure volume as predictors of outcome fol-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- lowing rectal cancer resection. *Ann Surg* 2002;236(5):583–592. <https://doi.org/10.1097/0000658-200211000-00008>.
9. Artibani W, Novara G. Cancer-related outcome and learning curve in retropubic radical prostatectomy: «if you need an operation, the most important step is to choose the right surgeon.» *Eur Urol* 2008;53(5):874–876. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.01.087>.
 10. Rassweiler MC, Mamoulakis C, Kenngott HG, Rassweiler J, de la Rosette J, Laguna MP. Classification and detection of errors in minimally invasive surgery. *J Endourol* 2011;25(11):1713–1721. <https://doi.org/10.1089/end.2011.0068>.
 11. Soomro NA, Hashimoto DA, Porteous AJ, Ridley CJA, MarshWJ, Ditto R, Roy S. Systematic review of learning curves in robot-assisted surgery. *BJS Open* 2020;4(1):27–44. <https://doi.org/10.1002/bjs.5.50235>.
 12. Slusarenco RI, Mikheev KV, Prostomolotov AO, Sukhanov RB, Bezrukov EA. Analysis of learning curve in robot-assisted radical prostatectomy performed by a surgeon. *Adv Urol* 2020;9191830. <https://doi.org/10.1155/2020/9191830>.
 13. Baumert H, Fromont G, Adorno Rosa J, Cahill D, Cathelineau X, Vallancien G. Impact of learning curve in laparoscopic radical prostatectomy on margin status: prospective study of first 100 procedures performed by one surgeon. *J Endourol* 2004;18(2):173–176. <https://doi.org/10.1089/089277904322959824>.
 14. Eden CG, Neill MG, Louie-Johnsun MW. The first 1000 cases of laparoscopic radical prostatectomy in the UK: evidence of multiple «learning curves.» *BJU Int* 2009;103(9):1224–1230. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08169>.
 15. Vickers AJ, Savage CJ, Hruza M, Tuerk I, Koenig P, MartínezPiñeiro L, et al. The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10(5):475–480. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70079-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70079-8).
 16. Secin FP, Savage C, Abbou C, de La Taille A, Salomon L, Rassweiler J, et al. The learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: an international multicenter study. *J Urol* 2010;184(6):2291–2296. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.08.003>.
 17. Hruza M, Weiss HO, Pini G, Goezen AS, Schulze M, Teber D, Rassweiler JJ. Complications in 2200 consecutive laparoscopic radical prostatectomies: standardized evaluation and analysis of learning curves. *Eur Urol* 2010;58(5):733–741. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.08.024>.
 18. Rodriguez AR, Rachna K, Pow-Sang JM. Laparoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: impact of the learning curve on perioperative outcomes and margin status. *JSIS* 2010;14(1):6–13. <https://doi.org/10.4293/108680809x12589998404209>.
 19. So BK, Choi JD, Lee SY, Kim HS, Park SY, Seo SI. Experience of 100 laparoscopic radical prostatectomies performed by a single surgeon: an analysis of surgical and functional outcomes. *Korean J Urol* 2011;52(8):517–523. <https://doi.org/10.4111/kju.2011.52.8.517>.
 20. Vasdev N, Kass-Iliyya A, Patel A, Bedford G, O'Riordon A, Johnson MI, et al. Developing a laparoscopic radical prostatectomy service: defining the learning curve. *J Endourol* 2012;26(7):903–910. <https://doi.org/10.1089/end.2011.0635>.
 21. Di Gioia RF, Rubinstein M, Velasque L, Rubinstein I. Impact of a low-volume laparoscopic radical prostatectomy learning curve on perioperative outcomes: is it acceptable? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013;23(10):841–848. <https://doi.org/10.1089/lap.2013.0160>.
 22. Mitre AI, Chammas MF Jr, Rocha JE Jr, Duarte RJ, Ebaid GX, Rocha FT. Laparoscopic radical prostatectomy: the learning curve of a low volume surgeon. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:974276. <https://doi.org/10.1155/2013/974276>.
 23. Good DW, Stewart GD, Stolzenburg JU, McNeill SA. Analysis of the pentafecta learning curve for laparoscopic radical prostatectomy. *World J Urol* 2014;32(5):1225–1233. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1198-9>.
 24. Mason S, Van Hemelrijck M, Chandra A, Brown C, Cahill D. Laparoscopic radical prostatectomy outcome data: how should surgeon's performance be reported? A retrospective learning curve analysis of two surgeons. *Ecancermedicalscience* 2016;10:651. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.651>.
 25. Barbosa HN Jr, Siqueira TM Jr, Barreto F, Menezes LG, Luna MJ, Calado AA. 4-Ports endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: preliminary and learning curve results. *Int Braz J Urol* 42(3):438–448. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2015.0323>.
 26. Sivaraman A, Sanchez-Salas R, Prapotnich D, Yu K, Olivier F, Secin FP, et al. Learning curve of minimally invasive radical prostatectomy: comprehensive evaluation and cumulative summation analysis of oncological outcomes. *Urol Oncol* 2017;35(4): 149.e1-149.e6.
 27. Handmer M, Chabert C, Cohen R, Gianduzzo T, Kearns P, Moon D, et al. The Australian laparoscopic radical prostatectomy learning curve. *ANZ J Surg* 2018;88(1-2):100–103. <https://doi.org/10.1111/ans.14025>.
 28. Good DW, Stewart GD, Laird A, Stolzenburg JU, Cahill D, McNeill SA. A critical analysis of the learning curve and postlearning curve outcomes of two experience- and volume-matched surgeons for laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2015;29(8):939–947. <https://doi.org/10.1089/end.2014.0810>.
 29. Dias JAN, Dall'oglio MF, Colombo JR Jr, Coelho RF, Nahas WC. The influence of previous robotic experience in the initial learning curve of laparoscopic radical prostatectomy. *Int Braz JUrol* 2017;43(5):871–879. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2016.0526>.
 30. Atug F, Castle EP, Srivastav SK, Burgess SV, Thomas R, Davis R. Positive surgical margins in robotic-assisted radical prostatectomy: impact of learning curve on oncologic outcomes. *Eur Urol* 2006;49(5):866–871. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.02.054> (discussion 871–862).
 31. Artibani W, Fracalanza S, Cavalleri S, Iafrate M, Aragona M, Novara G, et al. Learning curve and preliminary experience with da Vinci-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Urol Int* 2008;80(3):237–244. <https://doi.org/10.1159/000127333>.
 32. Doumerc N, Yuen C, Savdie R, Rahman MB, Pe Benito R, Stricker P. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy: analysis of an experienced open surgeon's learning curve after 300 procedures. *J Robot Surg* 2010;3(4):229–234. <https://doi.org/10.1007/s11701-010-0171-5>.
 33. Sharma NL, Papadopoulos A, Lee D, McLoughlin J, Vowler SL, Baumert H, et al. First 500 cases of robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy from a single UK centre: learning curves of two surgeons. *BJU Int* 2011;108(5):739–747. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09941>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

34. Sammon J, Perry A, Beaulieu L, Kinkead T, Clark D, Hansen M. Robot-assisted radical prostatectomy: learning rate analysis as an objective measure of the acquisition of surgical skill. *BJU Int* 2010;106(6):855–860. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09187>.
35. Ou YC, Yang CR, Wang J, Cheng CL, Patel VR (2010) Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: learning curve of first 100 cases. *Int J Urol* 17:635–640. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2010.02546>.
36. Ou YC, Yang CR, Wang J, Yang CK, Cheng CL, Patel VR, et al. The learning curve for reducing complications of robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy by a single surgeon. *BJU Int* 2011;108(3):420–425. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09847>.
37. Ou YC, Yang CR, Wang J, Cheng CL, Patel VR. Learning curve of robotic-assisted radical prostatectomy with 60 initial cases by a single surgeon. *Asian J Surg* 2011;34(2):74–80. [https://doi.org/10.1016/s1015-9584\(11\)60023-7](https://doi.org/10.1016/s1015-9584(11)60023-7).
38. Gumus E, Boylu U, Turan T, Onol FF. The learning curve of robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2011;25(10):1633–1637. <https://doi.org/10.1089/end.2011.0071>.
39. Dal Moro F, Secco S, Valotto C, Artibani W, Zattoni F. Specific learning curve for port placement and docking of da Vinci(*) Surgical System: one surgeon's experience in robotic-assisted radical prostatectomy. *J Robot Surg* 2012;6(4):323–327. <https://doi.org/10.1007/s11701-011-0315-2>.
40. Al-Hathal N, El-Hakim A. Perioperative, oncological and functional outcomes of the first robotic prostatectomy program in Quebec: single fellowship-trained surgeon's experience of 250 cases. *Can Urol Assoc J* 2013;7(9-10):326–332. <https://doi.org/10.5489/cuaj.319>.
41. Hashimoto T, Yoshioka K, Gondo T, Kamoda N, Satake N, Ozu C, et al. Learning curve and perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy in 200 initial Japanese cases by a single surgeon. *J Endourol* 2013;27(10):1218–1223. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0235>.
42. Seo DY, Cho HJ, Cho JM, Kang JY, Yoo TK. Experience with robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy at a secondary training hospital: operation time, treatment outcomes, and complications with the accumulation of experience. *Korean J Urol* 2013;54(8):522–526. <https://doi.org/10.4111/kju.2013.54.8.522>.
43. Vasdev N, Bishop C, Kass-Iliyya A, Hamid S, McNicholas TA, Prasad V, Mohan SG, et al. Developing a robotic prostatectomy service and a robotic fellowship programme—defining the learning curve. *Curr Urol* 2013;7(3):136–144. <https://doi.org/10.1159/000356266>.
44. Di Pierro GB, Wirth JG, Ferrari M, Danuser H, Mattei A. Impact of a single-surgeon learning curve on complications, positioning injuries, and renal function in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection. *Urology* 2014;84(5):1106–1111. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.06.047>.
45. Thompson JE, Egger S, Böhm M, Haynes AM, Matthews J, Rasiah K, et al. Superior quality of life and improved surgical margins are achievable with robotic radical prostatectomy after a long learning curve: a prospective single-surgeon study of 1552 consecutive cases. *Eur Urol* 65(3):521–531. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.10.030>.
46. Ou YC, Yang CK, Chang KS, Wang J, Hung SW, Tung MC, et al. The surgical learning curve for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: experience of a single surgeon with 500 cases in Taiwan, China. *Asian J Androl* 2014;16(5):728–734. <https://doi.org/10.4103/1008-682x.128515>.
47. Chang Y, Qu M, Wang L, Yang B, Chen R, Zhu F, et al. Robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy from a single Chinese center: a learning curve analysis. *Urology* 2016;93:104–111. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.03.036>.
48. Lovegrove C, Novara G, Mottrie A, Guru KA, Brown M, Challacombe B, et al. Structured and modular training pathway for robot-assisted radical prostatectomy (RARP): validation of the RARP assessment score and learning curve assessment. *Eur Urol* 2016;69(3):526–535. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.10.048>.
49. Adili AF, Di Giovanni J, Kolesar E, Wong NC, Hoogenes J, Dason S, et al. Positive surgical margin rates during the robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy learning curve of an experienced laparoscopic surgeon. *Can Urol Assoc J* 2017;11(11):E409–e413. <https://doi.org/10.5489/cuaj.4588>.
50. Jaulim A, Srinivasan A, Hori S, Kumar N, Warren AY, Shah NC, et al. A comparison of operative and margin outcomes from surgeon learning curves in robot-assisted radical prostatectomy in a changing referral practice. *Ann R Coll Surg Engl* 2018;100(3):226–229. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0001>.
51. Ucar M, Varol AT, Gülkesen KH, Caylan AE, Kutlu Ö, Güntekin E. Does the learning curve affect the surgical, functional, and oncologic outcomes in bilateral nerve-sparing robot-assisted laparoscopic prostatectomy? *Cureus* 2019;11(7):e5274. <https://doi.org/10.7759/cureus.5274>.
52. Song W, Lee SW, Chung JH, Kang M, Sung HH, Jeon HG, et al. Relationship between robotic-assisted radical prostatectomy and retroperitoneal lymph node dissection in the learning curve of a single surgeon as a novice in radical prostatectomy: a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2020;81:74–79. <https://doi.org/10.1016/j.ijss.2020.07.006>.
53. Tamhankar A, Spencer N, Hampson A, Noel J, El-Taji O, Arianayagam R, et al. Real-time assessment of learning curve for robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 2020;102(9):717–725. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.0139>.
54. Bonet X, Moschovas MC, Onol FF, Bhat KR, Rogers T, Ogaya-Pinies G, et al. The surgical learning curve for salvage robot-assisted radical prostatectomy: a prospective single-surgeon study. *Minerva Urol Nefrol* 2020; <https://doi.org/10.23736/s0393-2249.20.04077-1>.
55. Davis JW, Kreaden US, Gabbert J, Thomas R. Learning curve assessment of robot-assisted radical prostatectomy compared with open-surgery controls from the premier perspective database. *J Endourol* 2014;28(5):560–566. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0534>.
56. Fossati N, Di Trapani E, Gandaglia G, Dell'Oglio P, Umari P, Buf NM, et al. Assessing the impact of surgeon experience on urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy: results of four high-volume surgeons. *J Endourol* 2017;31(9):872–877. <https://doi.org/10.1089/end.2017.0085>.
57. Yun HK, Kwon JB, Cho SR, Kim JS. Early experience with laparoscopic

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- retropubic simple prostatectomy in patients with voluminous benign prostatic hyperplasia (BPH). *Korean J Urol* 2010;51(5):323–329. <https://doi.org/10.4111/kju.2010.51.5.323>.
58. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, Orvieto MA, et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2011;59(5):702–707. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.01.032>.
59. Good D, Stewart G, Stolzenburg J, McNeill S. A literature-based analysis of the learning curves of laparoscopic radical prostatectomy. *EMJ* 2014;1:90–96.
60. Yao A, Iwamoto H, Masago T, Morizane S, Honda M, Sejima T, et al. Anatomical dimensions using preoperative magnetic resonance imaging: impact on the learning curve of robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *Int J Urol* 2015;22(1):74–79. <https://doi.org/10.1111/iju.12602>.
61. Garbens A, Lay AH, Steinberg RL, Gahan JC. Experienced bedside-assistants improve operative outcomes for surgeons early in their learning curve for robot assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Robot Surg* 2021;15(4):619–626; <https://doi.org/10.1007/s11701-020-01146-8>.
62. Abdel Raheem A, Song HJ, Chang KD, Choi YD, Rha KH. Robotic nurse duties in the urology operative room: 11 years of experience. *Asian J Urol* 2017;4(2):116–123. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2016.09.012>.
63. Gregorio SA, Rivas JG, Molina SS, Gomez AT, Ledo JC, Sebastian JD, et al. Laparoscopic radical prostatectomy training for residents: Hospital Universitario La Paz model. *Cent Eur J Urol* 2014;67(3):247–252. <https://doi.org/10.5173/cej.2014.03.art7>.
64. Cimen HI, Atik YT, Altinova S, Adsan O, Balbay MD. Does the experience of the bedside assistant affect the results of robotic surgeons in the learning curve of robot assisted radical prostatectomy? *Int Braz J Urol* 2019;45(1):54–60. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2018.0184>.
65. Chen A, Ghodoussipour S, Titus MB, Nguyen JH, Chen J, Ma R, et al. Comparison of clinical outcomes and automated performance metrics in robot-assisted radical prostatectomy with and without trainee involvement. *World J Urol* 2020;38(7):1615–1621. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-03010-3>.
66. Almarzouq A, Hu J, Noureldin YA, Yin A, Anidjar M, Bladou F, et al. Are basic robotic surgical skills transferable from the simulator to the operating room? A randomized, prospective, educational study. *Can Urol Assoc J* 2020;14(12):416–422. <https://doi.org/10.5489/cuaj.646066>.
67. Chandak P, Byrne N, Lynch H, Allen C, Rottenberg G, Chandra A, et al. Three-dimensional printing in robot-assisted radical prostatectomy—an idea, development, exploration, assessment, long-term follow-up (IDEAL) Phase 2a study. *BJU Int* 2018;122(3):360–361. <https://doi.org/10.1111/bju.14189>.
68. Lovegrove CE, Elhage O, Khan MS, Novara G, Mottrie A, Dasgupta P, et al. Training modalities in robot-assisted urologic surgery: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2017;3(1):102–116. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.01.006>.
69. Chen J, Cheng N, Cacciamani G, Oh P, Lin-Brandt M, Remulla D, et al. Objective assessment of robotic surgical technical skill: a systematic review. *J Urol* 2019;201(3):461–469. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.06.078>.
70. Vickers A, Bianco F, Cronin A, Eastham J, Klein E, Kattan M, et al. The learning curve for surgical margins after open radical prostatectomy: implications for margin status as an oncological end point. *J Urol* 2010;183(4):1360–1365. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.015>.

Сведения об авторах:

Рябов М.А. – руководитель центра урологии КДЦП ГК МЕДСИ; Москва, Россия; ryabov.ma@medsigroup.ru

Бядретдинов И.Ш. – аспирант кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Москва, Россия; byadretdinov.i@gmail.com

Котов С.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Москва, Россия; urokotov@yandex.ru; РИНЦ Author ID 667344

Вклад авторов:

Рябов М.А. – концепция и дизайн исследования; статистическая обработка материала, написание текста, 40%
Бядретдинов И.Ш. – концепция и дизайн исследования; статистическая обработка материала, написание текста, 40%
Котов С.В. – концепция и дизайн исследования, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 19.10.21

Результаты рецензирования: 10.11.21

Исправления приняты: 19.11.21

Принята к публикации: 29.11.21

Information about authors:

Ryabov M.A. – head of urology department of the CDCP GK MEDSI; Moscow, Russia; ryabov.ma@medsigroup.ru

Byadretdinov I.S. – post-graduate student of the urology and andrology department of the Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russia; byadretdinov.i@gmail.com

Kotov S.V. – Dr. Sc., professor, head of the department of urology and andrology, faculty of medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russia; urokotov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

Authors' contributions:

Ryabov M.A. – developing the research design; obtaining and analyzing statistical data, article writing, 40%
Byadretdinov I.S. – developing the research design; obtaining and analyzing statistical data, article writing, 40%
Kotov S.V. – developing the research design, 20%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 19.10.21

Peer review: 10.11.21

Corrections accepted: 19.11.21

Accepted for publication: 29.11.21

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-44-48>

Экспрессия интронной микроРНК miR-153 при раке предстательной железы

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Д.Р. Долотказин¹, М.Ю. Шкурников¹, В.А. Стаканов¹, Б.Я. Алексеев²

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-й Боткинский проезд, Москва, 125284, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-й Боткинский проезд, Москва, 125284, Россия

Контакт: Долотказин Данияр Рустамович; daniyar.dolotkazin@gmail.com

Аннотация:

Введение. Поиск новых маркеров ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ) является актуальной задачей. Наиболее перспективным субстратом для изучения являются микроРНК.

Материалы и методы. Исследование построено на результатах биоинформационного анализа результатов секвенирования мРНК и микроРНК 184 образцов РПЖ и 50 образцов условно здоровой ткани предстательной железы.

Результаты. Среди 182 дифференциально представленных при T2x РПЖ выявлено четыре гена-хозяина пре-микроРНК: AMH (*hsa-mir-4321*), MYH6 (*hsa-mir-208*), MYH7 (*hsa-mir-208b*), PTPRN (*hsa-mir-153-1*). Только экспрессия *hsa-miR-153-3p* значимо различалась между группами сравнения. Выявлено девять факторов транскрипции, способных регулировать экспрессию данной микроРНК: AR, CREB1, CTCF, ERG, ETV1, GABPA, MYC, SUMO2, TRIM24. Последующий анализ коэкспрессии показал значимую положительную корреляцию экспрессии *hsa-miR-153-3p* с андрогеновым рецептором.

Заключение. МикроРНК miR-153 может рассматриваться как перспективный маркер ранних стадий РПЖ. Представляется важным изучение уровня miR-153 не только в биопсийном материале, но и в плазме крови, моче при РПЖ и гиперплазии.

Ключевые слова: рак предстательной железы; диагностика; интронная микроРНК; miR-153; секвенирование.

Для цитирования: Долотказин Д.Р., Шкурников М.Ю., Стаканов В.А., Алексеев Б.Я. Экспрессия интронной микроРНК miR-153 при раке предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(4):44-48; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-44-48>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-44-48>

Expression of intronic microRNA miR-153 in prostate cancer

CLINICAL STUDY

D.R. Dolotkazin¹, M.Yu. Shkurnikov¹, V.A. Stakanov¹, B.Ya. Alekseev²

¹ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia

² National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation Address: 3, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia

Contacts: Daniyar R. Dolotkazin; daniyar.dolotkazin@gmail.com

Summary:

Introduction. The search for new markers for early diagnosis of prostate cancer (PCa) is an urgent task. The most promising substrate for research are microRNAs.

Materials and methods. Study is based on the results of bioinformatic analysis of mRNA and microRNA sequencing of 184 PCa samples and 50 samples of conditionally healthy prostate tissue.

Results. Among 182 differential PCa in T2x PCa, four pre-miRNA host genes were identified: AMH (*hsa-mir-4321*), MYH6 (*hsa-mir-208*), MYH7 (*hsa-mir-208b*), PTPRN (*hsa-mir-153-1*). Only the expression of *hsa-miR-153-3p* significantly differed between the comparison groups. Nine transcription factors that can regulate the expression of this microRNA have been identified: AR, CREB1, CTCF, ERG, ETV1, GABPA, MYC, SUMO2, TRIM24. Subsequent co-expression analysis showed a significant positive correlation of *hsa-miR-153-3p* expression with the androgen receptor.

Conclusion. MicroRNA miR-153 can be considered as a promising marker of early stages of prostate cancer. It seems important to study the level of miR-153 not only in biopsy material, but also in blood plasma, urine of patients with prostate cancer and hyperplasia.

Key words: prostate cancer; diagnostics; intronic microRNA; miR-153; sequencing.

For citation: Dolotkazin D.R., Shkurnikov M.Yu., Stakanov V.A., Alekseev B.Ya.. Expression of intronic microRNA miR-153 in prostate cancer. Experimental and Clinical Urology, 2021;14(4):44-48; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-44-48>

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых часто диагностируемых онкологических заболеваний и занимает 1-2 место в структуре заболеваемости мужского населения злокачественными новообразованиями в разных странах [1].

Текущая скрининговая диагностика РПЖ включает пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и опре-

деление уровня простатспецифического антигена (ПСА) [2]. Данные методики широко распространены и являются простыми в применении, однако при этом обладают относительно низкими показателями чувствительности и специфичности. Так, для ПСА эти показатели не превышают по разным оценкам 70% и 50% соответственно [3]. А при значении ПСА равном 2-10 нг/мл (серая зона ПСА) специфичность составляет всего 25-45% [4]. Отсутствие более точных малоинва-

зивных прогностических методик приводит к большому количеству ненужных биопсий предстательной железы.

В практику внедряются новые диагностические методики, такие как оценка индекса РСА3 на основе исследования мочи. Чувствительность и специфичность индекса РСА3 далека от 100% и составляют по разным оценкам 52-82% и 79-89% соответственно [5].

Перспективным направлением развития малоинвазивной диагностики ранних стадий РПЖ является анализ уровня микроРНК. МикроРНК – малые некодирующие молекулы РНК длиной 18-25 нуклеотидов (в среднем 22), принимающие участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов [6]. Не менее половины микроРНК человека закодировано в интронах так называемых генов-хозяев, многие из них транскрибируются одновременно с геном-хозяином [7]. Известно, что микроРНК, как внутри клетки, так и во внеклеточной среде, полностью экранированы от РНКаз белками-партнерами, принадлежащими к семейству Аргонавтов (AGO1-4), и поэтому обладают высокой стабильностью, в том числе во внеклеточном пространстве [7].

Ряд исследований демонстрируют диагностическую значимость определения микроРНК в моче при РПЖ. При этом микроРНК могут быть диагностическим фактором, увеличивающим чувствительность и специфичность при совместном анализе с другими мар-

керами, такими как ПСА и РСА3 [8-10], а комбинации из нескольких микроРНК могут быть самостоятельным маркером и демонстрируют большую чувствительность и специфичность, чем ПСА [11-13]. В то же время информация о высокочувствительных микроРНК – маркерах ранних стадий РПЖ в моче практически отсутствует.

Целью настоящего исследования являлся поиск пар ген-хозяин – микроРНК специфичных для ранних стадий рака предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены результаты секвенирования мРНК и микроРНК 184 образцов РПЖ и 50 образцов условно здоровой ткани предстательной железы (табл. 1), полученных консорциумом TCGA Research Network: <https://www.cancer.gov/tcga>.

Для формирования перечня интронных микроРНК геномные координаты микроРНК из базы miRBase 22.1 (<http://www.mirbase.org>; файл hsa.gff3) были пересечены со списками генов и экзонов аннотированной сборки человеческого генома GRCh38.p12 с помощью программы bedtools intersect версии 2.26.0. Интронными считали микроРНК, соответствующие пре-микроРНК, целиком лежащим в интронах, и направление транскрипции которых совпадало с направлением транскрипции гена-хозяина. ■

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель Indicator	Контроль Control	T2
N	50	184
Возраст, лет Age, years	059,0 ± 7,89	59,5 ± 7,13
T		
pT2a	0	0
pT2b	0	7,7
pT2c	0	0
N		
н.д. / no data	–	42 (22,8%)
pN0	–	139 (75,5%)
pN1	–	3 (1,6%)
M		
н.д. / no data	–	14 (7,6%)
cM0	–	170 (92,4%)
Индекс Глиссона / Gleason score		
3 + 3	–	31 (16,8%)
3 + 4	–	93 (50,5%)
3 + 5	–	5 (2,7%)
4 + 3	–	32 (17,4%)
4 + 4	–	13 (7,1%)
4 + 5	–	9 (4,9%)
5 + 3	–	1 (0,5%)

Биоинформационный анализ данных осуществляли в среде статистических вычислений R. Значимость различий в экспрессии генов и микроРНК оценивали с помощью алгоритма DESeq2 [14]. Анализ представленности групп генов (GSEA) осуществляли с помощью пакета программного обеспечения fgsea и базы данных Molecular Signatures Database [15-17]. Анализ промоторов осуществляли с помощью базы данных TransmiR v2.0 [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов секвенирования мРНК в образцах РПЖ T2x и условно здоровой ткани предстательной железы выявил 182 дифференциально представленных генов. Анализ представленности групп генов (GSEA) показал, что дифференциально представленные в РПЖ гены *MYOM3*, *NEB*, *KLHL41*, *MYH3*, *TCAP*, *TNNC1*, принадлежат к биологическому процессу «Сократительные волокна» (GO:CONTRACTILE_FIBER) (табл. 2). При РПЖ экспрессия данных генов подавлена, что может быть связано с ремоделированием ткани предстательной железы, замещением гладкомышечных клеток опухолевыми [19].

Среди 182 дифференциально представленных при T2x РПЖ выявлено четыре гена-хозяина пре-микроРНК: *AMH* (hsa-mir-4321), *MYH6* (hsa-mir-208), *MYH7* (hsa-mir-208b), *PTPRN* (hsa-mir-153-1). Последующий анализ результатов секвенирования микроРНК в образцах РПЖ показал, что экспрессия только hsa-miR-153-3p значимо различалась между группами сравнения (контроль: $1,1 \pm 0,8 \log_2\text{CPM}$; T2x $2,6 \pm 0,9 \log_2\text{CPM}$, $p = 2,2 \times 10^{-16}$).

Несмотря на то, что микроРНК hsa-miR-153-3p закодирована в 19 интроне гена *PTPRN*, их экспрессия в парных результатах секвенирования мРНК и микроРНК не коррелирует, что позволяет предположить наличие у hsa-miR-153-3p собственного промоторного участка и фактора транскрипции. Анализ базы данных TransmiR v2.0 позволил выявить девять факторов транскрипции, способных регулировать экспрессию данной микроРНК: *AR*, *CREB1*, *CTCF*, *ERG*, *ETV1*, *GABPA*, *MYC*, *SUMO2*, *TRIM24*. Последующий анализ

коэкспрессии показал значимую положительную корреляцию экспрессии hsa-miR-153-3p с андрогеновым рецептором (ген *AR*, $R^2 = 0,27$, $p = 2,7 \times 10^{-4}$), являющимся транскрипционным фактором, и U3 убиквитин-протеин лигазой *TRIM24* (ген *TRIM24*, $R^2 = 0,4$, $p = 3,5 \times 10^{-8}$), транскрипционным кофактором, способным взаимодействовать с AF2 доменом ряда ядерных рецепторов, в том числе и андрогенового рецептора [20].

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа результатов секвенирования 184 образцов РПЖ и 50 образцов условно здоровой ткани предстательной железы выявлена пара ген-хозяин *PTPRN* и его интронная микроРНК hsa-miR-153-3p, экспрессия которых значимо повышена при РПЖ.

Ген *PTPRN* кодирует трансмембранную фосфотирозин фосфотазу. Предыдущие исследования показали, что *PTPRN* выявляется в секреторных гранулах островков поджелудочной железы и других нейроэндокринных клеток, что, вполне возможно, объясняет его значительную корреляцию с диабетом [21].

В ряде исследований продемонстрирована связь между *PTPRN* и некоторыми онкологическими заболеваниями. Так, в исследовании G. Zangyuan и соавт. была выявлена отрицательная связь *PTPRN* с выживаемостью пациентов с гепатоцеллюлярным раком [22]. По данным, полученным D. Bauerschlag и соавт., гиперметилирование *PTPRN* также связано с более короткой выживаемостью у пациентов с раком яичников [23]. А в исследовании A. Shergalis и соавт. продемонстрировано, что высокая экспрессия *PTPRN* при мелкоклеточном раке легкого связана с ростом и пролиферацией опухоли. Также ими было обнаружено, что высокая экспрессия *PTPRN* тесно связана с плохим прогнозом у пациентов с глиобластомами [24].

В исследовании Z. Wu и соавт. при исследовании 105 образцов опухолевой ткани предстательной железы и сравнении их с 28 образцами без атипичных клеток, было установлено, что hsa-miR-153-3p сверхэкспрессируется в ткани с наличием рака предстательной железы. Так же была исследована возможная биологическая функция hsa-miR-153-3p [25].

Таблица 2. Экспрессия генов, принадлежащих к биологическому процессу «Сократительные волокна», в группах сравнения
Table 1. Expression of genes belonging to the biological process «Contractile fibers» in the comparison groups

Название гена Gene name	Контроль, $\log_2\text{FPKM}$ Control, $\log_2\text{FPKM}$	T2x, $\log_2\text{FPKM}$	<i>p</i>
<i>MYOM3</i>	$0,3 \pm 0,7$	$0,2 \pm 0,7$	$8,9 \times 10^{-6}$
<i>NEB</i>	$0,7 \pm 1,1$	$0,4 \pm 0,8$	–
<i>KLHL41</i>	$1,2 \pm 1,6$	$0,8 \pm 1,2$	$8,2 \times 10^{-4}$
<i>MYH3</i>	$1,6 \pm 1,4$	$1,1 \pm 1,3$	$5,3 \times 10^{-4}$
<i>TCAP</i>	$1,6 \pm 1,9$	$1,1 \pm 1,7$	0,046
<i>TNNC1</i>	$2,3 \pm 2,1$	$1,6 \pm 1,8$	$4,4 \times 10^{-5}$

Исследование показало, что избыточная экспрессия hsa-miR-153-3p способствует переходу клеточного цикла и пролиферации клеток, тогда как ингибирование hsa-miR-153-3p снижает этот эффект. Более того, сверхэкспрессия hsa-miR-153-3p в клетках рака предстательной железы увеличивает переходный промотор G1/S, экспрессию циклина D1 и снижает экспрессию ингибитора циклин-зависимой киназы (CDK), p21Cip1. Так же было продемонстрировано, что hsa-miR-153-3p непосредственно нацелена на ген-супрессор опухоли PTEN, активирует АКТ киназу и снижает активность транскрипции FOXO1. Эти результаты показывают, что hsa-miR-153-3p играет важную роль в стимулировании пролиферации клеток рака предстательной железы и представляет новый механизм прямого подавления экспрессии PTEN в клетках.

C.W. Vi и соавт. исследовали уровень экспрессии hsa-miR-153-3p в раковой ткани предстательной железы и связь между экспрессией hsa-miR-153-3p, клинико-патологическими факторами и прогнозом пациентов. Экспрессию hsa-miR-153-3p в 143 образцах раковой ткани и прилегающих незлокачественных тканях предстательной железы измеряли с помощью анализа qRT-PCR. Результаты показали, что экспрессия hsa-miR-153-3p была значительно увеличена в раковых тканях предстательной железы по сравнению с прилегающими доброкачественными тканями. Экспрессия hsa-miR-153-3p считалась высокой или низкой в соответствии с пороговым значением, которое определялось как медиана когорты. Чтобы исследовать клиническое значение hsa-miR-153-3p, была оценена связь между экспрессией hsa-miR-153-3p и клиниче-

скими патологическими особенностями. Было выявлено, что высокая экспрессия hsa-miR-153-3p в раковых тканях предстательной железы тесно коррелировала с агрессивными клиническими патологическими параметрами, такими как более высокая оценка по шкале Глисона, метастазирование в лимфатические узлы, кости. Пациенты с РПЖ с высокой экспрессией hsa-miR-153-3p имели более низкую 5-летнюю общую выживаемость по сравнению с пациентами с низкой экспрессией hsa-miR-153-3p. Примечательно, что многомерный регрессионный анализ Кокса показал, что экспрессия hsa-miR-153-3p была независимым фактором для прогнозирования 5-летней общей выживаемости пациентов с РПЖ. Эти данные показали, что hsa-miR-153-3p может быть прогностическим маркером [26].

В рамках проведенного исследования нами на значительной выборке пациентов продемонстрирована повышенная экспрессия hsa-miR-153-3p в образцах раннего РПЖ, установлена взаимосвязь уровня экспрессии hsa-miR-153-3p, экспрессии андрогенового рецептора и U3 убиквитин-протеин лигазы TRIM24.

ВЫВОДЫ

МикроРНК hsa-miR-153-3p может рассматриваться в качестве перспективного маркера ранних стадий РПЖ. Необходимо изучение уровня hsa-miR-153-3p не только в образцах РПЖ, но и в плазме крови, моче для рассмотрения вопроса ее использования в качестве малоинвазивного маркера РПЖ. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность); под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Москва 2019; 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality); Ed. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow, 2019; 250 s. (in Russian)].
2. Woolf SH. The accuracy and effectiveness of routine population screening with mammography, prostate-specific antigen, and prenatal ultrasound: a review of published scientific evidence. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17(3): 275–304. <https://doi.org/10.1017/s0266462301106021>.
3. Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(23):1817–1823.
4. Bhavsar T, McCue P, Birbe R. Molecular diagnosis of prostate cancer: are we up to age? *Semin Oncol* 2013;40(3):259–275. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.04.002>.
5. Raja N, Russell CM, George AK. Urinary markers aiding in the detection and risk stratification of prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2018;7(S4):S436–S442. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.07.01>.
6. Makarova JA, Shkurnikov MU, Wicklein D, Lange T, Samatov TR, Turchinovich AA, et al. Intracellular and extracellular microRNA: An update on localization and biological role. *Prog Histochem Cytochem* 2016; 51(3-4):33–49. <https://doi.org/10.1016/j.proghi.2016.06.001>.
7. Makarova JA, Shkurnikov MU, Turchinovich AA, Tonevitsky AG, Grigoriev AI. Circulating microRNAs. *Biochem* 2015;80(9):1117–1126. <https://doi.org/10.1134/S0006297915090035>.
8. Salido-Guadarrama AI, Morales-Montor JG, Rangel-Escareño C, Langley E, Peralta-Zaragoza O, Cruz Colin JL, et al. Urinary microRNA-based signature improves accuracy of detection of clinically relevant prostate cancer within the prostate-specific antigen grey zone. *Mol Med Rep* 2016;13(6):4549–4560. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5095>.
9. Korzeniewski N, Tosev G, Pahernik S, Hadaschik B, Hohenfellner M, Duensing S. Identification of cell-free microRNAs in the urine of patients with prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33(1):16.e17–16.e22. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.09.015>.
10. Casanova-Salas I, Rubio-Briones J, Calatrava A, Mancarella C, Masiá E, Casanova J, et al. Identification of miR-187 and miR-182 as biomarkers of early diagnosis and prognosis in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2014;192(1):252–259. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.01.107>.
11. Yun SJ, Jeong P, Kang HW, Kim Y-H, Kim E-A, Yan C, et al. Urinary MicroRNAs of prostate cancer: virus-encoded hsv1-miRH18 and hsv2-miR-H9-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 5p could be valuable diagnostic markers. *Int Neurourol J* 2015;19(2):74-84. <https://doi.org/10.5213/inj.2015.19.2.74>.
12. Stuoelyte K, Daniunaite K, Bakavicius A, Lazutka JR, Jankevicius F, Jarmalaite S. The utility of urine-circulating miRNAs for detection of prostate cancer. *Br J Cancer* 2016;115(6):707-715. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.233>.
13. Bryant RJ, Pawlowski T, Catto JWF, Marsden G, Vessella RL, Rhees B, et al. Changes in circulating microRNA levels associated with prostate cancer. *Br J Cancer* 2012;106(4):768-774. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.595>.
14. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol* 2014;15(12):550. <https://doi.org/10.1186/s13059-014-0550-8>.
15. Korotkevich G, Sukhov V, Budin N, Shpak B, Artyomov M, Sergushichev A. Fast gene set enrichment analysis. bioRxiv. *Cold Spring Harbor Laboratory* 2016; P. 060012. <https://doi.org/10.1101/060012>.
16. Liberzon A, Birger C, Thorvaldsdóttir H, Ghandi M, Mesirov JP, Tamayo P. The Molecular Signatures Database Hallmark Gene Set Collection. *Cell Syst* 2015;1(6):417-425. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2015.12.004>.
17. Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, Mukherjee S, Ebert BL, Gillette MA, et al. Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102(43):15545-15550. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506580102>.
18. Tong Z, Cui Q, Wang J, Zhou Y. TransmiR v2.0: an updated transcription factor-microRNA regulation database. *Nucleic Acids Res* 2019;47(D1):D253-D258. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1023>.
19. Vilamaior PSL., Taboga SR, Carvalho HF. Modulation of smooth muscle cell function: morphological evidence for a contractile to synthetic transition in the rat ventral prostate after castration. *Cell Biol Int* 2005;29(9):809-816. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2005.05.006>.
20. Uo T, Plymate SR, Sprenger CC. The potential of AR-V7 as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets* 2018;22(3):201-216. <https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1439016>.
21. Lan MS. Assignment of the IA-2 gene encoding an autoantigen in IDDM to chromosome 2q35. *Diabetologia* 1996;39(8):1001-1002. <https://doi.org/10.1007/BF00403923>.
22. Zhangyuan G, Yin Y, Zhang W, Yu W, Jin K, Wang F, et al. Prognostic value of phosphotyrosine phosphatases in hepatocellular carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2018;46(6):2335-2346. <https://doi.org/10.1159/000489625>.
23. Bauerschlag DO, Ammerpohl O, Bräutigam K, Schem C, Lin Q, Weigel MT, et al. Progression-free survival in ovarian cancer is reflected in epigenetic DNA methylation profiles. *Oncology* 2011;80(1-2):12-20. <https://doi.org/10.1159/000327746>.
24. Shergalis A, Bankhead A, Luesakul U, Muangsin N, Neamati N. Current challenges and opportunities in treating glioblastoma. *Pharmacol Rev* 2018;70(3):412-445. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014944>.
25. Wu Z, He B, He J, Mao X. Upregulation of miR-153 promotes cell proliferation via downregulation of the PTEN tumor suppressor gene in human prostate cancer. *Prostate* 2013;73(6):596-604. <https://doi.org/10.1002/pros.22600>.
26. Bi C, Zhang G, Bai Y, Zhao B, Yang H. Increased expression of miR-153 predicts poor prognosis for patients with prostate cancer. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(36):e16705. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016705>.

Сведения об авторах:

Долотказин Д.Р. – младший научный сотрудник, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»; Москва, Россия; daniyar.dolotkazin@gmail.com

Шкурников М.Ю. – к.м.н., заведующий отделом трансляционной онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»; Москва, Россия; mshkurnikov@gmail.com; РИНЦ AuthorID 609397

Стаканов В.А. – аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»; Москва, Россия; Vlad-stakanov@yandex.ru

Алексеев Б.Я. – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 651796

Вклад авторов:

Долотказин Д.Р. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, 25%
Шкурников М.Ю. – идея и разработка дизайна исследования, статистическая обработка, написание текста рукописи, научное редактирование текста, 25%
Стаканов В.А. – обзор публикаций по теме статьи, 25%
Алексеев Б.Я. – разработка дизайна исследования, научное редактирование текста, 25%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 23.09.21

Результаты рецензирования: 28.10.21

Исправления получены: 07.11.21

Принята к публикации: 19.11.21

Information about authors:

Dolotkazin D.R. – Junior Researcher, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia; daniyar.dolotkazin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2863-9001>

Shkurnikov M.Yu. – PhD, Head of the Department of Translational Oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia; mshkurnikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6668-5028>

Stakanov V.A. – Postgraduate student, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia; Vlad-stakanov@yandex.ru

Alekseev B.Ya. – Dr. Sc., Professor, Deputy Director General for Science of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Authors' contributions:

Dolotkazin D.R. – reviewing of publications of the article's theme, article writing, 25%
Shkurnikov M.Yu. – developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing, statistical processing, 25%
Stakanov V.A. – reviewing of publications of the article's theme, 25%
Alekseev B.Ya. – idea and developing the research design, scientific text editing, 25%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 23.09.21

Peer review: 28.10.21

Corrections received: 07.11.21

Accepted for publication: 19.11.21

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-49-55>

Восстановление удержания мочи после робот-ассистированной радикальной простатэктомии с сохранением Ретциева пространства

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.И. Велиев^{1,2}, Е.Н. Голубцова^{1,2}, Е.А. Соколов^{1,2}, О.В. Паклина², Г.В. Кнышинский²

¹ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии и хирургической андрологии; д. 2/1, корп. 1, ул. Баррикадная, Москва, 123995, Россия

² ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; д. 5, 2-й Боткинский проезд, Москва, 125284, Россия

Контакт: Голубцова Елена Николаевна, engolubtsova@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия, благодаря низкой морбидности и высокой прецизионности, стремительно занимает лидирующую позицию среди методов лечения локализованного рака предстательной железы. Вместе с тем неуклонно возрастают требования к функциональным результатам этой операции, что побуждает к совершенствованию ее техники. Недержание мочи после простатэктомии существенно снижает качество жизни пациента и относится к социально значимым ее последствиям.

Цель. Провести сравнительную оценку восстановления удержания мочи после робот-ассистированной нервосберегающей радикальной простатэктомии по стандартной методике и после применения оперативной техники с сохранением Ретциева пространства.

Материалы и методы. Выполнен проспективный анализ функциональных результатов лечения 54 пациентов, которым в период с 2017 по 2018 гг. в клинике урологии и хирургической андрологии РМАНПО на базе 14 урологического отделения ГКБ им. С.П. Боткина выполнена нервосберегающая робот-ассистированная радикальная простатэктомия. В зависимости от примененной оперативной техники пациенты были разделены на две группы. В первую включены 29 пациентов, которым данная операция была выполнена с сохранением Ретциева пространства. Вторую группу составили 25 пациентов, прооперированных по стандартной методике.

Результаты. В группе с сохранением Ретциева пространства удержание мочи достигнуто в более ранние сроки и отмечено у большего количества пациентов по сравнению с группой, в которой использована стандартная методика. Данная тенденция сохранялась на протяжении всего срока наблюдения (54,13% vs 41,81%; 68,12% vs 59,21%; 94,15% vs 90,63%; 98,54% vs 97,12%; 98,62% vs 97,31%; 98,83% vs 97,82% соответственно – через неделю после удаления уретрального катетера, а также через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после операции в первой и второй группах, соответственно).

Выводы. Нервосберегающая робот-ассистированная радикальная простатэктомия с сохранением Ретциева пространства превосходит стандартную операцию в отношении восстановления континенции.

Ключевые слова: рак предстательной железы; радикальная нервосберегающая робот-ассистированная простатэктомия; сохранение Ретциева пространства; удержание мочи.

Для цитирования: Велиев Е.И., Голубцова Е.Н., Соколов Е.А., Паклина О.В., Кнышинский Г.В. Восстановление удержания мочи после робот-ассистированной радикальной простатэктомии с сохранением Ретциева пространства. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(4):49-55; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-49-55>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-49-55>

Restoration of urine retention after robotic-assisted radical prostatectomy with Retzius space preservation

CLINICAL RESEARCH

E.I. Veliev^{1,2}, E.N. Golubtsova^{1,2}, E.A. Sokolov^{1,2}, O.V. Paklina², G.V. Knyshinsky²

¹ Russian medical academy of continuous professional education (RMAPE), department of urology and surgical andrology; 2/1, bldg. 1, Barricadnaya str., Moscow, 123995, Russia

² S.P. Botkin city clinical hospital; 5, 2nd Botkin Passage, Moscow, 125284, Russia

Contacts: Elena N. Golubtsova, engolubtsova@yandex.ru

Summary:

Introduction. Robot-assisted radical prostatectomy, due to its low morbidity and high precision technique, is rapidly taking a leading position among the methods of treatment of localized prostate cancer. At the same time, the requirements for functional results of this surgery are steadily increasing, which encourages the improvement of its technique. Urinary incontinence after prostatectomy significantly reduces the quality of life of the patient and refers to its socially significant consequences.

Objective. To conduct a comparative assessment of the restoration of urine retention after a robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy using a standard surgery and after the use of technique with Retzius space preservation.

Materials and methods. We conducted prospective analysis of the urine continence recovery in 54 patients who underwent nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy in the Clinic of urology and surgical andrology of the Russian medical academy of continuous medical education (in the urological department of the S.P. Botkin state clinical hospital) in the period from 2017 to 2018. Depending on the surgical technique used, the patients divided into two groups. The first group included 29 patients who were undergone a surgery with preservation of the Retzius space. The second group consisted of 25 patients operated according to the standard procedure.

Results. In the group with the use of the Retzius space preservation technique, urine retention was achieved at an earlier time and was observed in more patients compared to the group in which the standard technique was used. This trend continued throughout the entire follow-up period (54.13% vs 41.81%; 68.12% vs 59.21%; 94.15% vs 90.63%; 98.54% vs 97.12%; 98.62% vs 97.31%; 98.83% vs 97.82%— a week after removal of the urethral catheter, as well as 1, 3, 6, 9 and 12 months after the surgery in the first and second groups, respectively).

Conclusions. Nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy with preservation of the Retinal space outperforms the standard technique in terms of urinary continence restoration.

Key words: prostate cancer; radical nerve-sparing robot-assisted prostatectomy; Retzius-sparing technique; urine continence.

For citation: Veliev E.I., Golubtsova E.N., Sokolov E.A., Paklina O.V., Knyshinsky G.V. Restoration of urine retention after robotic-assisted radical prostatectomy with Retzius space preservation. *Experimental and Clinical Urology*, 2021;14(4):49-55; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-49-55>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время доступны различные техники выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ). Лидирующую позицию занимает робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РППЭ), что обусловлено относительной низкой морбидностью данного вмешательства и коротким реабилитационным периодом. Важно не только излечить пациента от злокачественного заболевания, но и сохранить его привычный образ жизни. РПЭ относится к разряду тех операций, техника исполнения которых существенно определяет функциональные исходы – удержание мочи и эректильную функцию, в связи с чем хирургическая техника непрерывно совершенствуется.

При оценке функциональных результатов радикальной простатэктомии все шире используется понятие «пентафекты» (отсутствие периоперативных осложнений, отрицательный хирургический край, отсутствие биохимического рецидива, сохраненная эректильная функция и полное удержание мочи) [1].

Роботическая хирургия обеспечивает прецизионную технику операции и демонстрирует преимущество в отношении онкологических исходов и функциональных результатов [2, 3]. Однако, среди перенесших РППЭ, имеет место значительная вариабельность показателей восстановления удержания мочи. По данным публикаций интерес хирургов смещаются в сторону поиска методик, обеспечивающих раннюю континенцию. В этом свете интерес представляет РППЭ с сохранением Ретциева пространства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2017 по 2018 гг. в клинике урологии и хирургической андрологии РМАНПО на базе 14 урологического отделения ГКБ им. С.П. Боткина 54 пациентам с клинически локализованной формой РПЖ выполнена нервосберегающая робот-ассистированная радикальную простатэктомия (НС-РППЭ). В зависимости от примененной оперативной техники пациенты были разделены на две группы. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациентам первой группы была выполнена НС-РППЭ с тотальным нервосбережением и сохранением Ретциева пространства. Во второй группе данная операция выполнялась по стандартной методике. Нервосберегающая техника применялась при условии сохранной эректильной функции (ЭФ). Все мужчины перед операцией были полностью континентными.

Функция удержания мочи оценивалась у пациентов перед операцией, далее через неделю после удаления уретрального катетера, а также спустя 1, 3, 6 и 12 месяцев после НС-РППЭ. Полное удержание мочи определялось как отсутствие непроизвольного ее выделения в покое или при физической нагрузке с возможным использованием одной прокладки в сутки в качестве страховочной. Легкая степень стрессового недержания мочи (НМ) допускала использование 1-2 прокладок в сутки, средняя – трех, тяжелая – более трех прокладок в сутки.

Таблица 1. Характеристика пациентов по группам

Table 1. Patients features

Показатель / Features	Группа I / Group I	Группа II / Group II
Количество пациентов Number of patients	29	25
Средний возраст, лет (M+SD)* Mean age, years (M+SD)*	62,2+5,7	63,3+6,8
Индекс массы тела (M+SD)* Body mass index (M+SD)*	26,6+ 3,8	28,5+ 4,9
МИЭФ-15, домен эректильной функции (M+SD) *IIEF-15, domain of erectile function (M+SD)*	27,74+6,12	27,28+ 6,02
Предоперационный уровень общего ПСА, нг/мл (Me, 25% - 75% перцентиль)* Preoperative level of total PSA, ng/ml (Me, 25% - 75% percentile)*	6,69 (5,1-8,8)	6,54 (5,2-11,8)
Клиническая стадия T, % Clinical stage T, %	cT1c – 39,20 cT2a – 31,05 cT2b – 23,12 cT2c – 6,63	cT1c – 41,2 cT2a – 33,83 cT2b – 22,14 cT2c – 2,83

Примечание, notes: *p> 0,05

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерных программ Microsoft Office Excel (2019, USA) и Graph Pad Prism Version 8,0 (USA, 2018). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Операционный материал для морфологического исследования фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, далее заливали в парафин. Обработанные срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Для визуализации нервных волокон и оценки их плотности выполнялось иммуногистохимическое исследование с использованием поликлональных антител к белку S100 (VENTANA, DAB), маркера клеток нейроэктодермального происхождения. Микропрепараты сканировали на гистоскане Ponoramic 3DHistotex.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистологическом исследовании после НС-РПЭ с сохранением Ретциева пространства нервные волокна в псевдокапсуле предстательной железы (ПЖ) практически не определяются (рис. 1). При стандартной НС-РПЭ визуализируется минимальное количество нервных волокон, расположенных в псевдокапсуле (рис. 2).

Через неделю после удаления уретрального катетера континентными были 54,13% и 41,81% прооперированных в первой и второй группе соответственно. Спустя месяц уровень континенции составил 68,12% и 59,21%, через 3 месяца этот показатель вышел на плато – 94,15% и 90,63% соответственно. Через 6 месяцев частота удержания мочи составила 98,54% и 97,12% больных, а спустя 9 месяцев – 98,62% и 97,31% соответственно. По окончании 12 месяцев наблюдения в первой группе удержание мочи отмечено у 98,83%, во второй – у 97,82%.

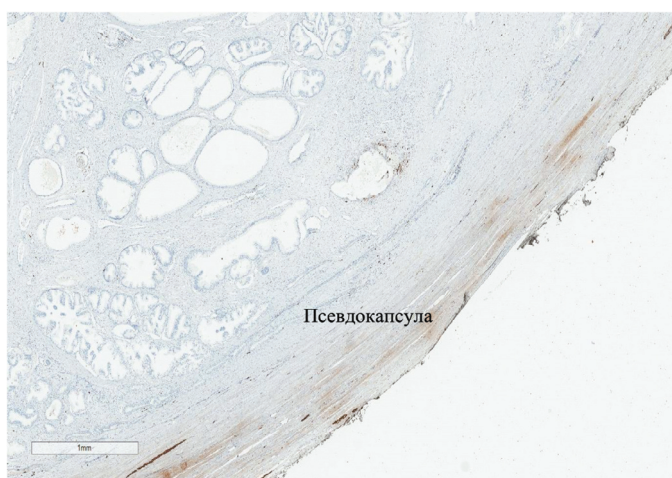


Рис. 1. Радикальная простатэктомия с сохранением Ретциева пространства. ИГХ, S100. Нервные волокна в псевдокапсуле практически не определяются
Fig. 1. Radical prostatectomy with preservation of the Retzius space, immunohistochemical study, S100. Nerve fibers in the pseudocapsule are almost undetectable

Таким образом, через 12 месяцев наблюдения у пациентов двух групп отмечено стрессовое НМ легкой степени (1,17%, vs 2,18 %, $p < 0,05$). Стрессового НМ средней и тяжелой степени выраженности не зафиксировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Удержание мочи после операции является одним из основных функциональных результатов РПЭ, существенно влияющим на социальную реабилитацию.

Частота инконтиненции в первые месяцы после перенесенной операции варьирует в диапазоне 8-87%. В последующем этот показатель существенно снижается, достигая 3 – 10% [4]. Фокусируясь на анатомо-функциональных взаимосвязях структур малого таза, становится возможным непрерывное совершенствование хирургической техники и, как следствие, улучшение функциональных результатов [5, 6].

В процессе хирургического вмешательства происходит разрушение анатомических структур, ответственных за удержание мочи. Условно их можно разделить на три группы:

- фиброзные (пубопростатические связки, волокна Ретциева пространства, фасция Денонвилле, уретропелвициальные связки, эндопелвициальная фасция, сухожильная дуга);
- мышечные (внутренний сфинктер уретры, шейка мочевого пузыря, наружный рабдосфинктер уретры, мембранозная уретра, мышцы тазового дна);
- сосудисто-нервные (половые нервы, тазовые соматические и автономные нижнего гипогастрального сплетения, включающие симпатические и парасимпатические волокна).

По результатам исследования фиброзных структур малого таза Z. Xu и соавт. описали несколько слоев. Передний представлен фиброзными волокнами, [5]

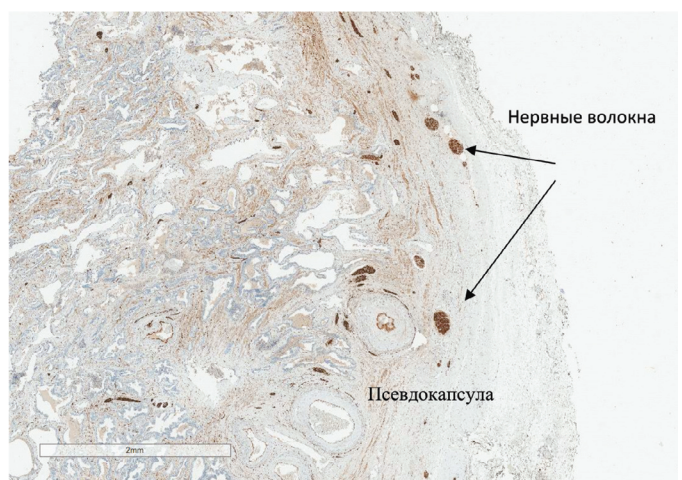


Рис. 2. Радикальная простатэктомия со стандартной техникой нервосбережения, ИГХ, S100. Плотность нервных волокон минимальная, составляет 1-2 на см длины окружности капсулы
Fig. 2. Radical nerve sparing prostatectomy with standard technique, immunohistochemical study, S100. The density of nerve fibers is minimal; it is 1-2 per cm of the capsule circumference

фиксированными к лонным костям. Средний – в дистальном направлении соединяется с фасцией дорсального венозного комплекса. Задний – формирует фиброзно-мышечный слой ПЖ, который заканчивается на уровне наружного рабдосфинктера [7].

Сфинктерный аппарат состоит из поперечнополосатых мышечных волокон наружного рабдосфинктера, гладкомышечных циркулярных и продольных элементов внутреннего сфинктера и поддерживающих мышечно-фасциальных компонентов. Прецизионная апикулярная диссекция и лигирование дорсального венозного комплекса (ДВК) позволяет минимизировать повреждение сфинктерного аппарата и ассоциированных с ним фиброзно-мышечных структур.

Мембранозная уретра начинается от апекса ПЖ и проходит через диафрагму таза до уровня бульбозного отдела. Значимость длины мембранозной уретры подтверждена результатами многочисленных исследований [8-11].

К. Kitamura и соавт. проанализировали восстановление функции удержания мочи у 320 пациентов после РППЭ и сообщили, что континенция была достигнута у 44%, 71%, 83% и 93% пациентов через 1, 3, 6 и 12 месяцев после удаления уретрального катетера соответственно. При этом, возраст, индекс массы тела и размер простаты не являлись статистически значимыми факторами восстановления удержания мочи. Напротив, длина мембранозной уретры была значимым фактором прогноза достижения континенции в ранние сроки после РППЭ [11].

Понимание нейроанатомии ПЖ необходимо для оптимизации функциональных исходов РППЭ. Ряд клинико-морфологических работ продемонстрировал значимость сохранения фиброзных, мышечных и сосудисто-нервных структур, прилежащих к ПЖ, в том числе в области ДВК, для восстановления удержания мочи [12, 13].

С развитием хирургии органов малого таза и совершенствованием роботической хирургии, становится возможным сочетание стратегий сохранения и реконструкции анатомических структур, обеспечивающих континенцию (табл. 2).

Сохранение анатомических структур переключается с идеей реконструкции передней полуокружности уретровезикального анастомоза (УВА). Шейка и треугольник мочевого пузыря, внутренний уретральный сфинктер иннервируются норадренергическими симпатическими нервными волокнами гипогастрального и тазового сплетений, повышающих тонус гладкомышечных волокон, способствуя удержанию мочи в фазу накопления [14].

Предложены различные техники сохранения шейки мочевого пузыря. М. Smolski и соавт. провели систематический обзор 33 исследований и показали, что сбережение шейки мочевого пузыря было связано как с более быстрым восстановлением континенции во все сроки наблюдения, так и с более низкой частотой стриктур УВА. При этом не отмечено статистически значимого увеличения частоты позитивного хирургического края [15].

Е. Gazel и соавт. проанализировали частоту ранней континенции после РППЭ с применением реконструктивных техник. В первой группе (n=60) пациентам была выполнена РППЭ с сохранением шейки мочевого пузыря, во второй (n=60) – сочетание передней фиксации уретры и сбережения шейки мочевого пузыря. Восстановление континенции оценивалось на 7 день, а также через один, три и шесть месяцев после оперативного вмешательства. Через неделю и месяц после оперативного вмешательства частота восстановления удержания мочи была выше во второй группе. В первой группе в ранние сроки чаще отмечены постмикционные симптомы расстройства мочеиспускания. Однако при сравнительной оценке

Таблица 2. Возможности сохранения и реконструкции анатомических структур, обеспечивающих континенцию
Table 2. Possibilities of preservation and reconstruction of anatomical structures providing continuity

Сохранение анатомических структур Preservation of anatomical structures	Реконструкция Reconstruction
<ul style="list-style-type: none"> • Ретциево пространство / Retzius space • Шейка мочевого пузыря / Bladder neck • Сосудисто-нервные пучки / Vasculo-nerve bundles • Дорсальный венозный комплекс / Dorsal venous complex • Мембранозная уретра (функциональная длина) / Membranous urethra (functional length) • Пубопростатические связки / Puboprostatic ligaments • Эндопельвикальная фасция / Endopelvic fascia 	<p>Реконструкция передней полуокружности уретровезикального анастомоза, Anterior semicircle of urethrovesical anastomosis reconstruction:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Модификация шейки мочевого пузыря, bladder neck modification • Формирование аутологичного слинга, autologous sling formation • Реконструкция пубопростатических связок, puboprostatic ligaments reconstruction. <p>Реконструкция задней полуокружности, Posterior semicircle reconstruction:</p> <ul style="list-style-type: none"> • реконструкция задней пластинки (шов Рокко), posterior plate reconstruction (Rocco stitch); • 1step реконструкция, 1step reconstruction; • Двухслойный анастомоз, double-layer anastomosis. • Тотальная реконструкция, Total reconstruction

через 3 и 6 месяцев статистически значимой разницы между группами не отмечено. Таким образом, сочетание передней фиксации уретры и сохранения шейки мочевого пузыря увеличивает скорость восстановления удержания мочи и снижает выраженность постмикционных симптомов в ранние сроки после операции [16].

Нервы, имеющие отношение к механизмам удержания мочи, представлены тремя основными группами: половые, нервные волокна в составе сосудисто-нервных пучков (СНП), автономные ветви гипогастрального и тазового сплетений [17].

А. Takenaka и соавт. в своих работах показали присутствие сфинктерных ветвей половых нервов в дистальных отделах эндопельвикальной фасции интимно прилежащей к апексу ПЖ. Это обстоятельство подчеркивает важность прецизионной хирургической техники при апекальной диссекции и лигировании ДВК. Необходима минимизация повреждений нервных волокон и сохранение кровоснабжения мембранозной уретры [18].

Целесообразность сохранения СНП в восстановлении удержания мочи, особенно в ранние сроки после операции, доказана многочисленными исследованиями [19].

У. Park и соавт. провели анализ восстановления континенции у мужчин с эректильной дисфункцией до операции. Сохранение СНП способствовало более быстрому возврату к континенции [20].

В соответствии со степенями нервосохранения, описанных А. Tewari и соавт., сбережение максимального количества нервов, в том числе в проксимальном направлении в области семенных пузырьков, связано со скоростью и качеством восстановления удержания мочи [21]. Возможно, это связано с сохранением симпатических волокон тазового сплетения, иннервирующих шейку мочевого пузыря и внутренний уретральный сфинктер [22].

Очевидно, что сохранение пубопростатических связок способствует стабилизации сфинктерного аппарата, то есть улучшает восстановление удержания мочи. Техника сбережения пубопростатических связок также сопряжена с селективным лигированием ДВК.

У. Lei и соавт. опубликовали результаты исследования, которые показали, что через 5 месяцев после РПЭ у 303 пациентов, оперированных с применением методики селективного лигирования ДВК, частота континенции была выше в сравнении с группой 240 пациентов без применения таковой [23].

С развитием роботической хирургии и накоплением опыта, появляются различные методики реконструкции зоны УВА, что является продолжением идеи сохранения естественной анатомии малого таза. Реконструкция фасции Денонвилле и задней стенки мочевого пузыря является первоначальным шагом. Таким образом достигается поддержка и фиксация задней уретры [24].

Шов Рocco способствует большей стабилизации задней полуокружности УВА [25]. Тотальная анатомическая реконструкция предполагает сочетание методик. Фиксация сухожильного центра к шейке мочевого пузыря укрепляет переднюю полуокружность УВА [26].

В нашем исследовании совместно с клиническими морфологами был обнаружено, что при гистологическом исследовании после стандартной НС-РППЭ отмечается минимальное количество нервных волокон на единицу поверхности в капсуле железы. После РППЭ с сохранением Ретциева пространства нервные волокна в капсуле ПЖ практически не визуализируются. По результатам проспективного анализа через неделю после удаления уретрального катетера в первой группе мочу удерживали 54,13% больных, во второй - 41,81%, спустя месяц - 68,12% и 59,21% соответственно. Таким образом, статистически значимые различия в частоте удержания мочи отмечены в ранние сроки после НС-РППЭ. Через 3 месяца уровень континенции вышел на плато и составил 94,15% и 90,63%, в первой и второй группе соответственно.

По данным литературы НС-РППЭ с сохранением Ретциева пространства превосходит стандартную операцию по функциональным результатам, не компрометируя онкологические исходы. Частота удержания мочи составляет 70-92% по итогам первого месяца наблюдения [26, 27].

Преимущества РППЭ с сохранением Ретциева пространства заключаются в укорочении времени операции посредством пропуска нескольких этапов (мобилизация мочевого пузыря, удаление поверхностного жира по передней поверхности ПЖ, вскрытие эндопельвикальной фасции, выделение и перевязка ДВК, реконструктивные приемы). Сохранение артерий в ДВК, как и добавочных половых артерий (встречающихся у 30% мужчин), возможно, приводит к лучшим функциональным результатам после операции. Сохранение СНП по задней поверхности ПЖ до их разветвления в латеральных направлениях уменьшает риск травматизации мелких ветвей, особенно в проксимальных отделах СНП [28].

Выводы

Углубление наших знаний анатомии малого таза и понимания функциональных механизмов удержания мочи после радикальной простатэктомии в сочетании техническими преимуществами роботической хирургией, позволяют совершенствовать методику ее исполнения. Комбинация оперативной техники с максимально возможным сохранением анатомических структур малого таза и их реконструкции при повреждении, позволяют минимизировать частоту недержания мочи после операции. В свете такого подхода НС-РППЭ с применением техники сохранения Ретциева пространства может считаться обоснованной альтернативой стандартной технике, поскольку она демонстрирует преимущества в отношении частоты и скорости восстановления континенции. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Соколов Е.А., Велиев Е.И., Богданов А.Б., Велиев Р.А., Гончарук Д.А. Онкологическая безопасность нервосберегающей техники радикальной простатэктомии: оценка патоморфологических результатов и безрецидивной выживаемости. *Урология* 2020(2):60-64 [Sokolov E.A., Veliev E.I., Bogdanov A.B., Veliev R.A., Goncharuk D.A. Oncological safety of nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of histopathological outcomes and recurrence-free survival. *Urologiya = Urology* 2020(2):60-64 (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.2.60-64>.
2. Велиев Е.И., Соколов Е.А., Лоран О.Б. Сравнительный анализ частоты позитивных хирургических краев у пациентов, перенесших робот-ассистированную или позадилодную радикальную простатэктомию по поводу рака предстательной железы. *Урология* 2015(4):44-47. [Veliev E. I., Sokolov E. A., Loran O. B. Comparative analysis of positive surgical margin rates in patients undergoing robot-assisted or retropubic radical prostatectomy for prostate cancer. *Urologiya = Urology* 2015(4):44-47 (In Russian)].
3. Соколов Е.А., Велиев Е.И., Паклина О.В., Кнышинский Г.В. Интраоперационное гистологическое исследование замороженных срезов участков предстательной железы, прилегающих к сосудисто-нервному пучку: первичный опыт применения при робот-ассистированной радикальной простатэктомии. *Вестник современной клинической медицины* 2019;12(6):66-71. [Sokolov E.A., Veliev E.I., Paklina O.V., Knyshinsky G.V. Intraoperative histological frozen-section examination of prostate regions adjacent to neurovascular bundle: initial implementation experience during robotic-assisted radical prostatectomy. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2019;12(6):66-71 (In Russian)]. [http://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(6\).66-71](http://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(6).66-71).
4. Xu AJ, Taksler GB, Llukani E, Lepor H. Long-term continence outcomes in men undergoing radical prostatectomy: a prospective 15-year longitudinal study. *J Urol* 2018;200(3):626-632. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.005>.
5. Autorino R, Porpiglia F, Dasgupta P, Rassweiler J, Catto JW, Hampton LJ, et al. Precision surgery and genitourinary cancers. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(5):893-908. <http://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.02.005>.
6. Соколов Е.А., Велиев Е.И., Велиев Р.А. Современный взгляд на нервосберегающую технику радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2019;15(3):17-27. [Sokolov E.A., Veliev E.I., Veliev R.A. Current view on nerve-sparing radical prostatectomy. *Oncourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):17-27. (In Russian)]. <http://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-3-17-27>
7. Xu Z, Chapuis PH, Bokey L, Zhang M. Nature and architecture of the puboprostatic ligament: a macro- and microscopic cadaveric study using epoxy sheet plastination. *Urology* 2017;110:263.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.08.018>.
8. Mungovan SF, Sandhu JS, Akin O, Smart NA, Graham PL, Patel MI. Preoperative membranous urethral length measurement and continence recovery following radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2017(71):368-78. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.023>.
9. Song W, Kim CK, Park BK, Jeon HG, Jeong BC, Seo SI, et al. Impact of preoperative and postoperative membranous urethral length measured by 3 Tesla magnetic resonance imaging on urinary continence recovery after robotic-assisted radical prostatectomy. *Can Urol Assoc J* 2017;11(3-4):E93-E99. <https://doi.org/10.5489/auaj.4035>.
10. Ko YH, Huynh LM, See K, Lall C, Skarecky D, Ahlering TE. Impact of surgically maximized versus native membranous urethral length on 30-day and long-term pad-free continence after robot assisted radical prostatectomy. *Prostate Int* 2020;8(2):55-61. <https://doi.org/10.1016/j.pnil.2019.12.005>
11. Kitamura K, China T, Kanayama M, Nagata M, Isotani S, Wakumoto Y, et al. Significant association between urethral length measured by magnetic resonance imaging and urinary continence recovery after robot assisted radical prostatectomy. *Prostate Int* 2019;7(2):54-59. <https://doi.org/10.1016/j.pnil.2018.06.003>.
12. Arroyo C, Martini A, Wang J, Tewari AK. Anatomical, surgical and technical factors influencing continence after radical prostatectomy. *Ther Adv Urol* 2019;8(11):1756287218813787. <https://doi.org/10.1177/1756287218813787>.
13. Sridhar AN, Abozaid M, Rajan P, Sooriakumaran P, Shaw G, Nathan S, et al. Surgical techniques to optimize early urinary continence recovery post robot assisted radical prostatectomy for prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2017;18(9):71-79. <http://doi.org/10.1007/s11934-017-0717-4>.
14. Zattoni F, Artibani W, Patel V, Montorsi F, Porpiglia F, Hampton LJ, et al. Technical innovations to optimize continence recovery after robotic assisted radical prostatectomy. *Minerva Urol Nefrol* 2019(71):324-38. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.19.03395-2>.
15. Smolski M, Esler RC, Turo R, Collins GN, Oakley N, Brough R. Bladder neck sparing in radical prostatectomy. *Indian J Urol* 2013;29(4):338-44. <http://doi.org/10.4103/0970-1591.120118>.
16. Gazel E, Kaya E, Acikgoz O, Yalcin S, Yilmaz S, Aybal C, Tunc L. The effects of bladder neck sparing with an additional anterior urethral fixation on postoperative continence after robot-assisted radical prostatectomy. *North Clin Istanb* 2020 24;8(1):57-62. <http://doi.org/10.14744/nci.2020.00533>.
17. Sridhar AN, Abozaid M, Rajan P, Sooriakumaran P, Shaw G, Nathan S, et al. Surgical techniques to optimize early urinary continence recovery post robot assisted radical prostatectomy for prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2017;18(9):71-8. <http://doi.org/10.1007/s11934-017-0717-4>.
18. Takenaka A, Hara R, Soga H, Murakami G, Fujisawa M. A novel technique for approaching the endopelvic fascia in retropubic radical prosta-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- tectomy, based on an anatomical study of fixed and fresh cadavers. *BJU Int* 2005(95):766-71. <http://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05397.x>.
19. Reeves F, Preece P, Kapoor J, Everaerts W, Murphy DG, Corcoran NM, Costello AJ. Preservation of the neurovascular bundles is associated with improved time to continence after radical prostatectomy but not long-term continence rates: results of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68(4):692-704. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.020>.
20. Park YH, Kwon OS, Hong SH, Kim SW, Hwang TK, Lee JY. Effect of nerve-sparing radical prostatectomy on urinary continence in patients with preoperative erectile dysfunction. *Int Neurolog J* 2006(20):69-74. <http://doi.org/10.5213/inj.1630428.214>.
21. Tewari AK, Srivastava A, Huang MW, Robinson BD, Shevchuk MM, Durand M, et al. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int* 2011;108(6 Pt 2):984-92. <http://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10565.x>.
22. Srivastava A, Chopra S, Pham A, Sooriakumaran P, Durand M, Chughtai B, et al. Effect of a risk-stratified grade of nerve-sparing technique on early return of continence after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2013;63(3):438-44. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.009>.
23. Lei Y, Alemozaffar M, Williams SB, Hevelone N, Lipsitz SR, Plaster BA, et al. Athermal division and selective suture ligation of the dorsal vein complex during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of technique and outcomes. *Eur Urol* 2011(59):235-43. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.08.043>.
24. Martini A, Tewari AK. Anatomic robotic prostatectomy: current best practice. *Ther Adv Urol* 2019(11):1756287218813789. <http://doi.org/10.1177/1756287218813789>.
25. Rocco B, Gregori A, Stener S, Santoro L, Bozzola A, Galli S, et al. Posterior reconstruction of the rhabdosphincter allows a rapid recovery of continence after transperitoneal video laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;51(4):996-1003. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.10.014>.
26. Lim SK, Kim KH, Shin TY, Han WK, Chung BH, Hong SJ, et al. Retzius-sparing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: combining the best of retropubic and perineal approaches. *BJU Int* 2014(114):236-244. <http://doi.org/10.1111/bju.12705>.
27. Sayyid RK, Simpson WG, Lu C, Terris MK, Klaassen Z, Madi R. Retzius-sparing robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a safe surgical technique with superior continence outcomes. *J Endourol* 2017;31(12):1244-1250. <http://doi.org/10.1089/end.2017.0490>.
28. Eden CG. Retzius-sparing robotic radical prostatectomy. *Asian Journal of Andrology* 2020;22(2):149-151. http://doi.org/10.4103/aja.aja_82_19.

Сведения об авторах:

Велиев Е. И. – д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО), заведующий урологическим отделением ГКБ им. С.П. Боткина; Москва, Россия; veliev@urotop.ru; РИНЦ AuthorID 286934

Голубцова Е. Н. – к.м.н., ассистент кафедры урологии и хирургической андрологии Российской Медицинской Академии Непрерывного Профессионального образования (РМАНПО), врач-уролог ГКБ им. С.П. Боткина; Москва, Россия; engolubtsova@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 988822

Соколов Е. А. – к.м.н., ассистент кафедры урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО), врач-уролог ГКБ им. С.П. Боткина; Москва, Россия; sokolov.yegor@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 781922

Паклина О. В. – д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ГКБ им. С.П. Боткина; главный научный сотрудник лаборатории электронной микроскопии ФГБУ «НМИЦ институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ; Москва, Россия; botkinhospital@zdrav.mos.ru; РИНЦ AuthorID 96773

Кнышинский Г. В. – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГКБ им. С.П. Боткина; Москва, Россия; botkinhospital@zdrav.mos.ru; РИНЦ AuthorID 989327

Вклад авторов:

Велиев Е.И. – концепция и дизайн исследования, написание текста, 25%
 Голубцова Е.Н. – анализ клинических наблюдений, написание текста, 25%
 Соколов Е.А. – поиск и анализ литературных источников, 20%
 Паклина О.В. – проведение патоморфологических исследований, написание текста, 20%
 Кнышинский Г.В. – проведение патоморфологических исследований, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 27.10.21

Результаты рецензирования: 25.11.21

Исправления получены: 29.11.21

Принята к публикации: 2.12.21

Information about authors:

Veliev E. I. – Dr. Sc., professor of the department of urology and surgical andrology of Russian medical academy of continuous professional education (RMACPE); head of the department of urology of S.P. Botkin city clinical hospital; Moscow, Russia; veliev@urotop.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1249-7224>

Golubtsova E. N. – PhD, assistant of the department of urology and surgical andrology of Russian medical academy of continuous professional education (RMACPE), urologist of the S.P. Botkin city clinical hospital; Moscow, Russia; engolubtsova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6651-2955>

Sokolov E. A. – PhD, assistant of the department of urology and surgical andrology (RMACPE), urologist of the S.P. Botkin city clinical hospital; Moscow, Russia; sokolov.yegor@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8887-5789>

Paklina O. V. – Dr.Sc., head of the department of pathology of S.P. Botkin city clinical hospital; chief researcher of electron microscopy laboratory A.V. Vishnevsky Institute of Surgery; Moscow, Russia; botkinhospital@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>

Knyshinsky G. V. – pathologist of the department of pathology of S.P. Botkin city clinical hospital; Moscow, Russia; botkinhospital@zdrav.mos.ru

Authors' contributions:

Veliev E.I. – concept and design of research, writing text, 25%
 Golubtsova E.N. – analysis of clinical observations, writing a text, 25%
 Sokolov E.A. – search and analysis of literary sources, 20%
 Paklina O.V. – conducting pathomorphological research, writing a text, 20%
 Knyshinsky G.V. – conducting pathomorphological studies, 10%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 27.10.21

Peer review: 25.11.21

Corrections received: 29.11.21

Accepted for publication: 2.12.21

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-56-62>

IgG4-ассоциированное заболевание мочеточника

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.В. Аниканова^{1,2}, Д.М. Ягудаев^{1,3}, К.А. Фирсов¹, О.А. Левендюк¹, С.И.Самойлова^{1,4}, Г.П. Генс², С. В. Лищук⁵

¹ ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», д.2, ул. Будаевская, Москва, 129128, Россия

² Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; д.20, стр. 1, ул. Десятская, Москва, 127473, Россия

³ Кафедра эндоскопической урологии ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов»; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 1117198, Россия

⁴ Кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»; д.8, стр. 2, ул. Трубетская, Москва, 119991, Россия

⁵ ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России; д. 46, ул. Живописная, Москва, 123182, Россия

Контакт: Аниканова Екатерина Владимировна, anikanova1801@gmail.com

Аннотация:

Введение. IgG4-ассоциированные заболевания представляют собой системную иммунозависимую патологию, характеризующуюся диффузной или очаговой инфильтрацией пораженных тканей лимфоцитами и плазматическими клетками, экспрессирующими IgG4, с последующим развитием флебитов и фибросклероза в пораженных тканях. В крайне редких случаях встречается IgG4-ассоциированное заболевание мочеточника, имитирующее злокачественную опухоль, что представляет диагностическую проблему. Мы приводим редкий случай IgG4-ассоциированной болезни, представляющей собой воспалительное псевдоопухолевое поражение мочеточника.

Описание клинического наблюдения. Пациент 64 года обратился с жалобами на боль в левой поясничной области, снижение массы тела на 4 кг за последние 2 месяца. По данным компьютерной томографии на границе средней и нижней трети левого мочеточника была диагностирована опухоль, стенозирующая его просвет, протяженностью 111 мм, с развитием гидронефроза слева, также выявлена регионарная лимфоаденопатия. В связи с подозрением на уротелиальный рак мочеточника пациенту была выполнена нефруретерэктомия слева с лимфодиссекцией. При микроскопическом исследовании в стенке мочеточника на участке опухолевого поражения определялся фиброз, диффузно-очаговая воспалительная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими, эозинофилами, отек, неравномерное кровенаполнение, явления перифлебита с сужением просвета вен и венул, а в некоторых местах с их полной облитерацией. Достоверных признаков роста опухоли в пределах исследованного материала не было найдено. Иммуногистохимическое окрашивание препарата выявило наличие IgG4-позитивных плазматических клеток в измененном участке мочеточника. В анализе крови у пациента было определено повышение сыровоточной концентрации IgG4 до 1,49 г/л.

Заключение. С учетом результатов морфологического исследования, нами было установлено IgG4-ассоциированное заболевание мочеточника. В клинической практике при дифференциальной диагностике новообразований мочеточников необходимо принимать во внимание возможность наличия IgG4-ассоциированного заболевания, что позволит своевременно его диагностировать и избежать необоснованного хирургического вмешательства.

Ключевые слова: IgG4-ассоциированные болезни, мочеточник, псевдоопухолевое воспаление, уротелиальный рак.

Для цитирования: Аниканова Е.В., Ягудаев Д.М., Фирсов К.А., Левендюк О.А., Самойлова С.И., Генс Г.П., Лищук С. В. IgG4-ассоциированное заболевание мочеточника. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(4):56-62; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-56-62>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-56-62>

IgG4-related disease of the ureter

CASE REPORT

E.V. Anikanova^{1,2}, D.M. Yagudaev^{1,3}, K.A. Firsov^{1,3}, O.A. Levenduk O.A.¹, S.I.Samoilova^{1,4}, G.P. Guens², S.V. Lishchuk⁵

¹ Central clinical hospital «Russian Railways-Medicine»; 2, Budayskaya st., Moscow, 2129128, Russia

² Department of Oncology and Radiology of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, build. 1, Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russia

³ Department of Endoscopic Urology of The Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

⁴ Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, build, Trubetskaya st., Moscow, 2119991, Russia

⁵ Federal State Budgetary State Scientific Center Federal Medical and Biophysical Center of the A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Agency of Russia; 46, Ghivopishnya st., Moscow, 123182, Russia

Contacts: Ekaterina V. Anikanova, anikanova1801@gmail.com

Summary:

Introduction. IgG4-associated diseases are a systemic immune-dependent pathology characterized by diffuse or focal infiltration of affected tissues by lymphocytes and plasma cells expressing IgG4, followed by the development of phlebitis and fibrosclerosis in the affected tissues. In extremely rare cases, an IgG4-associated disease affects the ureter that mimics its malignant tumor, which presents a diagnostic challenge. We present a rare case of IgG4-associated disease which was misdiagnosed as ureter tumor.

Clinical observation. Patient P. Sixty four years old patient admitted for left lower back pain and weight loss by (4 kg for the last 2 months). There were a stenosing tumor at the border of middle and lower parts of left ureter, left-side hydronephrosis and retroperitoneal lymphadenopathy on computed tomography. Uretelial cancer was suspected and nephroureterectomy with lymphadenectomy was done. Pathomorphological study revealed fibrosis, periflebitis with narrowing of veins and venules, diffuse inflammatory infiltration by lymphocytes, plasma cells and eosinophils in the ureter wall. There were no tumor growth there. Immunohistochemical staining revealed the presence of IgG4-positive plasma cells in the altered ureter wall. There was also an increased IgG4 level up to 1,49 g/L in the patient's serum.

Conclusion. An IgG4-associated disease of the ureter was diagnosed at the pathological study of removed kidney and ureter. It is necessary to take into account the possibility of IgG4-associated disease in patients with ureteral neoplasms. It makes possible to do a proper diagnose and avoid unjustified surgery.

Key words: IgG4-associated diseases, ureter, pseudotumor inflammation, urothelial cancer.

For citation: Anikanova E.V., Yagudaev D.M., Firsov K.A., Levendyuk O.A., Samoilova S.I., Gens G.P., Lischuk S. V. IgG4-associated ureteral disease. *Experimental and Clinical Urology*, 2021;14(4):56-62; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-56-62>

ВВЕДЕНИЕ

IgG4-ассоциированная болезнь (IgG4-АБ) представляет собой системную иммунозависимую патологию, характеризующуюся диффузной или очаговой инфильтрацией пораженных тканей лимфоцитами и плазматическими клетками, экспрессирующими IgG4 в отсутствие нейтрофилов (может присутствовать умеренное количество эозинофилов), с последующим развитием флебита и фибросклероза в пораженных тканях, а также таким лабораторным признаком, как повышение содержания IgG4 в сыворотке крови [1-4].

В 2003 году группой японских исследователей IgG4-ассоциированная болезнь была выделена в качестве самостоятельного заболевания, охватывающего большое разнообразие клинических и морфологических проявлений, которые ранее рассматривались как отдельные заболевания [5]. Современные представления об IgG4-АБ подразумевают системность поражения, IgG4-ассоциацию и общность морфологических проявлений, таких, как лимфоплазмозитарная инфильтрация и фиброз.

В 2011 году впервые были предложены диагностические критерии и трехуровневая классификация IgG4-АБ [6]. В качестве ключевых критериев принято считать: 1) клиническую картину локального или множественного поражения, характеризующегося опухолеподобной воспалительной инфильтрацией очагового или диффузного характера; 2) увеличение сывороточной концентрации IgG4 более 1,35 г/л; 3) гистологическую картину, включающую лимфоплазмозитарную инфильтрацию с фиброзом и облитерирующим флебитом, инфильтрацию IgG4-позитивными клетками (более 10 клеток в поле зрения при увеличении $\times 400$ и соотношение IgG4/ IgG-плазмозитов, превышающее 40%). При этом для установления «достоверного» диагноза IgG4-АБ необходимо сочетание клинических критериев с результатами лабораторного и гистологического исследований. Наличие клинических и гистологических критериев позволяет говорить о «вероятном» IgG4-ассоциированном заболевании, а сочетание клинического и лабораторного критериев – о «возможном» IgG4-ассоциированном заболевании. В 2012 году была предложена первая международная номенклатура данного заболевания [7].

IgG4-АБ встречаются в различных органах. На сегодняшний день описаны IgG4-АБ поджелудочной железы, желчевыводящих путей, печени, желудка, клет-

чатки забрюшинного пространства, молочных, слезных и слюнных желез, предстательной железы и щитовидной железы, кожи [8].

В мочевыводящих путях IgG4-АБ встречаются редко и чаще описаны в почках и мочевом пузыре [9], в то время как случаи поражения мочеточника представлены единичными наблюдениями [10]. В связи с тем, что IgG4-ассоциированное заболевание только недавно было классифицировано в качестве самостоятельного, поражения мочеточников, демонстрирующие типичные клинико-морфологические особенности, в прошлом определяли термином «воспалительная псевдоопухоль» или «идиопатический сегментарный уретерит». Первое описание такого поражения было опубликовано N.K. Bissada и соавт. в 1978 году [11], и с тех пор в литературе было описано 18 аналогичных наблюдений [12].

Клинические проявления IgG4-АБ неспецифичны, что определяет трудности дифференциальной диагностики, в том числе с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями и опухолями, а также увеличивает срок от первых клинических проявлений до постановки диагноза до 2 лет [13]. И если врачи других специальностей, к примеру, терапевты и хирурги, в клинической практике сталкиваются с IgG4-АБ, то в урологической практике эта нозология встречается крайне редко.

Диагностика IgG4-АБ мочеточника на дооперационном этапе бывает затруднена, поскольку рентгенологические методы исследования описывают наличие новообразования в органе, иногда сопровождаемого регионарной лимфоаденопатией [14]. Нередко это приводит к ошибочной трактовке результатов в пользу злокачественного новообразования и влечет за собой выбор неправильной лечебной тактики в отношении таких пациентов [15].

В настоящей статье мы приводим клиническое наблюдение IgG4-АБ мочеточника, которое было принято за уротелиальную карциному, что предопределило выполнение оперативного вмешательства у пациента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический случай

Больной П., 64 года, поступил в онкологическое (урологическое) отделение ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» с жалобами на боль в левой поясничной области ■

в течение 2 месяцев, снижение массы тела на 4 кг за последние 2 месяца. За месяц до поступления при обследовании по поводу данных жалоб в урологическом отделении районной клинической больницы по данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии органов брюшной полости от 09.12.2020 года на границе средней и нижней трети левого мочеточника выявлены опухоль, протяженностью до

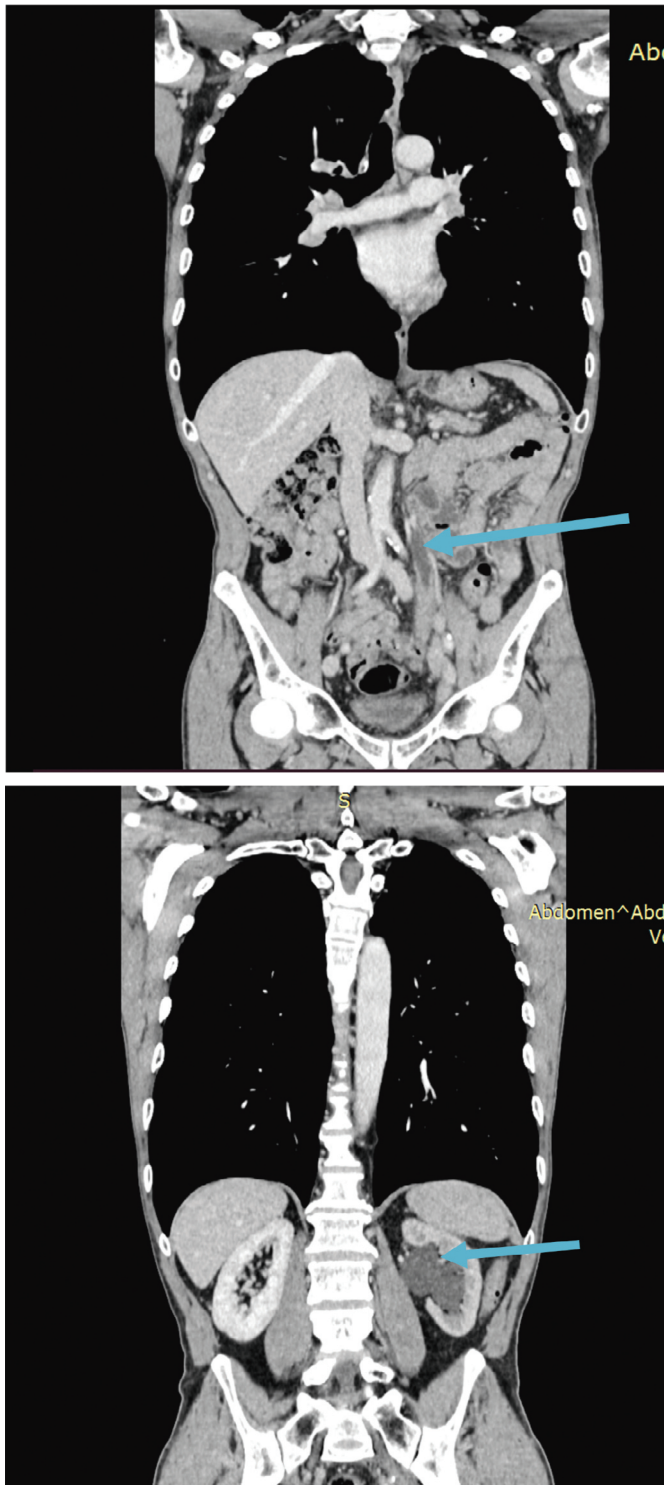


Рис. 1а. Протяженная опухоль в средней и нижней трети левого мочеточника (указано стрелкой); б – расширение полостной системы левой почки (указано стрелкой)

Fig. 1a. Extended tumor in the middle and lower part of the left ureter (indicated by the arrow); b – pyelocalycectasy of the left kidney (indicated by the arrow)

70 мм, стенозирующая его просвет, с развитием уретеропиелокаликоектазии слева (чашечки 6 мм, лоханка 28 мм, мочеточник до 9 мм), а также увеличенные до 10-13 мм лимфатические узлы в левой подвздошной области. Пациенту была выполнена уретероскопия. Из протокола исследования: тубус уретероскопа проведен до границы нижней и средней трети левого мочеточника, где отмечено непреодолимое для инструмента сужение просвета мочеточника ввиду разрастания белесоватой ткани, покрытой фибрином. Выполнена биопсия описанной ткани. При морфологическом исследовании в представленных биоптатах было обнаружено хроническое слабоактивное воспаление без признаков опухолевого роста. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенного подвздошного лимфатического узла слева. При цитологическом исследовании пунктата найдены зрелые лимфоциты. С целью ликвидации гидронефроза больному было выполнено стентирование левого мочеточника. Однако через 2 недели после удаления стент-катетера вновь возникло нарушение уродинамики слева. Заподозрена злокачественная опухоль мочеточника, в связи с чем, больному была рекомендована консультация онкоуролога для определения дальнейшей лечебной тактики.

В онкологическом (урологическом) отделении ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», проведено комплексное обследование. При компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза от 14.01.2021 года на границе средней и нижней третей левого мочеточника выявлена циркулярная гиперваскулярная опухоль, стенозирующая его просвет, протяженностью 111 мм, (ранее – до 70 мм), распространяющаяся в стенку мочеточника до 8 мм с развитием гидронефроза слева (мочеточник в верхней трети расширен до 18 мм (ранее – 9 мм), лоханка левой почки 27 мм). Имело место нарушение концентрационной и выделительной функции левой почки. Наружные подвздошные лимфатические узлы слева увеличены до 18 мм в диаметре, левые запирательные – до 13 мм (рис. 1а, б).

Пациенту повторно выполнена уретероскопия. Из протокола исследования: на границе нижнего и среднего отделов левого мочеточника имеется циркулярное сужение мочеточника до 2/3 его просвета за счет разрастания белесоватой ткани, покрытой фибрином. Тубус инструмента был проведен выше сужения, где определялась дилатация мочеточника. Протяженность сужения составила около 100 мм. Выполнена биопсия измененного участка мочеточника. При микроскопическом исследовании найдены мелкие фрагменты стенки мочеточника с искусственными изменениями, частично покрытые уротелием, представленные фиброзной тканью с полнокровными сосудами и диффузно-очаговой лимфоплазмозитарной инфильтрацией с примесью гистиоцитов и эози-

нофилов. Достоверных признаков роста опухоли в пределах исследованного материала не было найдено (рис. 2).

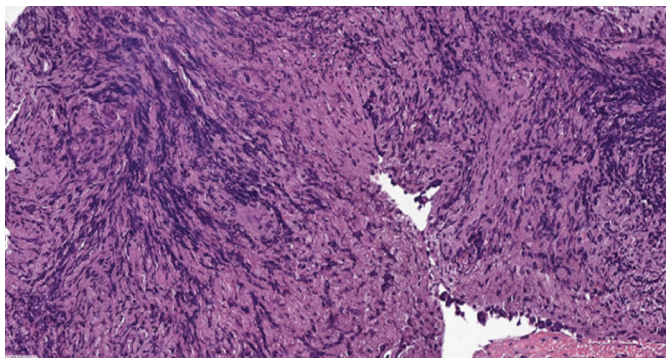


Рис. 2. Микропрепарат. Фрагмент стенки мочеточника с участком сохраненного уротелия и подлежащей фиброзной ткани с полнокровными сосудами и диффузно-очаговой лимфоплазматической инфильтрацией с примесью гистиоцитов и эозинофилов (окрашивание гематоксилином и эозином, x200)

Fig. 2. Histological sample. Ureteral wall with preserved urothelium and underlying fibrous tissue with full-blooded vessels and diffuse focal lymphoplasmocytic infiltration with histiocytes and eosinophils (hematoxylin and eosin staining, x200)

Клинические и рентгенологические данные не позволяли исключить у пациента злокачественное новообразование мочеточника. По решению онкологического консилиума больному 21.01.2021 года выполнена лапароскопическая нефруретерэктомия слева с регионарной лимфодиссекцией. Из протокола операции: после установки рабочих троакаров и наложения пневмоперитонеума выполнена мобилизация левой почки с мочеточником до мочевого пузыря. На границе средней и нижней трети мочеточника определялось опухолевое образование белесоватого цвета, протяженностью до 100 мм, каменной плотности при инструментальной пальпации (рис. 3). На этом уровне мочеточник был интимно спаян с окружающими тканями. В левой подвздошной области были визуализированы увеличенные лимфатические узлы (рис. 4). На рисунке 5 представлен макропрепарат удаленной левой почки и левого мочеточника с опухолью и резецированным устьем левого мочеточника. Макропрепарат был представлен удаленной левой почкой

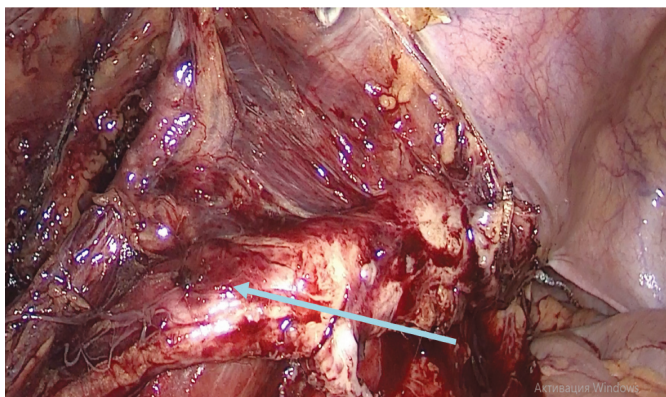


Рис. 3. Опухолевое образование на границе средней и нижней трети левого мочеточника (указано стрелкой)

Fig. 3. A tumor on the border of the middle and lower part of the left ureter (indicated by an arrow)

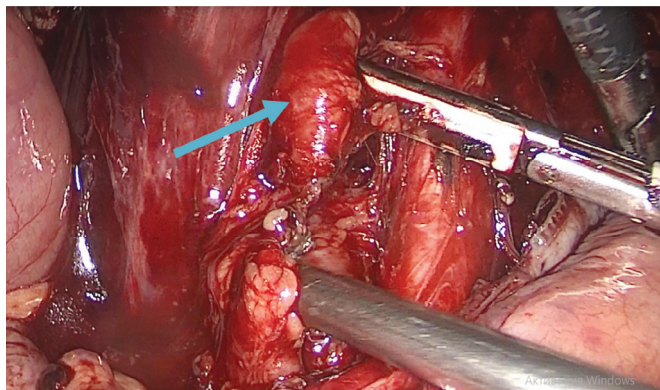


Рис. 4. Увеличенные лимфатические узлы в левой подвздошной области (указано стрелкой)

Fig. 4. Enlarged lymph nodes in the left iliac area (indicated by an arrow)

размерами 100x40x45 мм. Капсула снималась с трудом. На разрезах чашечно-лоханочная система была расширена, заполнена геморрагическим полупрозрачным содержимым, слизистая оболочка ее была гладкой, розовато-синюшного цвета. Границы коркового и мозгового слоя были выражены нечетко. Длина левого мочеточника составляла 210 мм. В средней и нижней

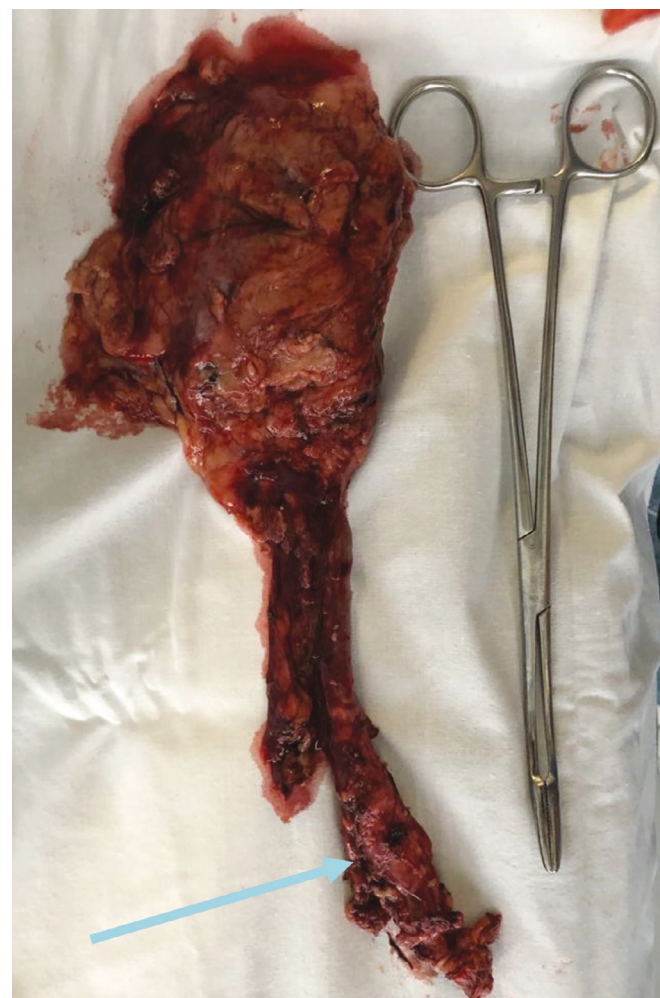


Рис. 5. Макропрепарат: удаленная левая почка с мочеточником и резецированным устьем мочевого пузыря (опухоль мочеточника указана стрелкой).

Fig. 5. Macroscopically: removed left kidney with ureter and resected mouth of the bladder (ureteral tumor is indicated by an arrow)

трети мочеточника определялось сужение его просвета на протяжении 110 мм и утолщение стенки до 10 мм. Стенка мочеточника на этом уровне была представлена белесовато-серой плотной тканью. Расстояние от места сужения до дистального края резекции составляло 30 мм, от ворот почки – 90 мм. Диаметр удаленных лимфатических узлов варьировал от 6 мм до 18 мм (рис. 6 а, б).

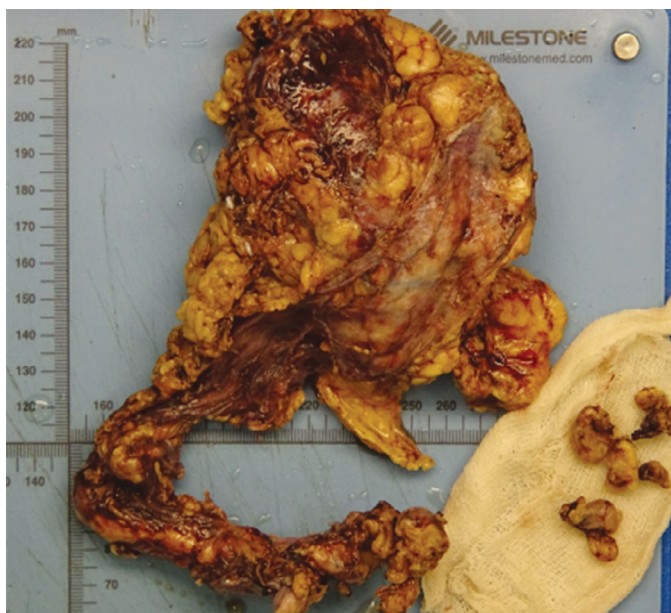
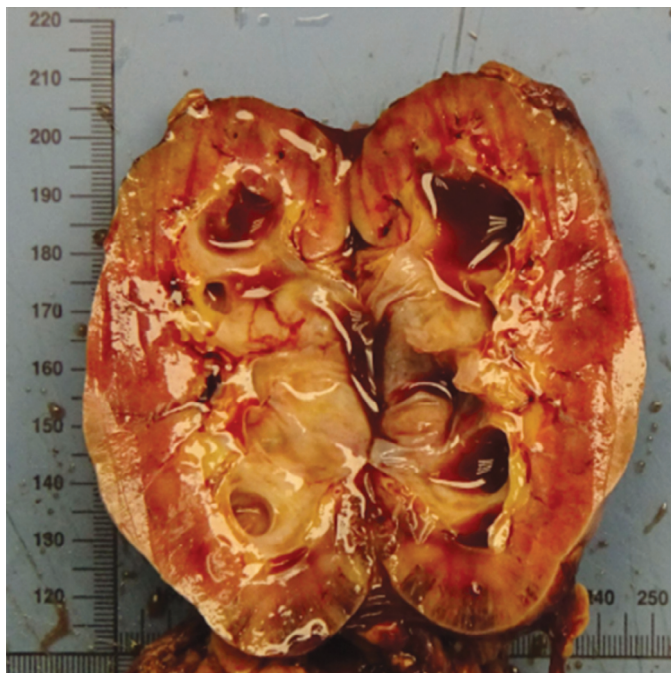


Рис. 6 (а,б). На разрезе макропрепарат удаленной левой почки и мочеточника с лимфатическими узлами.

Fig. 6 (a, b). Left kidney and left ureter dissected with lymph nodes.

При микроскопическом исследовании стенка мочеточника была опухолевидно утолщена за счет обширного муарового (сториформного) фиброза (рис. 7), с умерено выраженной диффузной лимфо-плазмноклеточной инфильтрацией с примесью эозино-

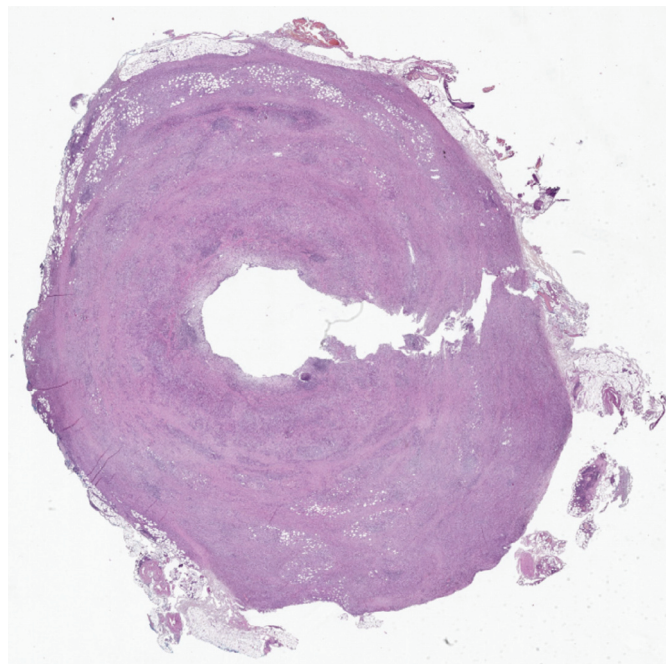


Рис. 7. Срез мочеточника на уровне его опухолевого изменения; утолщение стенки мочеточника (окрашивание гематоксилином и эозином, x400)

Fig. 7. Ureteral section at the tumor level; the ureter wall is thickening (hematoxylin end eosin staining, x400)

филов (рис. 8). Мышечная стенка была разволокнена, мышечные волокна гипертрофированы. Слизистая оболочка была покрыта уротелием обычного гистологического строения без признаков атипии (рис. 9). Отмечалось увеличенное количество сосудов венозного типа как с воспалительной инфильтрацией стенок без облитерации просвета вен, так и с участками полной облитерации их просвета (необлитерирующий и облитерирующий флебит). Воспалительный инфильтрат и фиброз распространялся на адвентицию мочеточника и прилежащую жировую клетчатку.

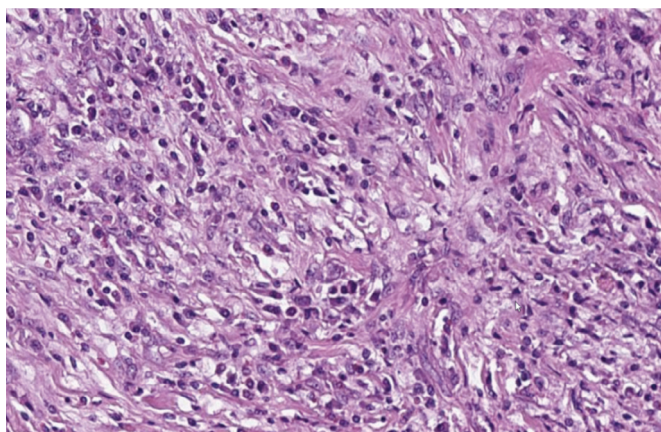


Рис. 8. Стенка мочеточника с умерено выраженной диффузной инфильтрацией лимфоцитами, плазмоцитами и эозинофилами (окрашивание гематоксилином и эозином, x400).

Fig. 8. Wall of the ureter with diffuse infiltration by lymphocytes, plasmocytes and eosinophils (hematoxylin end eosin staining, x400)

Ткань удаленной почки имела типичную архитектуру с умерено выраженной лимфо-плазмноклеточной интерстициальной инфильтрацией, умеренным

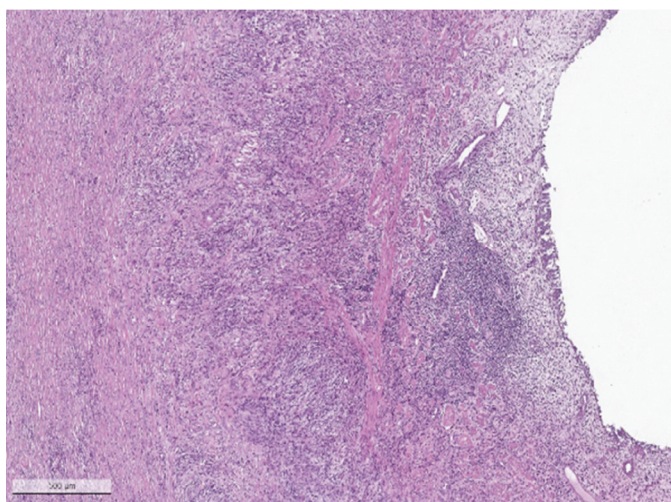


Рис. 9. Стенка мочеточника со слизистой оболочкой типичного строения (окрашивание гематоксилином и эозином, x100)

Fig. 9. Wall of the ureter with a typical mucous (hematoxylin end eosin staining, x100)

интерстициальным фиброзом и склерозом отдельных клубочков. Просвет почечных канальцев был расширен с дистрофическими изменениями канальцевого эпителия.

В ткани лимфатических узлов отмечался легкий фиброз с плазматизацией интерфолликулярных пространств и синусов (рис. 10). Таким образом, морфологические изменения более всего соответствовали опухолеподобному фибровоспалительному поражению мочеточника, хроническому интерстициальному нефриту, синусовому гистиоцитозу лимфатических узлов.

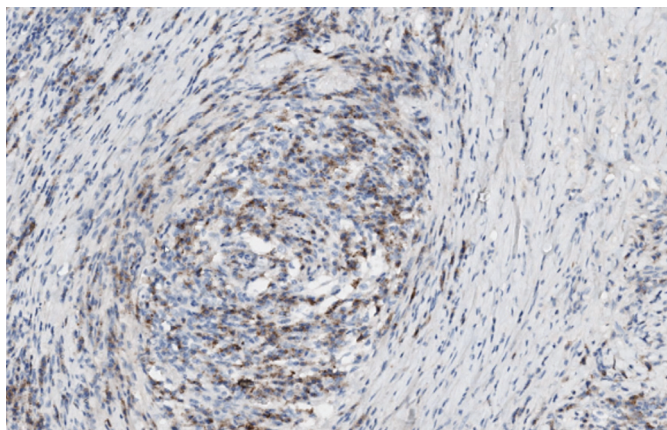


Рис. 10. Перифлебит. Реакция с антителами к CD138 позитивная в цитоплазме плазматических клеток. x200

Fig. 10. Periphlebitis. There is a positive reaction with antibodies to CD138 in the cytoplasm of plasma cells. x200

Для дифференциальной диагностики IgG4-ассоциированного заболевания было выполнено иммуногистохимическое исследование (ИГХ-исследование) с антителами к CD138, ALK, Карра, Lambda и IgG4. В иммуногистохимических препаратах, в инфильтрате было выявлено нормальное соотношение Карра/Lambda, отсутствовала экспрессия ALK. При окрашивании с антителами к CD138 в инфильтрате подтверждалась примесь плазматических клеток (рис. 10), большая

часть из которых имела IgG4-позитивное окрашивание (рис. 11). Соотношение CD138+/IgG4+ составило более 80%. Отмечалось более 200 IgG4-позитивных плазматических клеток в поле зрения при увеличении микроскопа x400.

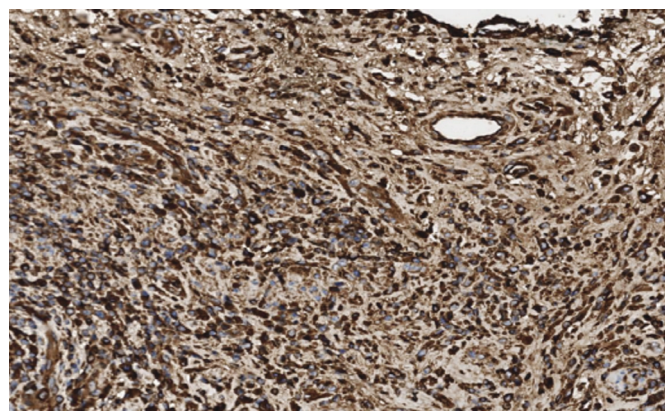


Рис. 11. Наличие позитивного окрашивания с антителами к IgG4 в опухолевом инфильтрате. x400

Fig. 11. There is a positive staining with IgG 4 antibodies in the tumor. x400

Морфологические и иммуногистохимические изменения соответствовали IgG4-ассоциированному уретериту (так называемому сегментарному уретериту) и IgG4-связанному интерстициальному нефриту. Злокачественного опухолевого роста в исследованном материале выявлено не было.

После получения результатов морфологического и ИГХ-исследования пациенту был определен уровень сывороточной концентрации IgG4, который составил 1,49 г/л (норма: 0,01-1,35 г/л).

Таким образом, на основании клинических, морфологических и лабораторных данных нами был установлен диагноз IgG4-ассоциированного заболевания левого мочеточника. В настоящее время за пациентом продолжается динамическое наблюдение совместно с ревматологами. Признаков рецидива заболевания не зарегистрировано.

ВЫВОДЫ

Нами представлено редкое клиническое наблюдение IgG4-ассоциированного заболевания мочеточника. Этот случай подчеркивает важность того, что в практической работе урологам необходимо учитывать возможность наличия данной патологии в при дифференциальной диагностике новообразований мочеточника, поскольку IgG4-АБ встречаются в различных органах и очень часто имитируют злокачественные новообразования. В подобных неоднозначных клинических ситуациях мы считаем необходимым включить в алгоритм диагностики определение сывороточной концентрации уровня IgG4. Правильное и своевременное распознавание IgG4-АБ мочеточника позволит излечить пациента консервативно с помощью препаратов глюкокортикостероидного ряда и избежать агрессивного хирургического лечения. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: a clinical perspective. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(Suppl 3):123-31. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez667>.
- Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol* 2019;1:e55-65. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30017-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30017-7)
- Зыкова А.С., Новиков П.И., Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Моисеев С.В. IgG4-ассоциированное заболевание: что изменилось к 2020 году. *Клиническая фармакология и терапия* 2020; 29(3):4-13 [Zykova A, Novikov P, Brovko M, Akulkina L.A., Moiseev S.V. IgG4-related disease: the state of art. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology Therapy* 2020; 29(3):4-13 (In Russian)]. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-3-4-13>.
- Казанцева И.А., Лищук С.В. Новая системная патология – IgG4-связанная склерозирующая болезнь. *Клиническая и экспериментальная морфология* 2013;2:12-17 [Kazanceva I.A., Lishchuk S.V. A new systemic pathology is IgG4-related sclerosing disease. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Morfologiya = Clinical and Experimental Morphology* 2013;2:12-17 (In Russian)].
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38(10):982-4. <https://doi.org/10.1007/s00535-003-1175-y>.
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012;22(1):1-14. <https://doi.org/10.1007/s10165-011-0508-6>.
- Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JKC, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64(10):3061-7. <https://doi.org/10.1002/art.34593>.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al (2012) Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25(9):1181-1192. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.72>.
- Kawano M, Saeki T. IgG4-related kidney disease an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24(2):193-201. <https://doi.org/10.1097/MNH.000000000000102>.
- Morando A, D'Ambrosio G, Catanzaro F, La Rosa S, Sessa F. IgG4-related disease of the ureter: report of two cases and review of the literature. *Virchows Arch* 2013;462(6):673-678. <https://doi.org/10.1007/s00428-013-1421-5>.
- Bissada NK, Finkbeiner AE. (1978) Idiopathic segmental ureteritis. *Urology* 1978;12(1):64-6; [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(78\)90370-9](https://doi.org/10.1016/0090-4295(78)90370-9).
- Tripp BM, Huttner I, Chu F, Taguchi Y. Idiopathic segmental ureteritis: clinicopathological definition. *Can J Urol* 1997;4(2):381-385.
- Wallace ZS, Zhang Y, Perugini CA, Naden R, Choi HK, Stone JH. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019;78(3):406-12. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214603>.
- Nomura H, Kinjyo T, Oida T, Yoneda S, Takezawa K, Tei N, et al. IgG4-related idiopathic segmental ureteritis which was difficult to distinguish from ureteral cancer: a case report. *Hinyokika Kyo*. 2013;59(3):167-70.
- Hosokawa C, Tsubakimoto M, Inoue Y, Goto T, Senju M, Yoshimura R. Radiologic features of inflammatory pseudotumor of the ureter. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(2):W202-5 <https://doi.org/10.2214/AJR.05.0578>.

Сведения об авторах:

Аниканова Е.В. – к.м.н., врач-онколог (уролог), ЧУЗ ЦКБ «РЖД – Медицина», онкологическое (урологическое) отделение; ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации Москва, Россия; anikanova1801@gmail.com AutorID 856575

Ягудаев Д.М. – д.м.н., руководитель онкологического (урологического) отделения ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», профессор кафедры эндоскопической урологии, ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов» Москва, Россия; AutorID 777222

Фирсов К.А. – к.м.н., врач-онколог (уролог), ЧУЗ ЦКБ «РЖД – Медицина», отделение онкологии (урологии); Москва, Россия; Leneror@yandex.ru, AutorID 866660

Левендюк О.А. – к.м.н., заведующий лабораторией иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия; levendyuk@mail.ru

Самойлова С.И. – к.м.н., руководитель Централизованного патологоанатомического Центра ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Первое Московское государственное медицинское университета имени И.М. Сеченова», Москва, Россия; sv_samoilova75@mail.ru. AutorID 705453

Генс Г.П. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, gelena974@gmail.com, AutorID 731350

Лищук С.В. – к.м.н., врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; Москва, Россия; slishuk@fmbcfmba.ru; РИНЦ Autor ID 970949

Вклад авторов:

Аниканова Е.В. – концепция статьи, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста, 30%
 Ягудаев Д.М. – концепция статьи, курирование всех этапов исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, 20%
 Фирсов К.А. – анализ полученных данных, написание текста рукописи, 10%
 Левендюк О.А. – гистологическое и иммуногистохимическое исследование, анализ полученных данных, написание текста, 20%
 Самойлова С.И. – гистологическое и иммуногистохимическое исследование, анализ полученных данных, 5%
 Генс Г.П. – критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, 5%
 Лищук С.В. – гистологическое и иммуногистохимическое исследование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 16.08.21

Результаты рецензирования: 20.09.21

Исправления получены: 20.10.21

Принята к публикации: 11.11.21

Information about authors:

Anikanova E.V. – PhD, oncurologist, Department of Oncology (urology), Central clinical hospital «Russian Railways-Medicine»; Department of Oncology and Radiology A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; anikanova1801@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8524-129X>

Yagudaev D.M. – Dr. Sc., Head of the Department of Oncology (urology), Central clinical hospital «Russian Railways-Medicine», Professor of Department of Endoscopic Urology of The Peoples' Friendship University of Russia, y.d.m.21@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>

Firsov K.A. – PhD, oncurologist, Department of Oncology (urology), Central clinical hospital «Russian Railways-Medicine»; Leneror@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4626-1295>

Levenduk O.A. – PhD, Head of the laboratory of immunohistochemical and molecular genetic research methods of Centralized pathological Central clinical hospital «Russian Railways-Medicine», Moscow, Russia; levendyuk@mail.ru

Samoilova S.I. – PhD, Head of the Centralized pathological Central clinical hospital «Russian Railways-Medicine», Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; sv_samoilova75@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>

Guens G.P. – Dr. Sc., Professor, Head of the of Oncology and Radiology A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, gelena974@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8708-2712>

Lishchuk S.V. – pathologist, head of pathology Department, research SSC center named of A.I. Burnazyan of FMBA of Russia, PhD Med; Moscow, Russia; slishuk@fmbcfmba.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0372-5886>

Authors' contributions:

Anikanova E.V. – research planning, collection and processing of data, analysis of the received data, article writing, 30%
 Yagudaev D.M. – research planning, supervision of all processes of the research, critical review with the introduction of valuable intellectual content, 20%
 Firsov K.A. – analysis of the received data, article writing, 10%
 Levenduk O.A. – histological and immunohistochemical examination, analysis of the received data, article writing, 20%
 Samoilova S.I. – histological and immunohistochemical examination, analysis of the received data, 5%
 Guens G.P. – critical review with the introduction of valuable intellectual content, 5%
 Lishchuk S.V. – histological and immunohistochemical examination, critical review with the introduction of valuable intellectual content, 10%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 16.08.21

Peer review: 20.09.21

Corrections received: 20.10.21

Accepted for publication: 11.11.21

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-63-66>

Первый опыт клинического применения многоразового фиброволоконного уретерореноскопа «SemiFlex Scope»

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

К.А. Ширанов¹, Н.А. Григорьев², И.А. Абоян¹

¹ МБУЗ КДЦ «Здоровье»; д. 70/3, Доломановский пер., г. Ростов-на-Дону, 344011, Россия

² АО «Европейский медицинский центр», клиника урологии; д. 35, ул. Щепкина, Москва, 129090, Россия

Контакт: Ширанов Кирилл Александрович, urologgg@mail.ru

Аннотация:

Введение. Ретроградная интратренальная хирургия (РИРХ) активно внедряется в алгоритмы лечения пациентов с камнями верхних мочевыводящих путей. Согласно клиническим рекомендациям Российского Общества Урологов, РИРХ является методом первой и второй линии при камнях почки размером до 2 см, в зависимости от локализации. Основным ограничением к внедрению данного метода в клиническую практику остается высокая стоимость оборудования и расходных материалов. Целью нашего исследования было оценить новый многоразовый фиброволоконный уретерореноскоп «SemiFlex Scope».

Материалы и методы. С января 2021 г. проводится проспективное двуцентровое исследование. На данный момент оценены результаты лечения 32 пациентов с единичным камнем почки. Операции выполнялись двумя хирургами с использованием одного гибкого уретерореноскопа «SemiFlex Scope». Оценивались такие параметры, как общее время операции, число введений инструмента через кожу, время работы в нижних чашечках и общее время введения дополнительных инструментов в рабочий канал. Кроме того, хирурги оценивали качество визуализации по 5-балльной шкале (в качестве референтного стандарта выбран цифровой многоразовый уретероскоп).

Результаты. Средний размер камней составил $13 \pm 4,07$ мм (8-19). У 23 пациента были камни нижнего полюса, у 9 больных – камни лоханки. Общее время работы составило 24 часа 53 минуты, число проведенных инструмента через кожу – 117 раз, время работы в чашечках нижнего полюса – 7 часов 34 минуты (применялась тактика перемещения камня в более удобные отделы чашечно-лоханочной системы). Общее время введения дополнительных инструментов в рабочий канал (лазерное волокно, корзинки) – 23 часа 2 минуты. Качество визуализации оценено обоими хирургами на 4 балла без уменьшения показателя за исследуемый период. Максимальное отклонение вверх уменьшилось с 270° до 258° , а максимальное отклонение вниз – с 270° до 252° (субъективно качество сгибания эндоскопа не ухудшилось). За период исследования не наблюдалось технических поломок и неисправностей.

Заключение. На основании предварительных результатов оценки нового многоразового фиброволоконного уретерореноскопа «SemiFlex Scope» можно сделать вывод о его высокой износоустойчивости, высоком качестве визуализации, хорошей эргономике и технических показателях.

Ключевые слова: ретроградная интратренальная хирургия; гибкая эндоскопия; многоразовый уретерореноскоп.

Для цитирования: Ширанов К.А., Григорьев Н.А., Абоян И.А. Первый опыт клинического применения многоразового фиброволоконного уретерореноскопа «SemiFlex Scope». Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(4):63-66; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-63-66>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-63-66>

The first clinical experience of the reusable fiber-optic ureterorenoscope «SemiFlex Scope»

CLINICAL RESEARCH

К.А. Shiranov¹, N.A. Grigoriev², I.A. Aboyan¹

¹ «Health» medical center; 70/3, Dolomanovsky Lane, Rostov-on-Don, 344011, Russia

² European Medical Center, Urology Clinic; 35, Shchepkina str., Moscow, 129090, Russia

Contacts: Kirill A. Shiranov, urologgg@mail.ru

Summary:

Introduction. Retrograde intrarenal surgery (RIRS) increasingly used for upper urinary tract stones removal. According to the Russian society of urologists guidelines RIRS considered as a first- and second-line option for kidney stones up to 2 cm. The main limitation for its widespread adoption in routine practice are high cost of equipment and consumables. The aim of our study was to evaluate a new reusable fiber-optic ureterorenoscope «SemiFlex Scope».

Materials and methods. This prospective two-center study has been conducted since January 2021. We evaluated the outcomes of single kidney stone removal using a flexible ureterorenoscope «SemiFlex Scope» in 32 patients by two surgeons. The total operation time, number of tool insertion, operating time in the lower calyces and the total time of additional tools insertion in the working channel were evaluated. In addition, surgeons evaluated the quality of imaging on a 5-point scale (a digital reusable ureteroscope was chosen as a reference standard).

Results. The average stone's size was 13 ± 4.07 mm (8-19). In 23 cases stones located in the lower calyx, 9 patients had pelvis stones. The total working time was 24 hours 53 minutes. The number of tool insertion through the working channel was 117 times. The working time in the lower calyces was 7 hours 34 minutes. The total time for the insertion of additional tools (laser fiber, baskets) in the working channel was 23 hours and 2 minutes. The quality of visualization was assessed by both surgeons as 4 points without its decreasing during the study period. The maximum upward deviation decreased from 270° to 258° , and the maximum downward deviation decreased from 270° to 252° (subjectively, the quality of bending of the endoscope did not deteriorate). There were no technical breakdowns and malfunctions during the study.

Conclusion. Our preliminary results confirmed high visualization quality, excellent strength and ergonomics of the new reusable fiber-optic ureterorenoscope «SemiFlex Scope».

Key words: retrograde intrarenal surgery; flexible endoscopy; reusable ureterorenoscope.

For citation: Shiranov K.A., Grigoriev N.A., Aboyan I.A. The first experience of clinical application of reusable fiber-optic ureterorenoscope «SemiFlex Scope». *Experimental and Clinical Urology*, 2021;14(4):63-66; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-63-66>

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) остается одной из наиболее актуальных проблем современной урологии. В 2005 году в Российской Федерации среди взрослого населения было зарегистрировано 646532 случая МКБ, что составило 5,3% от всех болезней мочеполовой системы, а в 2016 году – 866742 случаев или 5,7%, соответственно [1].

Пациенты с МКБ составляют 30-40% всего контингента урологических стационаров [2]. Рост заболеваемости МКБ приводит к увеличению расходов на лечение, а также непрямым затратам вследствие потери трудоспособности у части пациентов. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2021 г. и клиническим рекомендациям Российского общества урологов 2020 г., ретроградная интратанальная хирургия (РИРХ) является методом первой и второй линии при камнях почки размером до 2 см, в зависимости от локализации [3, 4].

Несмотря на то, что гибкая эндоскопия активно внедряется в алгоритмы лечения пациентов с камнями верхних мочевыводящих путей в качестве альтернативы перкутанной операции и дистанционной ударно-волновой литотрипсии, основным ограничением остается высокая стоимость оборудования и расходных материалов. Большинство современных гибких уретероскопов позволяют выполнить около 15-20 операций до ремонта [5].

В 2020 г. в России зарегистрирован новый многоцветный фиброволоконный уретероскоп «SemiFlex Score». Согласно предварительным данным, этот эндоскоп позволяет провести до 100 оперативных вмешательств до ремонта.

Целью нашего исследования было изучить применение многоцветного фиброволоконного уретероскопа

«SemiFlex Score» в клинической практике и оценить его эргономичность и качество визуализации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 2021 г. проводится проспективное двухцентровое исследование. На момент публикации оценены результаты лечения 32 пациентов с единичным камнем почки. Операции выполнялись двумя хирургами с использованием одного гибкого фиброволоконного уретероскопа «SemiFlex Score», производства компании «Maxiflex» (США).

Нами оценивались такие параметры, как общее время операции, число введений инструмента через кожу (лазерное волокна и экстрактор камней), время работы в нижних чашечках и общее время введения дополнительных инструментов в рабочий канал.

Кроме того, хирурги оценивали качество визуализации и эргономику по 5-балльной шкале (в качестве референтного стандарта выбран цифровой многоцветный уретероскоп «Karl Storz Flex Xc»).

Учитывая отсутствие контрольной группы, пациенты из обоих центров объединены в одну когорту. Для анализа применялся статистический пакет Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены основные характеристики пациентов. Средний размер камней колебался от 8 до 20 мм. У большинства пациентов были камни нижнего полюса (71,9%).

В таблице 2 описаны интраоперационные показатели работы с гибким уретероскопом. Общее время работы составило 24 часа 53 минуты, число проведенных

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Table 1. Patients' features

Показатель / Features		Значение / Values
Возраст, лет / age, years		49 (24-79)
Пол / sex	Мужчины / male, n (%)	18 (56,3)
	Женщины / female, n (%)	14 (43,7)
Плотность / stone's density, HU		984
Размер камня, (мм) / stone's size, (mm)		13±4,07 (8-20)
Локализация / stone's location	Лоханка / renal pelvis, n (%)	9 (28,1)
	Нижний полюс (чашечка) / lower pole (calyces), n (%)	23 (71,9)
Установка мочеточникового кожуха / ureteral sheath placement, n (%)		13 (40,6)
Стент до операции / J-J stent before surgery, n (%)		25 (78,1)

Таблица 2. Интраоперационные показатели работы с гибким уретероскопом

Table 2. Flexible ureteroscope's performances

Показатель / Features	Значение / Values
Общее время работы Total working time	24 часа 53 минут 24 h 53 min
Число проведенных инструментов через кожу Number of tool insertion through the sheath	117 раз 117 times
Время работы в чашечках нижнего полюса Working time in lower calyces	7 часов 34 минуты 7 h 34 min
Общее время введения дополнительных инструментов в рабочий канал Total additional tools working time in the working channel	23 часа 2 минуты 23 h 2 min

инструмента через кожу – 117 раз, время работы в чашечках нижнего полюса – 7 часа 34 минуты (применялась тактика перемещения камня в более удобные отделы чашечно-лоханочной системы). Общее время введения дополнительных инструментов в рабочем канале (лазерное волокно, корзинки) – 23 час 2 минуты.

Качество визуализации оценено обоими хирургами на 4 балла без уменьшения показателя за исследуемый период.

Максимальное отклонение вверх уменьшилось с 270° до 258°, а максимальное отклонение вниз – с 270° до 252° (субъективно качество сгибания эндоскопа не ухудшилось).

За период исследования не наблюдалось технических поломок и неисправностей.

В отношении эргономики фиброволоконный уретероскоп также оценен на 4 балла, в связи с необходимостью подключения внешней камеры и источника света, что не требуется при использовании гибких многоцветных цифровых уретероскопов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из проблем гибкой уретероскопии остается ее высокая стоимость. Хотя в различных странах и клиниках расходы могут отличаться, при использовании многоцветных гибких уретероскопов следует учитывать базовую стоимость оборудования, а также стоимость обслуживания и ремонта.

В 2000 г. J. S. Afane и соавт. показали, что фиброволоконный уретероскоп небольшого размера (<9 Ch) требует ремонта после 6-15 операций [6]. Это отражает высокую хрупкость данных эндоскопов. Авторы одноцентрового исследования описали различные способы увеличения длительности работы гибких уретероскопов, включая установку мочеточникового кожуха, перемещение камней из нижнего полюса в верхний, а также применение гибких лазерных волокон небольшого размера.

Когда появились гибкие видеоуретероскопы, считалось, что они должны быть более надежны из-за отсутствия хрупких оптоволоконных световодов. Однако в проспективном исследовании показано одинаковое количество операций до поломки цифровых и фиброволоконных уретероскопов [7].

При сравнении гибких фиброволоконных и видеоуретероскопов следует учитывать различные факторы, включая качество изображения, размер, маневренность, износостойчивость и стоимость. Хотя гибкие видеоуретероскопы имеют ряд очевидных преимуществ, у них также есть свои недостатки. Во время лазерной литотрипсии цифровое изображение может искажаться из-за волн, вырабатываемых вследствие фотоакустического эффекта гольмиевого

лазера. Это проявляется в виде линий и артефактов изображения на экране монитора [8].

Современное поколение гибких видеоуретероскопов имеет больший диаметр основания, что может ограничить доступ через плотный лоханочно-мочеточниковый сегмент или узкую шейку чашечки.

В исследовании по «Olympus URF-V» примерно в 10% случаев не удалось подвести уретероскоп к камню, но, когда хирург переходил на фиброволоконный эндоскоп меньшего размера, он мог подойти к камню во всех случаях [9].

В лабораторном исследовании показано преимущество фиброволоконных уретероскопов по сгибанию дистального конца перед видеоуретероскопами с медианой различия 21° за исключением цифрового уретероскопа «Flex-Xc» [8].

Многоцветные гибкие фиброволоконные уретероскопы нового поколения созданы для безопасной, эффективной и доступной РИРХ. Следует описать некоторые преимущества используемого фиброволоконного уретероскопа «SemiFlex Score». Прежде всего, неотъемлемой характеристикой любого гибкого уретероскопа является качество изображения. В различных исследованиях показано, что цифровые уретероскопы превосходят фиброволоконные по качеству изображения. Несмотря на сопоставимую эффективность РИРХ при использовании фиброволоконных и цифровых уретероскопов, время операции выше при использовании фиброволоконного уретероскопа на 25% [10].

При работе с уретероскопом «SemiFlex Score» обращает на себя внимание отсутствие фасетчатости, которое обеспечивается благодаря высокому разрешению изображения (до 10000 пикселей), что является уникальным для фиброволоконных эндоскопов, хотя несколько уступает качеству цифрового многоцветного эндоскопа (как следствие, оценка обоими хирургами по качеству визуализации в 4 балла). Благодаря прочному рабочему элементу обеспечивается соотношение вращения рукоятки и дистального конца 1:1. Это способствует более тщательной навигации и высокой маневренности инструмента в чашечно-лоханочной системе почки. Дистальный конец эндоскопа отклоняется в двух направлениях на 270°, что позволяет получить доступ ко всем сегментам почки, а вторичное сгибание на 20° обеспечивает наиболее точный угол для облегчения доступа к нижнему полюсу почки. Размер дистального конца 7,8 Ch позволяет получить минимально травматичный доступ к почке, давая максимальный комфорт и снижая риск отсутствия доступа в верхние мочевыводящие пути. Следует отметить, что многоцветный фиброволоконный уретероскоп «SemiFlex Score» совместим с любыми дополнительными эндоскопическим оборудованием, включая световоды и видеокамеры. ■

Следует отметить ряд ограничений нашего исследования. Во-первых, несмотря на проспективный характер, проводился отбор пациентов, наиболее подходящих для РИРХ. В большинстве случаев применялась техника релокации камня нижнего полюса для ограничения времени работы фиброскопа в положении с отклоненным рабочим концом. Кроме того, нами не проводилось прямого сравнения времени операции и эффективности с другими гибкими уретероскопами, хотя согласно вышеуказанным данным, эффективность должна быть сопоставимой. Большинство пациентов были предстентированы, что позволило установить кожух при необходимости и снизить риск поломки эндоскопа. Также следует отметить, что средний размер камня не превышал 1 см. Все операции выполнялись двумя хирургами с опытом РИРХ

более 100 случаев. Тем не менее, по нашему мнению, данные ограничения не являются критическими при оценке износоустойчивости, поскольку основные поломки инструмента в опытных руках больше связаны со стерилизацией, т.е. количеством операций, а не их сложностью или техническими ошибками хирурга [11].

ВЫВОДЫ

На основании предварительных результатов оценки нового многоцветного фиброволоконного уретероскопа «SemiFlex Score» можно сделать вывод о его высокой износоустойчивости, высоком качестве визуализации, хорошей эргономике и технических показателях. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просьянников М.Ю., Голованов С.А., Казаченко А.В. и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы) *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):4-14. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Prosyannikov M.Yu., Golovanov S.A., Kazachenko A.V., etc. Incidence of urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016) *Experimental and clinical urology = Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2018;(4):4-14 (In Russian)].
2. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Гусейнов М.А., Андронов А.С., Дутов С.В., Винниченко В.А. и др. Первоначальный опыт клинического применения тулиевой контактной литотрипсии в трансуретральном доступе в лечении мочекаменной болезни. *Урология* 2018;(1):112-120. [Martov A.G., Ergakov D.V., Huseynov M.A., Andronov A.S., Dutov S.V., Vinnichenko V.A., etc. Initial experience of clinical application of tulium contact lithotripsy in transurethral access in the treatment of urolithiasis. *Urology = Urologiya* 2018;(1):112-120 (In Russian)] <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.1.112-120>.
3. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.
4. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. М.: Российское общество урологов, 2020: 61 с. [Urolithiasis. Clinical recommendations. Moscow: Russian society of urologists, 2020: 61 p. (In Russian)].
5. Kramolowsky E, McDowell Z, Moore B, Booth B, Wood N. Cost analysis of flexible ureteroscope repairs: evaluation of 655 procedures in a community-based practice. *J Endourol* 2016;30(3):254-6. <https://doi.org/10.1089/end.2015.0642>.
6. Afane JS, Olweny EO, Bercowsky E, Sundaram CP, Dunn MD, Shalhav AL, et al. Flexible ureteroscopes: a single center evaluation of the durability and function of the new endoscopes smaller than 9Fr. *J Urol* 2000;164(4):1164-8.
7. Shah K, Monga M, Knudsen B. Prospective randomized trial comparing 2 flexible digital ureteroscopes: ACMI/Olympus Invisio DUR-D and Olympus URF-V. *Urology* 2015;85(6):1267-71. <http://doi.org/10.1016/j.urology.2014.12.012>.
8. Alexander B, Fishman AI, Grasso M. Ureteroscopy and laser lithotripsy: technologic advancements. *World J Urol* 2015;33(2):247-56. <http://doi.org/10.1007/s00345-014-1402-6>.
9. Dragos LB, Somani BK, Sener ET, Buttice S, Proietti S, Ploumidis A, et al. Which flexible ureteroscopes (digital vs. fiber-optic) can easily reach the difficult lower pole calices and have better end-tip deflection: in vitro study on K-Box. A PETRA evaluation. *J Endourol* 2017;31(7):630-7. <http://doi.org/10.1089/end.2017.0109>.
10. Somani BK, Al-Qahtani SM, de Medina SD, Traxer O. Outcomes of flexible ureterorenoscopy and laser fragmentation for renal stones: comparison between digital and conventional ureteroscope. *Urology* 2013;82(5):1017-9. <http://doi.org/10.1016/j.urology.2013.07.017>.
11. Traxer O, Dubosq F, Jamali K, Gattegno B, Thibault P. New-generation flexible ureterorenoscopes are more durable than previous ones. *Urology* 2006;68:276-9. <http://doi.org/10.1016/j.urology.2006.02.043>.

Сведения об авторах:

Ширанов К.А. - врач-уролог, МБУЗ КДЦ «Здоровье»; РИНЦ ID 983166

Григорьев Н.А. - профессор, руководитель урологического отделения АО «Европейский медицинский центр»; РИНЦИД 195815

Абоян И.А. - д.м.н., профессор, главный врач МБУЗ КДЦ «Здоровье»; РИНЦ ID 693098

Вклад авторов:

Ширанов К.А. - анализ данных, подготовка текста статьи, 40%
Григорьев Н.А. - анализ данных, подготовка и редактирование текста статьи, 30%
Абоян И.А. - подготовка и редактирование текста статьи, 30%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Сайнсмед» (MAXIFLEX)

Статья поступила: 24.08.21

Результаты рецензирования: 30.10.21

Исправления получены: 14.11.21

Принята к публикации: 29.11.21

Information about authors:

Shiranov K.A. - urologist at the Clinical and Diagnostic Center «Zdorovy»; <https://orcid.org/0000-0002-2752-4395>

Grigoriev N.A. - Ph.D., MD, professor, Head of the Department of Urology of European Medical Center, Urology Clinic, <https://orcid.org/0000-0001-5721-0170>

Aboyan I.A. - Ph.D., MD, professor, Chief of Clinical and Diagnostic Center «Zdorovy», <https://orcid.org/0000-0002-2798-368X>

Authors' contributions:

Shiranov K. A. - data analysis, preparing of the article, 40%
Grigoriev N. A. - data analysis, preparing of the article, 30%
Aboyan I. A. - preparing of the draft, final revision of the article, 30%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published with the financial support of SINSMED LLC (MAXIFLEX)

Received: 24.08.21

Peer review: 30.10.21

Corrections received: 14.11.21

Accepted for publication: 29.11.21



SemiFlex Scope

многообразовый
гибкий уретероскоп

550.000 рублей!

Теперь РИРХ
доступна каждому

 **SCIENCEMED**

ООО «САЙНСМЕД» - ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ДИСТРИБЬЮТОР
MAXIFLEX НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.

WWW.SC-MED.RU
+7 499 685 1531

 **MaxiFlex™**

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-68-72>

Ретроградная уретеролитотрипсия с антеградной установкой мочеточникового кожуха

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.В. Попов^{1,2}, И.Н. Орлов¹, М.М. Сулейманов¹, М.Л. Горелик¹, М.А. Перфильев¹

¹ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», д. 44, корпус 2, Чугунная ул., Санкт-Петербург, 195009, Россия

² Военно-Медицинская Академия им. С.М. Кирова, улица Академика Лебедева, лит. Ж, Санкт-Петербург, 194044, Россия

Контакт: Мурад Магомедович Сулейманов, doc.suleimanov@gmail.com

Аннотация:

Введение. Достаточно распространенной проблемой в повседневной практике уролога является ведение пациентов с крупными конкрементами мочеточника и клинически значимыми резидуальными фрагментами после перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ) по поводу крупных или коралловидных камней и дистанционной литотрипсии (ДЛТ) в составе последующей «сэндвич-терапии». Существует много разных методик лечения крупных или резидуальных конкрементов мочеточников. Нами предложена своя методика оперативного лечения в виде ретроградной уретеролитотрипсии с антеградной установкой мочеточникового кожуха.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 24 пациента, которые имели нефростомические дренажи и резидуальные или крупные конкременты мочеточника. Первым этапом через нефростомический свищ заводилась гидрофильная струна, по которой проводился мочеточниковый кожух до локализации конкремента. Затем осуществлялась ретроградная контактная лазерная уретеролитотрипсия и в результате, фрагменты конкремента «вымывались» наружу через мочеточниковый кожух минуя полостную систему почки. После завершения литотрипсии и извлечения кожуха производилось стентирование ипсилатерального мочеточника.

Результаты. Ни у одного из пациентов не было отмечено тяжелых осложнений. При этом полнота удаления камней (SFR – Stone Free Rate) была равна 100%.

Заключение. Наш опыт демонстрирует, что антеградная установка мочеточникового кожуха при ретроградной контактной лазерной уретеролитотрипсии предотвращает миграцию фрагментов конкремента при литотрипсии в полостную систему почки, а также обеспечивает хорошую визуализацию рабочего поля и отсутствует необходимость в использовании одноразовых литоэкстракторов.

Ключевые слова: ретроградная контактная уретеролитотрипсия; мочеточниковый кожух.

Для цитирования: Попов С.В., Орлов И.Н., Сулейманов М.М., Горелик М.Л., Перфильев М.А. Ретроградная уретеролитотрипсия с антеградной установкой мочеточникового кожуха. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(4):68-72; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-68-72>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-68-72>

Retrograde ureterolithotripsy with antegrade installation of the ureteral sheath

CLINICAL STUDY

S.V. Popov^{1,2}, I.N. Orlov¹, M.M. Suleymanov¹, M.L. Gorelik¹, M.A. Perfil'yev¹

¹ St. Luke Clinical Hospital, 44, Chugunmaya str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

² Military medical academy of S.M. Kirov, Akademika Lebedeva street lit G, Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

Contacts: Murad M. Suleymanov, doc.suleimanov@gmail.com

Summary:

Introduction. Frequent problem in everyday urology practice is the management of patients with large ureteral stones and clinically significant residual fragments after PCNL of large or staghorn calculi and ESWL as part of the subsequent "sandwich therapy". There are a lot of different surgical methods of treating large or residual ureteral calculi, we also decided to offer our operative technique named retrograde ureterolithotripsy with antegrade installation of the ureteral sheath.

Materials and methods. The study involved 24 patients who had nephrostomy drains and residual or migrated ureteral calculi. At the first stage, hydrophilic guidewire was inserted through the nephrostomy fistula, at second ureteral sheath was passed until calculus localisation. Then retrograde contact laser ureterolithotripsy was performed. As a result, fragments of calculus were "washed out" through the ureteral sheath bypassing the renal cavity system. After the completion of lithotripsy and removal of the ureteral sheath, ipsilateral ureter stenting was being performed.

Results. Nobody from patients had severe complications. At the same time, the SFR was equal to 100%.

Conclusion. Our experience demonstrates that antegrade ureteral sheath placement during retrograde contact laser ureterolithotripsy prevents migration of stone fragments in pelvicalyceal system and also provides excellent visualization of working field and there is no need to use disposable lithoextractors.

Key words: retrograde contact laser ureterolithotripsy; ureteral sheath.

For citation: Popov S.V., Orlov I.N., Suleymanov M.M., Gorelik M.L., Perfil'yev M.A. Retrograde ureterolithotripsy with antegrade installation of the ureteral sheath. *Experimental and Clinical Urology*, 2021;14(4):68-72; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-68-72>

ВВЕДЕНИЕ

По данным ряда популяционных исследований распространенность мочекаменной болезни (МКБ) в мире составляет от 3,5 до 9,6% [1-4]. При этом в России по данным последнего крупного статистического наблюдения, проведенного в 2005 – 2016 годах, зарегистрированная частота МКБ среди взрослого населения, значительно меньше и составляет около 0,7% [5]. По данным различных авторов до 97% конкрементов локализируются в верхних мочевых путях, в 59% случаев их обнаруживают в мочеточнике, из которых в 75% случаев камни располагаются в средней и нижней трети мочеточника, в 25% – в верхней [6, 7]. Процент экстренных госпитализаций с диагнозом почечная колика составляет 24,2% в структуре всех urgentных урологических больных [8]. Резкое развитие болевой и дизурической симптоматики в основном связано с миграцией конкремента из чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и нарушением оттока мочи. Особенно выражены данные признаки при блокировании мочеточника крупными камнями (размером 1-2 см, в том числе вколоченными). В результате нарушения оттока возникает обструктивная нефропатия, которая чревата развитием грозных осложнений, таких как вторичный пиелонефрит, острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность. Для предотвращения их возникновения пациентам показана срочная декомпрессия мочевыводящих путей, которая может осуществляться посредством их дренирования чрескожной нефростомией или установкой мочеточникового стента. Согласно клиническим рекомендациям EAU (European Association of Urology) 2021 данные методики одинаково эффективно обеспечивают декомпрессию мочевыводящих путей. В тех же рекомендациях основными хирургическими опциями в лечении камней мочеточников (в том числе резидуальных) закреплены дистанционная ударноволновая литотрипсия (ДУВЛ) и уретероскопия (УРС) [9]. Зачастую после ДУВЛ особенно крупных, коралловидных почечных камней остаются резидуальные (остаточные) фрагменты. В зависимости от их размера они могут быть как клинически не значимыми (≤ 4 мм), так и клинически значимыми (> 4 мм), что определяет успех операции и полноту удаления камней (SFR – stone free rate). Резидуальные фрагменты могут расти и/или вызывать рецидив заболевания, вторичный пиелонефрит, а в том числе вызывать мочеточниковую обструкцию [10,11]. При этом и УРС и ДУВЛ не лишены недостатков. Одним из недостатков уретеролитотрипсии является необходимость в использовании одноразовых расходных материалов (струн, корзин), недостатки ДУВЛ – высокий риск развития «каменной дорожки», неудовлетворительная эффективность при камнях высокой плотности, низкий SFR даже относительно УРС (74-90

% против 78-97% соответственно), также зачастую присутствует необходимость в нескольких сеансах ДУВЛ [12]. Комбинации вышеописанных методик на данный момент активно применяются на втором этапе оперативного лечения крупных и коралловидных камней почки в составе «сэндвич-терапии» [13]. С целью добиться высокой эффективности оперативного лечения крупных и резидуальных конкрементов верхних мочевыводящих путей мы предлагаем методику антеградной установки мочеточникового кожуха до локализации конкремента с последующим выполнением ретроградной контактной уретеролитотрипсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 24 пациента (12 мужчин и 12 женщин), все пациенты имели нефростомические дренажи, установленные для купирования острой мочеточниковой обструкции или после процедуры ПНЛТ. 14 из 24 больных поступили в экстренном порядке с диагнозом почечная колика, у 6 пациентов крупный камень (10-20 мм) локализовался в верхней трети мочеточника а у 8 – в средней трети, у 10 пациентов наблюдались крупные резидуальные клинически значимые фрагменты, при этом у 6 из 10 пациентов миграция фрагментов произошла после ПНЛТ по поводу коралловидного камня, а у 4 – после ДУВЛ в составе «сэндвич терапии».

Оперативные вмешательства выполнялись в положении Гальдакао-Вальдивиа (рис. 1).

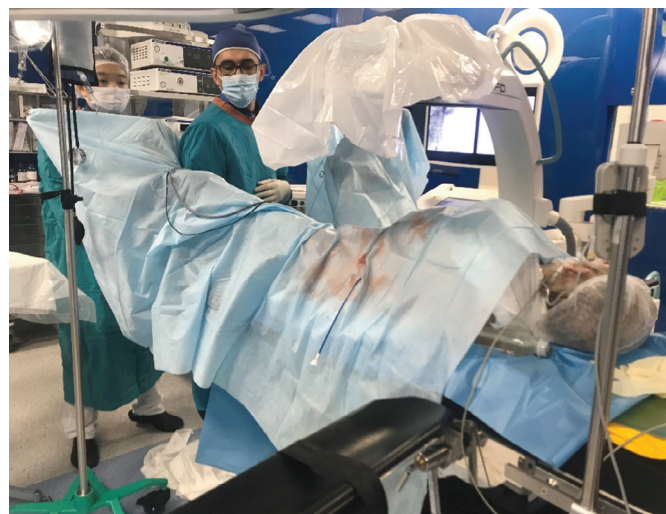


Рис. 1. Пациент перемещен в положение Гальдакао-Вальдивиа
Fig. 1. Patient is moved to the Galdacao-Valdivia position

Первым этапом антеградно через нефростомический свищ заводилась гидрофильная струна до локализации конкремента, и по ней устанавливался мочеточниковый кожух 12-14 Ch. (рис. 2).

В целях обеспечения безопасности во время всех этапов осуществлялся рентгеноскопический контроль на протяжении всего прохождения, а также

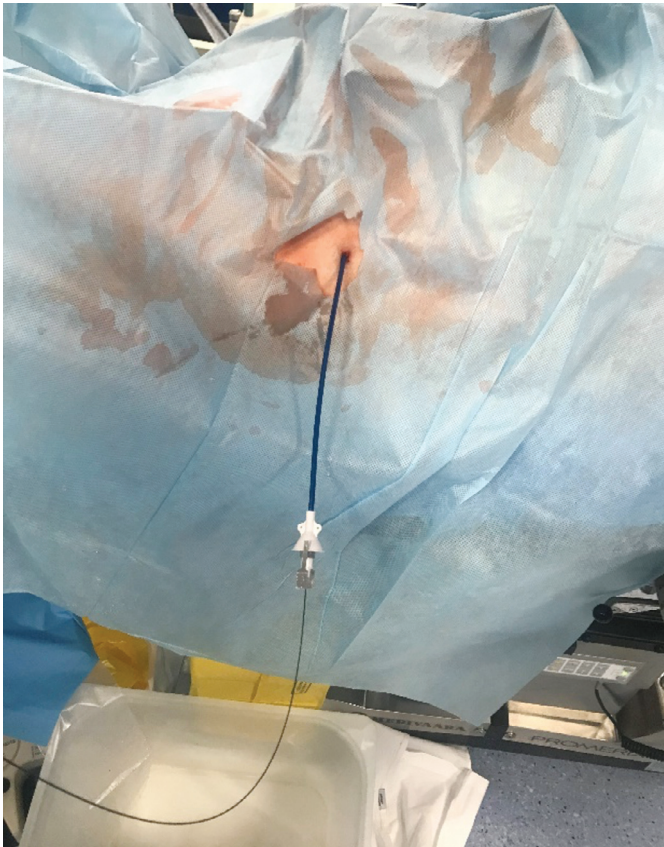


Рис. 2. Антеградная установка мочеточникового кожуха 12-14 Ch до локализации конкремента левого мочеточника

Fig. 2. Antegrade passing of the ureteral sheath 12-14 Ch until localization of the left ureteral calculus

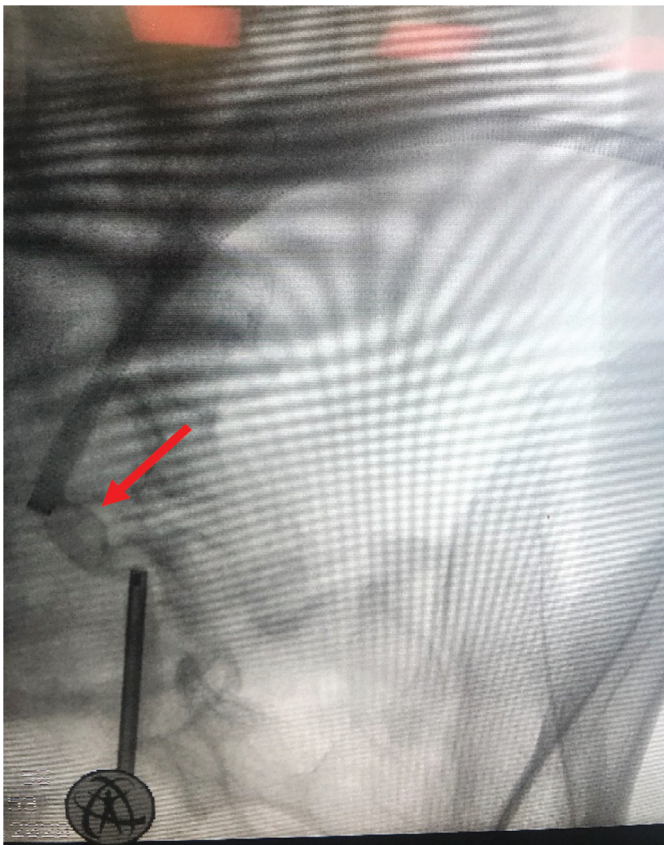


Рис. 3. Ретроградно заведен уретероскоп 8.6 Ch до конкремента верхней трети левого мочеточника. (Красной стрелкой указан камень мочеточника)

Fig.3. Ureterscope 8.6 Ch inserted retrogradely until calculus in the upper third of left ureter. (The red arrow indicates on ureteral stone)

оценивалась локализация дистального конца кожуха. Затем после антеградной установки мочеточникового кожуха осуществлялась ретроградная контактная лазерная уретеролитотрипсия, при помощи полуригидного уретероскопа 8,6 Ch с использованием тулиевой лазерной энергии аппарата Fiberlaser U2, параметры режимов «dusting» и фрагментации подбирались индивидуально (рис. 3).

На рисунке 4 видны фрагменты конкремента, которые «вымыты» через мочеточниковый кожух минуя полостную систему почки. После завершения литотрипсии и извлечения мочеточникового кожуха производилось стентирование ипсилатерального отдела мочеточника.



Рис.4. Фрагменты конкрементов

Fig.4. Stone fragments

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее время операции составляло 34 минуты (24-36), средняя длительность госпитализации была равна 2,6 (2-4) дням. В 96% случаев (23 из 24) операция прошла без осложнений и лишь у одного из 24 пациентов в послеоперационном периоде развился острый пиелонефрит (Clavien-Dindo I). Ни у одного из пациентов не было отмечено тяжелых осложнений. При этом показатель SFR был равен 100%, что свидетельствует о потенциальной возможности достижения идеального клиренса мочевыводящих путей при использовании данной методики (табл. 1). На данную методику получена приоритетная справка №2021114162 на патент.

Таблица 1. Итра- и послеоперационные показатели
Table 1. Itra- and postoperative indicators

Время операции (мин.) Operative time (min.)	Осложнения Complications	Длительность госпитализации (к.дн) ср. Lenght of hospital stay (days) med.	SFR
34 (24-36)	Острый пиелонефрит – 1 пациент (Clavien-Dindo I) Acute pyelonephritis – 1 patient (Clavien-Dindo I)	2,6 (2-4)	100%

ОБСУЖДЕНИЕ

При литотрипсии в верхних мочевых путях без кожуха, неизбежно повышается внутрилоханочное давление, при этом оно прогрессивно нарастает от дистального конца мочеточника к проксимальному от 52 до 59 см вод. ст. (от 39 до 44 мм рт.ст.), а при форсированном орошении (с целью улучшения визуализации), оно может достигать 446 см вод. ст. (328 мм рт. ст.) [14, 15]. Оптимальное (субпороговое) давление в почечной лоханке не должно превышать 40 см вод. ст. (30 мм рт. ст.). Повышение предельных значений может приводить к экстравазации мочи и таким осложнениям, как кровотечение, гематома, уринома, сепсис и послеоперационная боль. Долгосрочное влияние надпорогового внутрилоханочного давления может приводить к очаговому паренхиматозному рубцеванию [16]. Установка мочеточникового кожуха во время гибкой УРС позволяет значительно снизить давление ирригации, передаваемое в почечную лоханку, а затем на паренхиму на 57–75%, тем самым, делая возможным увеличение интраоперационного потока на 35-80% и поддержание внутрилоханочного давления в пределах субпороговых значений (15-20 мм.рт. ст) [14, 17-19]. В отличие от нефростомы, мочеточниковый кожух продвигается дистальнее пиелоуретерального сегмента, что позволяет осуществить отхождение фрагментов конкремента наружу, минуя полостную систему и таким образом, предотвратить миграцию осколков в полостную систему почки. В нашей работе мы применяли стандартный мочеточниковый кожух, но гипотетически не исключено применение мочеточникового кожуха с активной аспирацией [20].

Возможность постоянно поддерживать высокий поток и беспрепятственное вымывание осколков в условиях практически неограничивающих порог давления, позволяет устранить образование множественных пузырьков и пыли при лазерной тулевой литотрипсии, что, в свою очередь, обеспечивает качественную визуализацию. В нашей методике не оценивалось лоханочное давление, но существовали достоверные косвенные признаки его значительного снижения, позволяющие предположить, что оно возможно даже меньше, чем при установке нефростомы сходного диаметра. Непрерывное и свободное отхождение фрагментов, также позволяет отказаться от использования одноразовых литоэкстракторов, что может положительно повлиять на экономическую составляющую и сократить время оперативного вмешательства.

ВЫВОДЫ

Наш опыт демонстрирует, что антеградная установка мочеточникового кожуха при ретроградной контактной лазерной уретеролитотрипсии предотвращает поступление ирригационной жидкости в ЧЛС, а также обеспечивает безупречную визуализацию рабочего пространства и превосходный клиренс мочевых путей за счет оптимизации процесса орошения. Помимо этого, свободное и самостоятельное отхождение фрагментов конкрементов снижает стоимость и продолжительность операции ввиду ненужности литоэкстракторов. Для дальнейшей оценки эффективности данной методики над имеющимися в настоящий момент стандартными техниками требуются более многочисленные и рандомизированные исследования. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Curhan G. Epidemiology of Stone Disease. *Urol Clin North Am* 2007;34(3): 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2007.04.003>
2. Lieske JC, Pena de la Vega LS, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibson CL, Ho KL, et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int* 2006;69(4):760-764. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000150>
3. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* 2010;2(2-3): e86–e96.
4. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62:160-165. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.052>
5. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просьянников М.Ю., Голованов С.А., Казаченко А.В., и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы). *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):4-14. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Prosyannikov M.Yu., Golovanov S.A., Kazachenko A.V., et al. Urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016). *Experimental and Clinical Urology* 2018;(4):4-14. (In Russian)]
6. Kovačević-Prstojević J. Magistarski rad. Sarajevo: Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu; 2014. Broj vantjelesnih razbijanja kamenaca u odnosu na veličinu kamenca, njegovu lokalizaciju u urinarnom traktu, te morfološku struk-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- turu kamenca. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Magistarski+rad&author=J+Kovačević-Prstojević&publication_year=2014& (Дата обращения 18 июля 2021).
7. Marshall LS, Tanagho EA, McAninch JW. Urinary Stone Disease. In: Tanagho EA, editor. *Smith's General Urology*. 16th edition. San Francisco: Lange Medical Book; 2004. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Smith%27s+General+Urology&author=LS+Marshall&author=EA+Tanagho&author=JW+McAninch&publication_year=2004& (Дата обращения 18 июля 2021).
8. Talreja S, Banerjee I, Teli R, Agarwal N, Vyas N, Priyadarshi S, et al. A spectrum of urological emergency reported at a tertiary care teaching hospital: an experience. *J Clin Diagn Res* 2015;9(11):PC12-PC15. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/15793.6821>
9. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021; p 16
10. Osman MM, Alfano Y, Kamp S, Haecker A, Alken P, Michel MS, et al. 5-year-follow-up of patients with clinically insignificant residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy. *Eur Urol* 2005; 47: 860–864. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.01.005>
11. Khaitan A, Gupta NP, Hemal AK, Dogra PN, Seth A, Aron M. ESWL, clinically insignificant residual stones: Reality or myth? *Urology* 2002; 59: 20–24. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01494-7](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01494-7)
12. Ordon M, Andonian S, Blew B, Schuler T, Chew B, Pace KT. CUA Guideline: Management of ureteral calculi. *Can Urol Assoc J* 2015;9(11-12):E837-51. <https://doi.org/10.5489/auaj.34833483>
13. Diri A, Diri B. Management of staghorn renal stones. *Ren Fail* 2018;40(1):357-362.

- <https://doi.org/10.1080/0886022X.2018.1459306>
14. Rehman J, Monga M, Landman J, Lee DI, Felfela T, Conradie MC, et al. Characterization of intrapelvic pressure during ureteropyeloscopy with ureteral access sheaths. *Urology* 2003; 61: 713–8 [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)02440-8](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02440-8)
15. Jung H, Ostrher PJS. Intraluminal pressure profiles during flexible ureterorenoscopy. *Springerplus* 2015; 4: 374 <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1114-4>
16. Schwalb DM, Eshghi M, Davidian M, Franco I. Morphological and physiological changes in the urinary tract associated with ureteral dilation and ureteropyeloscopy: an experimental study. *J Urol* 1993;149: 1576–85 [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)36456-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36456-x)
17. Auge BK, Pietrow PK, Lallas CD, Raj GV, Santa-Cruz RW, Preminger GM. Ureteral access sheath provides protection against elevated renal pressures during routine flexible ureteroscopic stone manipulation. *J Endourol* 2004; 18: 33–6 <https://doi.org/10.1089/089277904322836631>
18. Loftus C, Byrne M, Monga M. High pressure endoscopic irrigation: impact on renal histology. *Int Braz J Urol* 2021;47(2):350-356. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538>.
19. Lopes AC Neto, Dall'Aqua V, Carrera RV, Molina WR, Glina S. Intra-renal pressure and temperature during ureteroscopy: Does it matter? *Int Braz J Urol* 2021;47(2):436-442. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538>.
20. Tapiero S, Ghamarian P, Clayman R. A technique to flush out stone fragments through a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery. *J Endourol Case Rep* 2019;5(4):161-163. <https://doi.org/10.1089/cren.2019.0059>.

Сведения об авторах:

Попов С.В. – д.м.н., главный врач СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия; doc.popov@gmail.com; РИНЦ AuthorID 211507

Орлов И.Н. – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», ассистент кафедры урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова; doc.orlov@gmail.com; РИНЦ AuthorID 105712

Сулейманов М.М. – к.м.н., врач-уролог городского центра эндоурологии и новых технологий, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Санкт-Петербург, Россия; doc.suleimanov@gmail.com; РИНЦ AuthorID 1110625

Горелик М. Л. – врач-ординатор СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», Санкт-Петербурге; mr.maksim.gorelik@mail.ru; РИНЦ AuthorID 1050777

Перфильев М.А. – врач-ординатор СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», Санкт-Петербурге, Россия; perfilevmark@outlook.com

Вклад авторов:

Попов С.В. – разработка дизайна исследования, 20%
 Орлов И.Н. – определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес, 20%
 Сулейманов М.М. – написание текста статьи, 20%
 Горелик М. Л. – подведение итогов исследования, 20%
 Перфильев М.А. – подведение итогов исследования, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 06.09.21

Результаты рецензирования: 01.11.21

Исправления получены: 10.11.21

Принята к публикации: 29.11.21

Information about authors:

Popov S.V. – Dr. Sc., head physician, Saint Luke clinical hospital, state budgetary health institution of Saint-Petersburg, Russia, Saint-Petersburg; doc.popov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>

Orlov I.N. – PhD, vice-chief of Saint Luke clinical hospital, state budgetary health institution of Saint-Petersburg; doc.orlov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>

Suleymanov M.M. – PhD, urologist at the «St. Luke's Clinical Hospital»; Saint-Petersburg, Russia; doc.suleimanov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4617-9611>

Gorelik M.L. – resident-urologist, Saint Luke clinical hospital, state budgetary health institution of Saint-Petersburg, Russia, Saint-Petersburg; mr.maksim.gorelik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0118-9194>

Perfilev M.A. – resident-urologist, Saint Luke clinical hospital, state budgetary health institution of Saint-Petersburg, Russia, Saint-Petersburg; perfilevmark@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0002-3723-8157>

Authors' contributions:

Popov S.V. – developing the research design, 20%
 Orlov I.N. – identification of aspects of the highest scientific and practical interest, 20%
 Suleymanov M.M. – article writing, 20%
 Gorelik M.L. – research summary, 20%
 Perfilev M.A. – research summary, 20%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 06.09.21

Peer review: 01.11.21

Corrections received: 10.11.21

Accepted for publication: 29.11.21

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-73-78>

Стереотип потребления липидов больными мочекаменной болезнью

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Ю. Просянников¹, О.В. Константинова¹, А.Д. Каприн², О.И. Аполихин¹, А.В. Сивков¹, Д.А. Войтко¹, Н.В. Анохин¹, С.А. Голованов¹, И.А. Шадеркин³, Г.А. Бобырев⁴

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, стр. 1, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-й Боткинский пр-д, Москва, 125284, Россия

³ Институт цифровой медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; (Сеченовский университет); д. 1, стр. 2, Абрикосовский пер., Москва, 119435, России

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; д.20, стр.1, Десятская ул., Москва, 1127473, Россия

Контакт: Михаил Юрьевич Просянников, prosyannikov@gmail.com

Аннотация:

Введение. Различные формы мочекаменной болезни связаны с рядом нарушений и заболеваний, в патогенезе которых обмен липидов играет существенную роль.

Цель. Определение стереотипа потребления жиров, насыщенных жирных кислот и холестерина пациентами с кальциевым и не кальциевым уролитиазом.

Материалы и методы. У 111 пациентов с уролитиазом оценен стереотип питания при помощи электронного опросника. В исследование включены данные по потреблению жиров, насыщенных кислот (НЖК) и холестерина из расчета их суточного потребления каждым пациентом. Сформировано 2 группы: группа 1 – пациенты с кальциевыми камнями (n=81), группа 2 – пациенты с не кальциевыми камнями (n=30). Согласно нормам потребления нутриентов, каждая группа была разделена на 3 подгруппы: «ниже нормы», «норма» и «выше нормы». Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft, USA) с использованием методов параметрической статистики. Результаты статистического анализа считали значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты. Установлено, что в 29,6 (18,5-40,9)% случаях пациенты с кальциевым уролитиазом и в 25,8 (5,9-45,7)% наблюдений с не кальциевым уролитиазом потребляют увеличенное количество жиров ($p=0,55$). Больные с кальциевыми и не кальциевыми камнями потребляют выше нормы насыщенные жирные кислоты в 69,1 (58,3-79,9)% и 70,0 (52,6-87,4)% соответственно ($p=0,89$) и холестерин – в 64,2 (53,6-74,8)% и 60,0 (41,3-78,7)% соответственно ($p=0,54$). Установлено, что в 7,4 (0-15,8)% случаях пациенты с кальциевым уролитиазом и 3,2% наблюдений с не кальциевым уролитиазом потребляют недостаточное количество жиров ($p=0,18$). Больные с кальциевыми и не кальциевыми камнями потребляют насыщенные жирные кислоты ниже нормы в 6,2 (0-13,5)% и 3,3% соответственно ($p=0,34$), а холестерин в 28,4 (17,8-39,0)% и 3,0 (11-49,9)% соответственно ($p=0,80$).

Заключение. Больные мочекаменной болезнью, независимо от химического состава камней (кальциевые, не кальциевые) употребляют в повышенном количестве жиры, насыщенные жирные кислоты и холестерин в 29,6%, 69,1% и 64,2% случаев соответственно. Недостаток в потреблении жиров, насыщенных жирных кислот и холестерина испытывают 7,4%, 6,2% и 28,4% пациентов соответственно. Средние значения как повышенных, так и недостаточных уровней потребления указанных нутриентов не различаются у больных кальциевым и не кальциевым уролитиазом.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, липидный профиль, холестерин, жиры, насыщенные жирные кислоты.

Для цитирования: Просянников М.Ю., Константинова О.В., Войтко Д.А., Анохин Н.В., Голованов С.А., Шадеркин И.А. Стереотип потребления липидов больными мочекаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(4):73-78; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-73-78>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-73-78>

The stereotype of lipid consumption by patients with urolithiasis

CLINICAL STUDY

M. Yu. Prosyannikov¹, O. V. Konstantinova¹, A. D. Kaprin², O. I. Apolikhin¹, A. V. Sivkov¹, D. A. Voytko¹, N. V. Anokhin¹, S. A. Golovanov¹, I. A. Shaderkin³, G. A. Bobyrev⁴

¹ N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Build 4, 3-rd Park. St, 51, Moscow 105424, Russia

² National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation., d. 3, 2-nd Botkinskiy pr., Moscow, 125284, Russia

³ Institute of Digital Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 1, bldg. 2, Abrikosovskiy per., Moscow, 119435, Russia

⁴ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, d/ 20, Delegatskaiy str., Moscow, 112473, Russia

Contacts: Mikhail Yu. Prosyannikov, prosyannikov@gmail.com

Summary:

Introduction. Various forms of urolithiasis are associated with a number of disorders and diseases in the pathogenesis of which lipid metabolism plays a significant role.

Objective. To determine the stereotype of consumption of fats, saturated fatty acids and cholesterol by patients with calcium and non-calcium urolithiasis.

Materials and methods. In 111 patients with urolithiasis, the stereotype of nutrition was assessed using an electronic questionnaire. The study included data on the consumption of fats, saturated acids (NLC) and cholesterol based on their daily intake by each patient. 2 groups were formed: group 1 – patients with calcium stones (n=81), group 2 – patients with non-calcium stones (n=30). According to the norms of nutrient consumption, each group divided into 3 subgroups: «below the norm», «norm» and «above the norm». Statistical analysis performed using the Statistica 12.0 program (StatSoft, USA) using parametric statistics methods. The results of the statistical analysis were considered significant at the level of $p < 0.05$.

Results. It was found that in 29.6 (18.5–40.9)% of cases, patients with calcium urolithiasis and in 25.8 (5.9–45.7)% of cases with non-calcium urolithiasis consume an increased amount of fat ($p=0.55$). Patients with calcium and non-calcium stones consume saturated fatty acids above the norm in 69.1 (58.3–79.9)% and 70.0 (52.6–87.4)%, respectively ($p=0.89$) and cholesterol in 64.2 (53.6–74.8)% and 60.0 (41.3–78.7)%, respectively ($p=0.54$). It was found that in 7.4 (0–15.8)% of cases, patients with calcium urolithiasis and 3.2% of cases with non-calcium urolithiasis consume insufficient amounts of fat ($p=0.18$). Patients with calcium and non-calcium stones consume saturated fatty acids below the norm in 6.2 (0–13.5)% and 3.3%, respectively ($p=0.34$), and cholesterol in 28.4 (17.8–39.0)% and 3.0 (11–49.9)%, respectively ($p=0.80$).

Conclusion. Patients with urolithiasis, regardless of the chemical composition of stones (calcium, non-calcium), consume an increased amount of fats, saturated fatty acids and cholesterol in 29.6 (18.5–40.9)%, 69.1 (58.3–79.9)% and 64.2 (53.6–74.8)% of cases, respectively. The lack of consumption of fats, saturated fatty acids and cholesterol is experienced 7.4 (0–15.8)%, 6.2 (0–13.5)% and 28.4 (17.8–39.0)% of patients, respectively. The average values of both elevated and insufficient levels of consumption of these nutrients do not differ in patients with calcium and non-calcium urolithiasis.

Key words: urolithiasis, lipid profile, cholesterol, fats, saturated fatty acids.

For citation: Prosyannikov M.Yu., Konstantinova O.V., Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Voytko D.A., Anokhin N.V., Golovanov S.A., Shaderkin I.A., Bobyrev G.A. The stereotype of lipid consumption in patients with urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology*, 2021;14(4):73-78; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-73-78>

ВВЕДЕНИЕ

Жировой обмен играет важную роль в жизнедеятельности организма. Жиры относятся к веществам, обладающим гидрофобностью и предназначены, преимущественно, для депонирования энергии, теплоизоляции и механической защиты. Они в основном представлены триацилглицеролами, наряду с которыми важная роль в обмене веществ принадлежит фосфолипидам, формирующим бислойную структуру мембран, и стероидам (холестеролу и его производным), участвующим в регуляции энергетического, водно-электролитного, водно-солевого обменов и половых функций.

Несмотря на столь важную роль липидов в организме, их чрезмерное потребление лежит в основе развития ожирения, которое провоцирует целый ряд хронических неинфекционных заболеваний: нарушение мозгового и коронарного кровоснабжения, сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертонию и др. [1]. В основе ожирения лежит дисбаланс между поглощением и затратами энергии в организме, проявляющийся увеличением жировой ткани в области молочных желез, бедер и живота. Однако для развития ожирения требуется не только повышенное потребление пищи, но и наличие предрасполагающих факторов: малоподвижный образ жизни, недосыпание, стресс, прием гормональных и психотропных препаратов, наличие хронических эндокринных заболеваний (гипогонадизм, гипотиреоз, инсулинома), генетическая предрасположенность, проявляющаяся в повышенной активности ферментов липогенеза и/или сниженной активности ферментов липолиза [2]. Ожирение в настоящее время рассматривается как хроническое обменное заболевание, возникающее в любом возрасте, проявляющееся избыточным увеличением массы тела, преимущественно за счет чрезмерного накопления жировой ткани, сопровождающееся увеличением случаев общей заболеваемости и смертности населения [3]. В последнее время ожирение считают одним из важнейших факторов развития мочекаменной болезни (МКБ). Доказана прямая корреляционная зависимость между заболеваемостью уролитиазом и степенью избыточного веса. Отмечено, что частота уролитиаза у мужчин и женщин с ИМТ больше 25 кг/м² выше, чем у лиц с нормальным весом, в 1,7 и в 2,2 раза соответственно [4]. Выявлено, что у лиц, страдающих ожирением и имеющих индекс массы тела (ИМТ) выше 33,1 кг/м², значительно выше риск развития мочекаменных камней, повышена вероятность формирования струвитных камней, при менее частой склонности к формированию кальций-фосфатных камней [5]. Установлено, что абдоминальное ожирение при кальциевом уролитиазе приводит к повышению сывороточной концентрации мочевой кислоты у пациентов женского пола и к повышению почечной суточной экскреции мочевой кислоты, общего кальция и неорганических фосфатов у пациентов мужского пола [6].

Как правило, у пациентов, страдающих ожирением, диагностируют сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания, которые проявляются гипергликемией, гипертриглицеридемией, снижением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови и эссенциальной артериальной гипертензией [7]. Как известно, совокупность данных функциональных нарушений принято называть метаболическим синдромом (МС), распространенность которого составляет от 14 до 39% [8]. Метаболический синдром, а также каждый из его компонентов, может провоцировать развитие и усугублять течение мочекаменной болезни [9].

Таким образом, изучение стереотипа потребления жиров, насыщенных жирных кислот и холестерина пациентами с МКБ имеет значение для определения групп риска по повышенному уровню потребления липидов и холестерина среди больных уролитиазом и выработки адекватной тактики их консервативного лечения.

Целью настоящего исследования явилось определение стереотипа потребления жиров, насыщенных жирных кислот и холестерина пациентами с кальциевым и не кальциевым уролитиазом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2016 года в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в рамках обследования пациентов с МКБ, проходящих амбулаторное и стационарное лечение, проводится определение стереотипа питания при помощи электронной анкеты [10]. В настоящее исследование включены 111 больных с диагнозом «мочекаменная болезнь», разделенных на 2 группы:

- группа 1 – пациенты с кальциевыми камнями (n=81);
- группа 2 – пациенты с не кальциевыми камнями (n=30).

В группу 1 включены пациенты с камнями мочевыделительной системы, химический состав которых на более чем 50% состоял из кальция оксалата (n=52) или кальция фосфата (n=29). Гендерный состав группы включал 53 женщины и 28 мужчин.

В группу 2 были включены пациенты, химический состав камней которых состоял на более чем 50% из мочевой кислоты (n=22), либо урата аммония или струвита (n=8). Гендерный состав группы включал 18 женщин и 12 мужчин.

Потребление жиров, насыщенных жирных кислот и холестерина оценивали при помощи анкеты стереотипа питания из расчета их суточного потребления каждым пациентом [10]. В исследование включали только те продукты, которые пациент употреблял более 1 раза в месяц.

Согласно нормативам потребления изучаемых нутриентов, каждая из исследуемых групп была разделена на

3 подгруппы: «ниже нормы», «норма», «выше нормы». В первую подгруппу вошли пациенты с уровнем потребления изучаемых нутриентов ниже нормального, во вторую – с нормальным уровнем и в третью – с повышенным уровнем потребления.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft, USA) с использованием методов параметрической статистики: метода углового преобразования Фишера, критерия Хи-квадрат и t-критерия Стьюдента. Все результаты статистического анализа считали значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень потребления жиров, согласно нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения, установленным в Российской Федерации, составляет 60-154 г/сут. [11].

Установлено, что в 63 (51,2-74,8)% ($p=0,05$) случаях, пациенты с кальциевым уролитиазом потребляют жиры в пределах нормы. Нарушение в потреблении нутриента в данной группе выявляется в 37 (26,5-47,5)% ($p=0,05$) случаев, при этом наиболее частым нарушением является избыточное потребление ($p < 0,00001$), 71 (55,4-86,6)% пациентов с не кальциевыми камнями потребляют жиры в пределах нормальных значений, а 29 (13,4-44,6)% с нарушениями, при этом преимущественно за счет избыточного потребления ($p < 0,00001$).

Сравнительная оценка групп с кальциевыми и не кальциевыми камнями по частотам употребления различных уровней жиров не обнаружила различий (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная оценка частоты различных уровней потребления жиров пациентами с МКБ с кальциевыми и не кальциевыми камнями

Table 1. Comparative assessment of the frequencies of different levels of fat consumption in urolithiasis patients with calcium and non-calcium stones

Показатель потребления жиров Fat consumption rate	Количество больных, % (min-max) / Number of patients, % (min-max)		p
	с кальциевыми камнями / calcium stones	с не кальциевыми камнями / non-calcium stones	
Ниже нормы Below normal	7,4 (0-15,8)	3,3	0,18
Норма Norm	63,0 (51,2-74,8)	71,0 (55,4-86,6)	0,22
Выше нормы Above normal	29,6 (18,5-40,9)	25,8 (5,9- 45,7)	0,55

Таблица 2. Сравнительная оценка уровня потребления жиров пациентами с МКБ с кальциевыми и не кальциевыми камнями

Table 2. Comparative assessment of the level of fat consumption in urolithiasis patients with calcium and non-calcium stones

Показатель потребления жиров Fat consumption rate	Уровень потребления жиров, г/сут. / The level of fat intake, g / day		p
	кальциевые камни / calcium stones	не кальциевые камни / non-calcium stones	
Ниже нормы Below normal	38,0±2,1	38,0	1,0
Норма Norm	109,7±4,3	107,2±5,6	0,78
Выше нормы Above normal	234,9±22,9	233,9±6,8	0,96

Таблица 3. Сравнительная оценка частот различных уровней потребления насыщенных жирных кислот пациентами с МКБ с кальциевыми и не кальциевыми камнями

Table 3. Comparative evaluation of the frequencies of different levels of consumption of saturated filled fatty acids in urolithiasis patients with calcium and non-calcium stones

Показатель потребления НЖК Filled fatty acids consumption rate	Количество больных, % (min-max) / Number of patients, % (min-max)		p
	с кальциевыми камнями / calcium stones	с не кальциевыми камнями / non-calcium stones	
Ниже нормы Below normal	6,2 (0-13,5)	3,3	0,34
Норма Norm	24,7 (15,2-34,2)	26,7 (6,8-46,6)	0,75
Выше нормы Above normal	69,1 (58,3-79,9)	70,0 (52,6-87,4)	0,89

Как было сказано выше, наибольшее число пациентов с кальциевыми и не кальциевыми камнями потребляют жиры в пределах нормального уровня, который составил 109,7±4,3 г/сут. ($p=0,05$) и 107,2±5,6 г/сут. ($p=0,05$) соответственно. Уровень потребления жиров в подгруппах «ниже нормы» был одинаковым в обеих группах и составил 38,0±2,1 г/сут. ($p=0,05$). Потребление жиров в подгруппе выше нормы у пациентов с кальциевыми камнями составило 234,9±22,9 г/сут. ($p=0,05$), а у больных с не кальциевым уролитиазом – 233,9±6,8 г/сут. ($p=0,05$). Проведение сравнительного анализа уровней потребления жиров пациентами с кальциевыми и не кальциевыми камнями не выявил достоверных различий ($p > 0,05$) (табл. 2).

Потребление насыщенных жирных кислот (НЖК), согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения, для взрослых и детей должно составлять не более 10% от калорийности суточного рациона, т.е. 22 г рациона при 2000 ккал [12].

Установлено, что более половины пациентов обеих групп потребляют НЖК избыточно: 69,1 (52,6-87,4)% ($p=0,05$) больных с кальциевыми камнями и 70 (52,6-87,4)% ($p=0,05$) – с не кальциевыми; 24,7 (15,2 – 34,2)% ($p=0,05$) с кальциевыми и 26,7 (6,8 – 46,6)% с не кальциевыми камнями употребляют нормальное количество НЖК, а остальные пациенты обеих групп потребляли НЖК ниже нормы: 6,2 (0,1-13,5)% – больных с кальциевыми и 3,3% с не кальциевыми камнями. Поскольку 3,3% – это 1 клинический случай, не представляется возможным провести интервальную оценку (табл. 3). ■

Таблица 4. Сравнительная оценка уровней потребления насыщенных жирных кислот пациентами с МКБ с кальциевыми и не кальциевыми камнями

Table 4. Comparative assessment of the levels of consumption of fatty acids in patients with urolithiasis with calcium and non-calcium stones

Показатель потребления жиров Fat consumption rate	Уровни потребления НЖК, г/сут. / The level of filled fatty acids, g/day		p
	при кальциевых камнях calcium stones	при не кальциевых камнях non-calcium stones	
Ниже нормы Below normal	11,4±0,1	10,9	1,0
Норма Norm	24,1±1,1	25,4±1,2	0,78
Выше нормы Above normal	56,7±5,2	53,8±6,2	0,96

Таблица 5. Сравнительная оценка частоты различных уровней потребления холестерина пациентами с МКБ с кальциевыми и не кальциевыми камнями

Table 5. Comparative assessment of the frequency of different levels of cholesterol consumption in urolithiasis patients with calcium and non-calcium stones

Уровни потребления холестерина Cholesterol intake level	Количество больных, % (min-max) / Number of patients,% (min-max)		p
	с кальциевыми камнями calcium stones	с не кальциевыми камнями non-calcium stones	
Ниже нормы Below normal	28,4 (17,8–39,0)	30,0 (11,0–49,9)	0,80
Норма Norm	7,4 (0–15,2)	10,0 (0–33,2)	0,51
Выше нормы Above normal	64,2 (53,6–74,8)	60,0 (41,3–78,7)	0,54

Таблица 6. Сравнительная оценка уровней потребления холестерина пациентами с кальциевыми и не кальциевыми камнями

Table 6. Comparative assessment of cholesterol consumption levels in patients urolithiasis with calcium and non-calcium stones

Показатель потребления холестерина Cholesterol consumption rate	Уровни потребления холестерина, мг/сут. / Cholesterol consumption levels, mg / day		p
	при кальциевых камнях calcium stones	при не кальциевых камнях non-calcium stones	
Ниже нормы Below normal	173,4±19,1	164,1±16,7	0,58
Норма Norm	267,5±12,5	276,1±5,2	0,67
Выше нормы Above normal	483,1±42,7	451,6±53,7	0,86

Средние уровни потребления НЖК у пациентов с кальциевыми камнями в подгруппах «ниже нормы», «норма» и «выше нормы» составили: 11,4 г/сут., 24,1±1,1 г/сут. и 56,7±5,2 г/сут. ($p=0,05$) соответственно. У пациентов же с не кальциевыми камнями средний уровень потребления НЖК в подгруппе «ниже нормы» составил 10,9 г/сут., в подгруппе «норма» – 25,4±1,2 г/сут. и подгруппе «выше нормы» – 53,8±6,2 г/сут. ($p=0,05$). Проведенный сравнительный анализ уровней потребления НЖК пациентами с кальциевыми и не кальциевыми камнями не выявил достоверных различий ($p>0,05$) (табл. 4).

Основным представителем стерина в пищевых продуктах животного происхождения является холестерин, количество которого в суточном рационе не должно превышать 300 мг [11].

В результате проведенного исследования установлено, что в 64,2 (53,6–74,8)% ($p=0,05$) пациенты с кальциевым и 60 (41,3–78,7)% ($p=0,05$) – с не кальциевым уролитиазом потребляют повышенное количество холестерина. При сравнительной оценке групп с кальциевыми и не кальциевыми камнями по частотам употребления различных уровней холестерина не обнаружено различий (табл. 5).

Средний уровень потребления холестерина у пациентов с кальциевыми камнями в подгруппах «ниже нормы», «норма» и «выше нормы» составил: 173,4±19,1 мг/сут., 267,5±12,5 мг/сут. и 483,1±42,7 г/сут. ($p=0,05$) соответственно. У пациентов же с не кальциевыми кам-

нями средний уровень потребления холестерина в подгруппе «ниже нормы» составил 164,1±16,7 мг/сут. ($p=0,05$), в подгруппе «норма» – 276,1±5,2 мг/сут. ($p=0,05$) и подгруппе «выше нормы» – 451,6±53,7 мг/сут. ($p=0,05$). Проведенный сравнительный анализ уровней потребления холестерина пациентами с кальциевыми и не кальциевыми камнями не выявил достоверных различий ($p>0,05$) (табл. 6).

Поскольку в проведенном исследовании при сравнении изучаемых групп как по показателям уровней потребления нутриентов, так и частот потребления этих разных уровней не выявлено достоверных различий между кальциевым и не кальциевым уролитиазом, и, учитывая, что выборка пациентов с кальциевыми камнями является наиболее репрезентативной, ниже в статье будут приведены данные, касающиеся стереотипа потребления жиров, насыщенных жирных кислот и холестерина всеми больными мочекаменной болезнью (независимо от химического состава камней) в виде цифровых результатов, полученных для группы с кальциевыми камнями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Жиры, поступающие с пищей, являются концентрированным источником энергии (1 г жира при окислении в организме дает 9 ккал). В Российской Федерации нормами потребления жиров принято считать 60–154 г/сут. [11].

В нашей работе выявлено, что пациенты с МКБ более чем в 50% случаях потребляют жиры в пределах нормального уровня, который составил немного более 100 г/сут. Полученные результаты согласуются с данными многих публикаций, где были показаны аналогичные значения. К примеру, в работе И.И. Кедровой и соавт. было показано, что взрослое население с ИМТ выше 25кг/м² потребляет в среднем 111,0±0,7 г/сут., а менее 25 – 101,2±0,9 г/сут. [13]. Однако есть работы показавшие, что средний уровень потребления жиров, хотя и соответствует нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, оказывается меньше, полученных нами результатов. Так, в работах Э.Б. Наврузова и соавт. и Н.С. Слободской и соавт. было продемонстрировано, что средний уровень потребления жиров взрослым здоровым населением составляет около 70 г/сут. [14, 15]. При этом в работе Н.С. Слободской, кроме уровня потребления жиров здоровыми женщинами, было показано, что женщины с сердечно-сосудистыми заболеваниями потребляли жиры в 1,5 раза меньше (48 г/сут.), чем здоровые. В работе S. Song и соавт. было показано, что у взрослых жителей Кореи с ожирением и нарушениями липидного профиля (гиперхолестеринемия и гипертриацилглицеролемиа) средний уровень потребления жиров составил 42,2 г/сут. [16]. В исследовании M. Gose и соавт. продемонстрирован еще более низкий уровень потребления жиров у мужчин, проживающих в Германии – 29 г/сут. и у женщин – 20 г/сут. [17].

В нашем исследовании мы обнаружили, что преобладающий процент больных уролитиазом, потребляют холестерин и жирные кислоты выше нормы. При

этом необходимо отметить, что у большинства больных с кальциевыми камнями средний уровень потребления холестерина находится на верхней границе, а НЖК на 26% оказался больше верхней границы нормального уровня потребления нутриента.

Документально подтверждено негативное влияние насыщенных жирных кислот на хронические не инфекционные заболевания, в частности на развитие сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Что же касается избыточного потребления холестерина, то в настоящий момент единого мнения по данному факту нет, поскольку обширные исследования не предоставили доказательств, подтверждающих роль пищевого холестерина в развитии хронических не инфекционных заболеваний [19].

Полученные нами данные по потреблению холестерина и НЖК оказались сравнимы с показателями, характерными для западной европейской диеты, в рационе которой преобладает мясо, яйца, жареная, соленая пища, продукты быстрого приготовления и т.д., но отличными от диеты населения стран Азии, где в рационе больше преобладает растительная пища, а потребление НЖК и холестерина ниже [20, 21].

ВЫВОДЫ

Больные МКБ с камнями, состоящими преимущественно из мочевой кислоты или солей кальция употребляют в повышенном количестве жиры, насыщенные жирные кислоты и холестерин в 29,6 (18,5–40,9)%, 69,1 (58,3–79,9)% и 64,2 (53,6–74,8)% случаев соответственно. Средние значения как повышенных, так и недостаточных уровней потребления указанных нутриентов не различаются у больных этих категорий. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Амлаев К.Р., Дахкильгова Х.Т. Ожирение: эпидемиология, этиопатогенез, коморбидность, диагностика и лечение. *Медицинский вестник северного Кавказа* 2020(3):32-34. [Amlaev K.R., Dakhkilgova K.H. T. Obesity: epidemiology, comorbidity, diagnosis etiopathogenesis, and treatment. *Meditsinskiy vestnik severnogo Kavkaza = Medical news of the North Caucasus* 2020(3):32-34. (In Russian)].
- Алимова Е. К., Аствацатурьян А. Т., Жаров Л. В. Липиды и жирные кислоты в норме и при ряде патологических состояний. М.: Медицина, 1975;280 с. [Alimova E.K., Astvatsaturyan A.T., Zharov L.V. Lipids and fatty acids in normal conditions and in a number of pathological conditions. М.: Medicine, 1975; 280 p. (In Russian)].
- American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(2): 596-601. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.596>.
- Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62(1):160-5. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.052>.
- Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В. Индекс массы тела и химический состав мочевых камней. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015(4):94-99. [Golovanov S.A., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Drozhzhcheva V.V. Body-mass index and chemical composition of urinary stones. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2015(4):94-99. (In Russian)]
- Константинова О.В., Катиров М.И., Яненко Э.К., Калинин Д.Н., Гецаев Т.К. Ожирение и мочекаменная болезнь. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013(2):65-67. [Konstantinova O.V., Katibov M.I., Janenko E.K., Kalinichenko D.N., Getsaev T.K. Obesity and urolithiasis. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2013(2):65-67. (In Russian)].
- Wong Y, Cook P, Roderick P, Somani BK. Metabolic Syndrome and kidney stone disease: a sys-

- tematic review of literature. *J Endourol* 2016;30(3):246-253. <https://doi.org/10.1089/end.2015.0567>.
- Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009(6):1853-78. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2291>
- Besiroglu H, Otunctemur A, Ozbek E. The metabolic syndrome and urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2015;37(1):1-6. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.976133>.
- Просьянников М.Ю., Шадеркин И.А., Константинова О.В., Голованов С.А., Анохин Н.В., Зеленский М.М., и др. Анализ стереотипа питания при мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017(1):46-51. [Prosyannikov M.Yu., Shaderkin I.A., Konstantinova O.V., Golovanov S.A., Anokhin N.V. Zelenskiy M.M., et al. Analysis of dietary stereotype in patients with urolithiasis. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2017(1):46-51. (In Russian)].
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора 2009; 36 с. [Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Methodical recommendations: Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотребнадзор 2009; 36 s. (In Russian)]
- Всемирная организация здравоохранения. Здоровое питание. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (дата обращения 20.04.2021). [World Health Organization. Healthy eating. [Elektronnyy resurs]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>. (In Russian)]
- Кедрова И.И., Славинский А.В., Лихошва О.Н., Цыганков В.Г., Федоренко Е.В. Сравнительная характеристика потребления жиров и жирных кислот среди лиц с избыточной и нормальной массой тела. *Сборник научных трудов «Здоровье и окружающая среда»* 2011; Выпуск 19; 228-233 с. [Kedrova I.I., Slavinsky A.V., Likhshva V.N.,

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zygankov V.G., Fedorenko E.V. Comparative description of fats and fatty acids consumption among persons with excess and normal body weight. *Sbornik nauchnykh trudov «Zdorov'ye i okruzhayushchaya sreda» 2011 = Collection of scientific papers «Health and the environment» 2011*; Выпуск 19; 228-233 s. Issue 19; 228-233 s. (In Russian)].
14. Наврузов Э.Б. Оценка среднесуточного потребления жиров и масел среди взрослого населения Узбекистана. *Журнал теоретической и клинической медицины 2017(1):152-154.* [Navruzov E.B. Estimation of the average daily consumption of fats and oils among the adult population of Uzbekistan. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny = Journal of Theoretical and Clinical Medicine 2017(1):152-154.* (In Russian)].
15. Слободская Н.С., Янковская Л.В., Орехов С.Д., Лугом М.И. Потребление жиров, углеводов и содержание липидов у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины». Гродно 2013;190-193 с. URL: <http://elib.grsmu.by/bitstream/handle/files/16611/190-193z.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Slobodskaya N.S., Yankovskaya L.V., Orekhov S.D., Lugom M.I. Fat, carbohydrate and lipid intake in women with cardiovascular disease. Materials of the annual final scientific-practical conference "Actual problems of medicine". Grodno 2013; 190-193 s. URL: <http://elib.grsmu.by/bitstream/handle/files/16611/190-193z.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. (In Russian)]
16. Song S, Shim JE, Song WO. Trends in total fat and fatty acid intakes and chronic health conditions in Korean adults over 2007–2015. *Public Health Nutr* 2019;22(8):1341-1350. <https://doi.org/10.1017/S1368980018003701>.
17. Gose M, Krems C, Heuer T, Hoffmann I. Trends in food consumption and nutrient intake in Germany between 2006 and 2012: results of the German National Nutrition Monitoring (NEMOINT). *Br J Nutr* 2016;115(8):1498-507. <https://doi.org/10.1017/S0007114516000544>.
18. Yu E, Hu FB. Dairy products, dairy fatty acids, and the prevention of cardiovascular disease: a review of recent evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2018;20(5):24. <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0724-z>.
19. Hu YW, Zheng L, Wang Q. Regulation of cholesterol homeostasis by liver X receptors. *Clin Chim Acta* 2010(411):617-625. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.12.027>.
20. Lecercf JM, de Lorgeril M. Dietary cholesterol: from physiology to cardiovascular risk. *Br J Nutr* 2011;106(1):6-14. <https://doi.org/10.1017/S0007114511000237>.
21. Wang Y, Jia X, Su C, Du W, Wang Z, Zhang B, Wang H. Dietary cholesterol intake status and the correlation analysis with serum cholesterol level of the residents aged 60 and above in 15 provinces (autonomous regions and municipality) of China in 2015. *Wei Sheng Yan Jiu* 2019;48(1):33-40.

Сведения об авторах:

Просьянников М.Ю. – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; prosyannikov@gmail.com, РИНЦ Author ID 791050

Константинова О.В. – д.м.н., главный научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; konstant-ov@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 679966

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ имени П.А. Герцена, главный внештатный онколог Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 96775

Аполихин О.И. – Член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; sekr.urology@gmail.com; РИНЦ AuthorID 683661

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; uroinfo@yandex.ru, РИНЦ Author ID 622663

Войтко Д.А. – к.м.н., научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; 1987vda@mail.ru, РИНЦ AuthorID 942353

Анохин Н.В. – к.м.н., научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; anokhinmikolay@yandex.ru, РИНЦ AuthorID 880749

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; sergey124@mail.ru, РИНЦ Author ID 636685

Шадеркин И.А. – к.м.н., заведующий лабораторией электронного здравоохранения Института цифровой медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет); Москва, Россия; info@uroweb.ru; РИНЦ Author ID 695560

Бобырев Г.А. – студент 5 курса лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; Москва, Россия

Вклад авторов:

Просьянников М.Ю. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 15%
 Константинова О.В. – идея и разработка дизайна, написание текста статьи и научное редактирование текста, 15%
 Каприн А.Д. – общее руководство работой, 5%
 Аполихин О.И. – научное руководство, 5%
 Сивков А.В. – научное редактирование, 5%
 Войтко Д.А. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, статистическая обработка, написание текста статьи, 20%
 Анохин Н.В. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 10%
 Голованов С.А. – идея и редактирование текста, 10%
 Шадеркин И.А. – идея и редактирование текста, 10%
 Бобырев Г.А. – сбор материала 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 09.08.21

Результаты рецензирования: 20.09.21

Исправления получены: 29.09.21

Принята к публикации: 11.10.21

Information about authors:

Prosyannikov M.Yu. – PhD, Head of Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; prosyannikov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Konstantinova O.V. – Dr. Sc., Chief Researcher at the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; konstant-ov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2214-7543>

Kaprin A.D. – MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, Director of the P.A. Herzen Institute of Medical Research, Chief Freelance Oncologist of the Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Apolikhin O.I. – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, chief specialist of the Ministry of Health of Russia on male reproductive health; Moscow, Russia; apolikhin.oleg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Sivkov A.V. – PhD, deputy director on scientific work of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; uroinfo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Voytko D.A. – PhD, Researcher of the department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; 1987vda@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Anokhin N.V. – PhD, Researcher of the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; anokhinmikolay@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of group of scientific laboratory department, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; sergey124@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Shaderkin I. A. – PhD, Head of the e-health Laboratory of the Institute of Digital Medicine of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russia; info@uroweb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8669-2674>

Bobyrev G.A. – 5th year student of the Medical Faculty of the Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov; Moscow, Russia

Authors' contributions:

Prosyannikov M.Yu. – idea and design development, scientific text editing, 15%
 Konstantinova O.V. – idea and design development, writing the text of the article, scientific text editing, 15%
 Kaprin A.D. – general management of work, 5%
 Apolikhin O.I. – scientific guidance, 5%
 Sivkov A.V. – scientific editing, 5%
 Voytko D.A. – search and review of publications on the research topic, statistical processing, writing the text of the article, 10%
 Anokhin N.V. – search and review of publications on the research topic 10%
 Golovanov S.A. – idea and text editing, 10%
 Shaderkin I.A. – idea and text editing, 10%
 Bobyrev G.A. – collection of material 5%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 09.08.21

Peer review: 20.09.21

Corrections received: 29.09.21

Accepted for publication: 11.10.21

Для специалистов

КАМЕНЬ КАМНЮ РОЗНЬ

Согласно Рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2020 г.):

- Состав камня является основой для дальнейших диагностических и лечебных решений
- Анализ камня должен быть выполнен при всех случаях мочекаменной болезни
- Необходимо принимать во внимание состав камня перед тем, как принять решение о методе удаления
- Пациенты с МКБ высокого риска нуждаются в специальных мерах профилактики рецидивов, которые обычно представляет собой консервативное лечение, основанное на анализе камня

ОКСЛАТНЫЕ КАМНИ? ОКСАЛИТ



ОКСАЛИТ – первое средство с клинически подтвержденным комплексным действием на метаболизм оксалатов при кальций-оксалатной форме мочекаменной болезни: значительно уменьшает уровень оксалатов, снижает скорость роста конкрементов и частоту повторного камнеобразования после оперативного лечения¹.

- Клинически апробирован
- Снижает уровень содержания оксалатов в 2,4 раза!
- Без побочных эффектов

УРАЛИКС – новое натуральное средство, специально созданное для стабильного снижения уровня мочевой кислоты при всех формах нарушений пуринового обмена: уратных формах МКБ и нефропатии, подагре и бессимптомной гиперурикемии.

- Ингибирует фермент ксантиоксидазу
- Новинка 2020 года

УРАТНЫЕ КАМНИ? УРАЛИКС



ОКСАЛИТ свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.001471,04.18 от 10.04.2018
УРАЛИКС свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.R.003359,09.19 от 16.09.2019

¹ М.Ю. Просянников, Д.А. Мазуренко, О.В. Константинова, И.А. Шадркин, С.А. Голованов, Н.В. Анохин, Д.А. Войтко, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Кафедра урологии и андрологии ФМБЦ им. Бурназяна ФМБА РФ. Институт цифровой медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Результаты оценки влияния растительного препарата с комплексом биологически активных компонентов на биохимические показатели мочи у больных мочекаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая урология 2019; (4): 40–46

SHPHARMA
source of healing

www.shpharma.ru



<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-80-89>

Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование V: Избыточный вес и ожирение как метаболические факторы литогенеза

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.А. Голованов¹, М.Ю. Просянников¹, А.Д. Каприн², А.В. Сивков¹, Н.В. Анохин¹, Д.А. Войтко¹, В.В. Дрожжева¹

¹ НИИ урологии интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, стр. 4, 3-я Парковая, Москва, 105425, Россия

² ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; д.3, 2-й Боткинский проезд, Москва, 125190, Россия

Контакт: Голованов Сергей Алексеевич, sergey124@mail.ru

Аннотация:

Введение. Абдоминальное ожирение в последние годы считают важным фактором риска развития мочекаменной болезни. В настоящей работе исследовали влияние степени ожирения у пациентов с мочекаменной болезнью на метаболические показатели и частоту выявления мочевых камней различного химического состава.

Материалы и методы. Минеральный состав 701 мочевых конкрементов (от 302 мужчин и 399 женщин в возрасте от 16 до 81 лет) исследовали методом инфракрасной спектроскопии. Степень ожирения оценивали по величине индекса массы тела (ИМТ) согласно критериям ВОЗ.

Результаты. По сравнению с пациентами нормальной массы тела у больных с избыточным весом (предожирением) и ожирением наблюдалось прогрессирующее повышение частоты выявления мочекаменных камней по мере роста выраженности ожирения. Так, частота выявления мочекаменных камней повышалась с 6,4% (ИМТ 18,5-24,9 кг/м²) до 18,1% при избыточном весе (ИМТ 25,0-29,9 кг/м²), до 31,3% – при ожирении 1 степени (ИМТ 30,0-34,9 кг/м²), до 35,0% – среди больных 2-3 степенью ожирения (ИМТ 35,0-57,3 кг/м², $p < 0,0005$). Относительно указанных изменений частота выявления оксалатных и карбонататитных камней снижалась. В отличие от пациентов нормального веса в группах мужчин с избыточным весом, ожирением 1 степени и ожирением 2-3 степени показатели относительного риска (ОР) формирования мочекаменных камней составляли соответственно 6,1; 8,9 и 10,0 ($p < 0,0001$), в то время как у женщин значения ОР в таких группах были заметно ниже (1,5; 2,8 и 2,8 соответственно, $p < 0,005$). По сравнению с пациентами-женщинами у пациентов – мужчин показатели экскреции с мочой кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния были значительно выше (в 1,38-1,52 раза) и коррелировали со степенью ожирения. Динамика снижения значений рН мочи по мере нарастания степени ожирения у мужчин и женщин была сходной. С увеличением степени ожирения у мужчин наблюдается повышение уровня мочевой кислоты крови, но более низкие значения фосфатемии, по сравнению с женщинами.

Заключение. Риск формирования мочекаменных камней значительно выше у мужчин и проявляется уже на стадии предожирения (ИМТ 25,0-29,9 кг/м²), превышая этот показатель в 4 раза по сравнению с женщинами. Метафилактика мочекаменного уролитиаза у мужчин с ожирением различной степени должна включать помимо мероприятий по нормализации веса тела и меры по устранению влияния вызванных ожирением метаболических литогенных факторов.

Ключевые слова: ожирение; индекс массы тела; мочекаменная болезнь; метаболические типы мочекаменной болезни; риск формирования мочевых камней.

Для цитирования: Голованов С.А., Просянников М.Ю., Каприн А.Д., Сивков А.В., Анохин Н.В., Войтко Д.А., Дрожжева В.В. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование V: Избыточный вес и ожирение как метаболические факторы литогенеза. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(4):80-89; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-80-89>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-80-89>

Metabolic risk factors and urinary stones formation. Study V: Overweight and obesity as metabolic factors of lithogenesis

CLINICAL STUDY

S.A. Golovanov¹, M.Yu. Prosyannikov¹, A.D. Kaprin², A.V. Sivkov¹, N.V. Anokhin¹, D.A. Voytko¹, V.V. Drozhzheva¹

¹ N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; d. 51, Build 4, 3-rd Park. St, Moscow 105424, Russia

² The National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; 3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125190, Russia

Contacts: Sergey A. Golovanov, sergey124@mail.ru

Summary:

Introduction. Abdominal obesity has been considered an important risk factor for the development of urolithiasis in recent years. In this paper, we investigated the influence of the degree of obesity in patients with urolithiasis on metabolic parameters and the frequency of detection of urinary stones of various chemical compositions.

Materials and methods. the mineral composition of 701 urinary concretions (from 302 men and 399 women aged 16 to 81 years) was studied by infrared spectroscopy. The degree of obesity was assessed by the body mass index (BMI) according to WHO criteria.

Results. In comparison between patients of normal body weight and patients with overweight (pre-obesity) and obesity patients showed a progressive increase in the frequency of uric acid stones as the severity of obesity increased. Thus, the frequency of uric acid stones increased from 6.4% (BMI 18.5-24.9 kg/m²) to 18.1% in overweight (BMI 25.0-29.9 kg/m²), to 31.3% in 1 obesity 1 degree (BMI 30.0-34.9 kg/m²), to 35.0% among patients with 2-3 degrees obesity (BMI 35.0-57.3 kg/m², $p < 0.0005$). Relative to these changes, the frequency of oxalate and carbonatapatite stones decreased. In contrast to patients of normal weight, in the groups of men with overweight, obesity of the 1st degree and obesity of the 2nd-3rd degree, relative risk (RR) of the formation of uric acid stones were 6.1, 8.9 and 10.0, respectively ($p < 0.0001$), while in women the RR values in such groups were significantly lower (1.5, 2.8 and 2.8, respectively, $p < 0.005$). Compared with female patients, the urinary excretion of calcium, uric acid, phosphates and magnesium in male patients was sig-

nificantly higher (by 1.38-1.52 times) and correlated with the degree of obesity. The dynamics of the decrease in urine pH values as the degree of obesity increases in men and women was similar. As the degree of obesity increases, men have an increase in the level of uric acid in the blood, but lower values of phosphatemia, compared with women.

Conclusion. The risk of developing the formation of uric acid stones is significantly higher in men and manifests itself already at the stage of pre-obesity (BMI 25.0-29.9 kg/m²), exceeding this indicator by 4 times compared to women. Metaphylaxis of uric acid urolithiasis in men with various degrees of obesity should include, in addition to measures to normalize body weight, measures to eliminate the influence of metabolic lithogenic factors caused by obesity.

Key words: obesity; body mass index; urolithiasis; metabolic types urolithiasis; the risk of formation of urinary stones.

For citation: Golovanov S.A., Prosyannikov M.Yu., Kaprin A.D., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Voytko D.A., Drozhzheva V.V. Metabolic risk factors and urinary stones formation. Study V: Overweight and obesity as metabolic factors of lithogenesis. *Experimental and Clinical Urology* 2021;14(4):80-89; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-80-89>

ВВЕДЕНИЕ

Абдоминальное ожирение в настоящее время приобретает характер эпидемии, которая представляет собой одну из важных проблем для общественного здравоохранения во всем мире. По данным ВОЗ доля лиц с ожирением в популяции достаточно быстро растет среди населения многих стран, что, по-видимому, в значительной степени зависит от характера питания, малоподвижного образа жизни и ускорения научно-технического прогресса.

За период с 1975 г. по 2016 г. доля людей с избыточным весом, то есть людей с индексом массы тела (ИМТ) 25-30 кг/м², в Европейских странах выросла с 38,9% до 58,7%. А доля лиц, страдающих ожирением, то есть людей с ИМТ>30 кг/м² при этом увеличилась с 9,81% до 23,33% [1, 2]. Среди населения России за этот период отмечена та же тенденция: доля лиц с избыточным весом возросла с 43,4% до 57,1%, а лиц с ожирением – с 13,9% до 23,1% [1, 2].

Положительная корреляция между величиной ИМТ и риском образования почечных камней отмечена в многочисленных работах, результаты которых обобщены в обзорах последних лет [3-11]. Ожирение выявляется у 10-35% пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) [12-15]. При этом величина ИМТ прямо коррелирует с частотой встречаемости МКБ как у мужчин, так и у женщин, а степень выраженности ожирения увеличивает риск камнеобразования [16, 17]. Результаты проведенных исследований указывают на тесную связь возникновения мочевых камней с величиной индекса массы тела. Тем не менее, механизмы камнеобразования при развитии ожирения различной степени до конца не изучены.

Целью настоящей работы являлось изучение влияния избыточного веса и ожирения различной степени на

химический состав мочевых камней у мужчин и женщин, а также выявление метаболических факторов риска камнеобразования, зависящих от величины ИМТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служили результаты анализа 701 мочевых конкрементов (от 302 мужчин и 399 женщин в возрасте от 16 до 81 лет), проходивших обследование и лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии и городской клинической урологической больнице № 47 г. Москва. Минеральный состав мочевых конкрементов или их фрагментов определяли методом инфракрасной спектроскопии на ИК-Фурье спектрометре Nicolet iS10 (Thermo Scientific, США) с использованием библиотеки спектров мочевых камней известного состава. Отнесение камней смешанного состава к той или иной группе мочевых камней (оксалатные, мочекислые, фосфатные, цистиновые) проводилось по главному преобладающему минеральному компоненту (более 50% всей минеральной основы). Статистический анализ результатов проводили с помощью программ Statistica v10 и MedCalc v13. У всех пациентов с мочекаменной болезнью определяли Индекс массы тела (ИМТ), который представляет собой росто-весовой показатель, рассчитываемый по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/[рост (м)]².

Согласно критериям ВОЗ, нормой для взрослых людей является значение ИМТ, соответствующее 18-25 кг/м². Значение ИМТ ≥ 30 кг/м² указывает на наличие ожирения первой степени [18, 19]. Распределение пациентов с МКБ по величине ИМТ представлено в таблице 1. Статистический анализ результатов осуществляли с помощью программ Statistica v10 и MedCalc v13. Для оценки риска формирования мочевых камней различного химического состава

Таблица 1. Категории ИМТ по классификации ВОЗ и распределение пациентов по группам

Table 1. BMI categories by World Health Organization and distribution of patients by groups

Индекс массы тела (кг/м ²) BMI (kg/m ²)	Классификация ВОЗ ^[1] WHO classification	Группы пациентов по величине ИМТ Patient groups by BMI	Женщины (n) Women (n)	Мужчины (n) Men (n)
<18,5	Дефицит массы тела Deficiency of body weight	ИМТ ₁ BMI ₁	11	2
18,5—24,9	Нормальная масса тела Normal body weight	ИМТ ₂ BMI ₂	102	86
25—29,9	Избыточная масса тела Excessive body weight	ИМТ ₃ BMI ₃	94	127
30—34,9	Ожирение 1 степени Obesity 1 degree	ИМТ ₄ BMI ₄	100	67
35—39,9	Ожирение 2 степени Obesity 2 degree	ИМТ ₅ BMI ₅	92	20
40 и более	Ожирение 3 степени Obesity 3 degree			

* World Health Organization. Retrieved 15 February 2014 [10, 11]

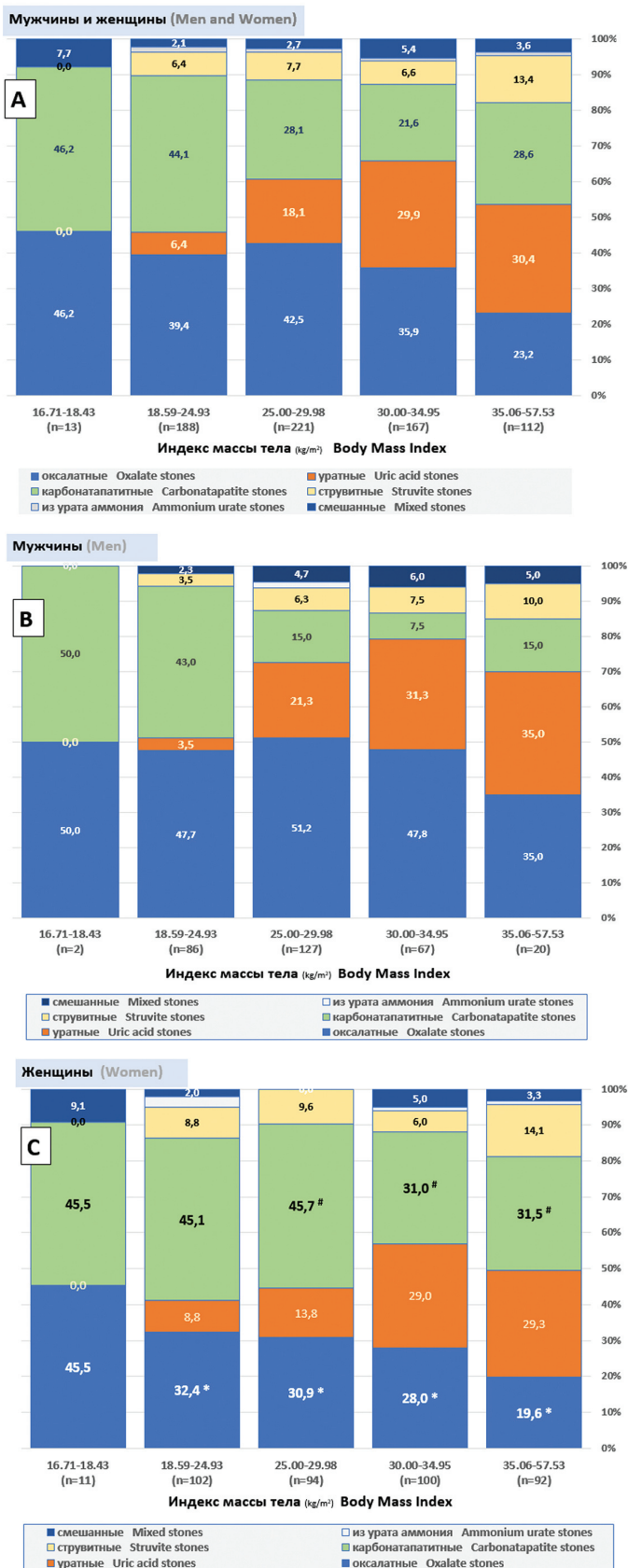


Рис.1. Индекс массы тела и частота выявления камней различных типов (в % от общего количества камней). А – Все пациенты с МКБ (мужчины и женщины, n=701). В – мужчины (n=302), С – женщины (n=399). Различия в распределении типов камней между мужчинами (В) и женщинами (С):

* $p < 0,03$ (оксалатные камни); # $p < 0,006$ (камни из карбонататита)

Fig. 2. Body Mass Index and urinary stone

Frequency (in % of the total number of stones) All patients (men and women, n=701). В – Men (n=302), С – Women (n=399). Comparison: Men (В) vs Women (С): * $p < 0,03$ (Oxalate stones); # $p < 0,006$ (Carbonatapatite stones)

в зависимости от степени выраженности ожирения рассчитывали показатель относительного риска (ОР) [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты с МКБ были распределены в зависимости от величины ИМТ на 5 групп (табл.1, от ИМТ₁ до ИМТ₅), в каждой из которых определяли частоту встречаемости метаболических типов мочевых камней. Учитывая малую численность пациентов-мужчин в группе с ожирением 3 степени (n=3 чел.), все пациенты с ожирением 2-й и 3 степени были объединены в группу 5 (ИМТ 35,06-57,53 кг/м²) (рис. 1).

Отмечено, что отличия в литогенезе между мужчинами и женщинами проявляются у пациентов уже при нормальном весе: доля оксалатных камней у мужчин в 1,47 раза превышает долю оксалатных камней у женщин (47,7% vs 32,4%, рис.1, табл. 2, $p=0,027$). У всех больных МКБ наблюдается четкая зависимость распределения типов камней от величины ИМТ: с ростом ИМТ прогрессивно увеличивается частота выявления мочекаменных камней с 6,4% у больных с нормальным весом до 30,4% у больных с ожирением 2 и 3 степени ($p < 0,0001$). При этом наблюдается соответствующее относительное снижение частоты встречаемости мочевых камней других основных химических типов – оксалатных ($p=0,0135$) и фосфатных ($p=0,0227$, критерий Хи-квадрат Пирсона).

Влияние степени ожирения на формирование мочевых камней различного химического состава сильно отличается у пациентов-мужчин и пациентов-женщин. При росте ИМТ наиболее активно литогенез мочекаменных камней протекает у мужчин по сравнению с женщинами (табл. 2).

Обращает на себя внимание то, что заметная активация литогенеза мочекаменных камней у мужчин наблюдается уже на стадии предожирения, то есть, у пациентов с избыточной массой тела. При этом риск формирования мочекаменных камней возрастает более, чем в 6 раз (табл. 2, ОР₂₋₃, 6,0945 $p=0,0023$). В то же время, у пациентов-женщин с избыточным весом повышение показателя относительного риска (ОР) не достигало достоверных значений (табл. 2, ОР₂₋₄, 1,5674, $p=0,2723$).

При нарастании степени ожирения у женщин (ИМТ₄ 30,00-34,95 кг/м², ИМТ₅ > 35,0 кг/м²) риск образования мочекаменных камней у них увеличивается более, чем втрое по сравнению с пациентами женщины нормального веса (ОР₂₋₄, 3,1733, $p=0,0012$ и ОР₂₋₅, 3,3261, $p=0,0008$). Однако все же эти показатели ОР у женщин почти в 3 раза ниже соответствующих показателей ОР у мужчин, у которых риск формирования мочекаменных камней в 9-10 раз выше, чем у пациентов мужчин с нормальным весом (табл. 2, ОР₂₋₄, 8,9851, $p=0,0002$; ОР₂₋₅ 10,033, $p=0,0003$).

Таблица 2. Распределение типов мочевого камней у мужчин и женщин и показатели относительного риска в зависимости от величины ИМТ

Table 2. Distribution of urinary stones types in men and women, relative risk and BMI value

Индекс массы тела (ИМТ) BMI kg/m ²	n	Мочевые камни (мужчины) Urinary stones (men)				n	Мочевые камни (женщины) Urinary stones (women)			
		Оксалатные Oxalate	Мочекислые Uric acid	Карбонат-апатит Carbonate-apatite	Струвитные Struvite		Оксалатные Oxalate	Мочекислые Uric acid	Карбонат-апатит Carbonate-apatite	Струвитные Struvite
(2) 18,59-24,93 ИМТ ₂ BMI ₂	86	41 (47,7%)	3 (3,5%)	37 (43,0 %)	3 (3,5%)	102	33 (32,4%)	9 (8,8%)	46 (45,1%)	9 (8,8%)
(3) 25,00-29,98 ИМТ ₃ BMI ₃	127	65 (51,2%)	27(21,3%)	19 (15,0%)	8 (6,3%)	94	29 (30,9%)	13 (13,8%)	43 (45,7%)	9 (9,6%)
(4) 30,00-34,95 ИМТ ₄ BMI ₄	67	32 (47,8%)	21 (31,3%)	5 (7,3%)	5 (7,5%)	100	28 (28,0%)	29 (29,0%)	31 (31,0%)	6 (6,0%)
(5) > 35,0 ИМТ ₅ BMI ₅	20	7 (35,0%)	7 (35,0%)	3 (15,0%)	2 (10,0%)	92	18 (19,6%)	27 (29,3%)	28 (31,5%)	13 (14,1%)
Относительный риск 2-3 (OR ₂₋₃) RR ₂₋₃		1,0736 p=0,6181	6,0945 p=0,0023	0,3477 p<0,0001	1,8058 p=0,3723		0,9536 p=0,8214	1,5674 p=0,2723	1,0143 p=0,9276	1,0851 p=0,8557
Относительный риск 2-4 (OR ₂₋₄) RR ₂₋₄		1,0018 p=0,9915	8,9851 p=0,0002	0,1735 p=0,0001	2,1393 p=0,2854		0,8655 p=0,5015	3,1733 p=0,0012	0,6874 p=0,0426	0,6800 p=0,4477
Относительный риск 2-5 (OR ₂₋₅) RR ₂₋₅		0,7341 p=0,3416	10,033 p=0,0003	0,3486 p=0,0539	2,8667 p=0,2306		0,6047 p=0,0488	3,3261 p=0,0008	0,6749 p=0,0403	1,6014 p=0,2497

Примечание: показатели относительного риска (OR) рассчитаны в сравнении с группами пациентов, имеющих нормальный вес (ИМТ 25,00-29,98 кг/м²). При OR > 1 вероятность формирования камня данного типа повышается, при OR < 1 снижается
 Note: Relative Risk values (RR) are calculated in comparison with normal weight patients (BMI 25.00-29.98 kg/m²). If HR > 1, the probability of stone formation increases, if HR < 1, it decreases

Отмечаемые особенности литогенеза мочекислых камней почти не оказывали влияния на риск формирования оксалатных камней у пациентов обоих полов. Хотя при нарастании степени ожирения у женщин в отличие от мужчин наблюдалось постепенное снижение относительной доли оксалатных камней на 32-44% (рис.1, $p < 0,03$; χ^2 тест для тренда $p = 0,037$) и возрастание доли карбонатапатитных камней по сравнению с мужчинами в 2,1-4,2 раза (до 31,5% – 45,7%) (рис.1, $p < 0,006$; χ^2 тест для тренда $p < 0,0001$). Некоторое статистически достоверное снижение риска образования оксалатных камней отмечено только у женщин с высокой степенью ожирения (табл. 2, OR₂₋₅, 0,6749, $p = 0,0403$). Однако снижение риска развития камней из карбонатапатита было более выражено у мужчин и было ниже аналогичных показателей у женщин в 1,94 – 3,96 раза.

Наблюдаемые изменения в распределение типов мочевого камней у мужчин и женщин с различными значениями ИМТ сопровождались характерными сдвигами биохимических показателей крови и экскреторных показателей мочи (рис. 2).

Пациенты с МКБ нормального веса отличались по гендерному признаку. Так, у мужчин по сравнению с женщинами отмечался более высокий уровень экскреции кальция (5,45 vs 4,25 мМоль/сут., $p = 0,0020$, рис. 2А), мочевой кислоты (3,27 vs 2,85 мМоль/сут, $p = 0,017$, рис. 2С) и фосфора (26,44 vs 21,15 мМоль/сут, $p = 0,00036$, рис. 3А). При этом для мужчин в отличие

от женщин в сыворотке крови характерен более высокий уровень кальция (2,41 vs 2,38 мМоль/л, $p = 0,033$ U-критерий Манна-Уитни, рис. 3В), мочевой кислоты (0,34 vs 0,29 мМоль/л, $p < 0,00001$, рис. 2D) и более низкий уровень фосфора (1,09 vs 1,17 мМоль/л, $p = 0,017$, рис. 3В).

К характерным метаболическим литогенным особенностям для пациентов мужчин нормального веса следует отнести более высокий уровень экскреции кальция. В отличие от мужчин у женщин с МКБ уровни кальция крови и его экскреции с мочой достаточно стабильны на всех стадиях развития ожирения. Однако у мужчин по мере прогрессирования ожирения до 2-3 степени наблюдается снижение уровня кальциемии (рис. 2В, $p < 0,008$). При этом экскреция кальция достоверно не нарастает, хотя в отличие от женщин, кальциурия на всех стадиях ожирения у мужчин сохраняется высокой (рис. 2 А). Так, у больных МКБ с нормальным весом кальциурия у мужчин на 28,2% выше, чем у женщин ($p = 0,0020$), при ожирении 1 ст – на 32,6% ($p < 0,0005$), а при ожирении 2-3 ст – уже на 46,1% ($p = 0,0054$, рис. 2А).

Если уровень кальция крови достаточно стабилен у пациентов с различной степенью ожирения, то степень повышения урикемии по мере прогрессирования ожирения (от ИМТ₂ до ИМТ₅) была практически одинаковой у мужчин и женщин и возрастала на 29,4% у мужчин ($p < 0,000001$) и на 34,5% у женщин ($p < 0,000001$). Однако у мужчин с МКБ уровень урикемии на

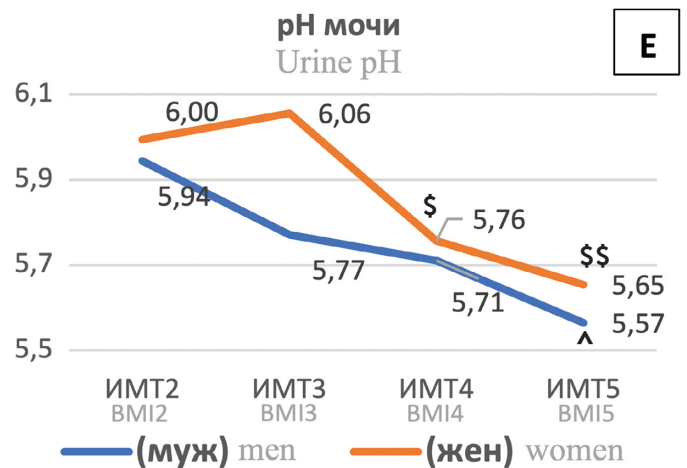
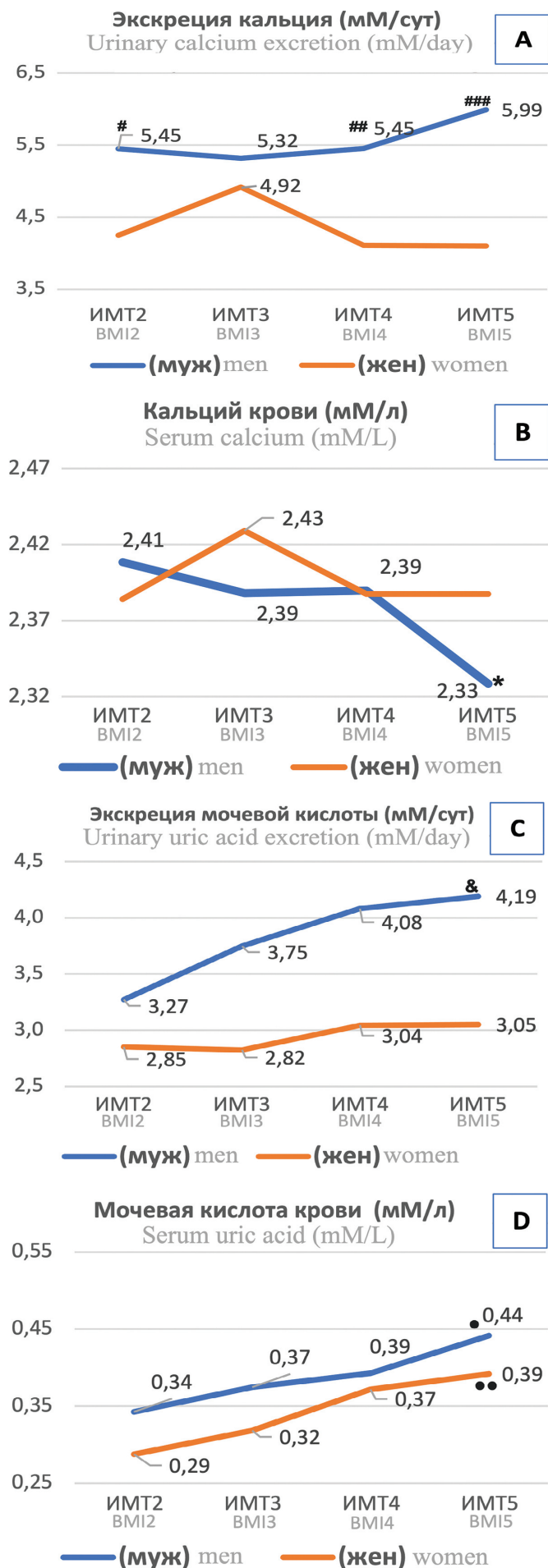


Рис. 2. Биохимические показатели мочи и крови у пациентов с МКБ различной величины ИМТ

А – экскреция кальция (мМ/сут), **В** – кальций крови (мМ/л), **С** – экскреция мочевой кислоты (мМ/сут), **Д** – мочевая кислота крови (мМ/л), **Е** – pH мочи. Группы пациентов: ИМТ₂ – с нормальным весом, ИМТ₃ – с избыточным весом, ИМТ₄ – с ожирением 1 ст, ИМТ₅ – с ожирением 2 и 3 степени.

Показатели достоверности различия при сравнении между мужчинами ИМТ₂ v ИМТ₅: * $p < 0,000001$ [D], * $p < 0,008$ [B], * $p = 0,0132$ [C], ^ $p < 0,05$ [E]; при сравнении между мужчинами и женщинами: # $p = 0,0020$ для ИМТ₂; ## $p < 0,0005$ для ИМТ₄; ### $p = 0,0054$ для ИМТ₅ [A]; при сравнении между женщинами ИМТ₂ v ИМТ₅: ** $p < 0,000001$ [D], ** $p < 0,001$ [E], ИМТ₂ v ИМТ₄: \$ $p < 0,025$ [E] Fig. 2. Biochemical parameters of urine and blood in stone former patients with various BMI values.

А – urinary calcium excretion (mM/day), **В** – serum calcium (mM/L), **С** – uric acid excretion (mM/day), **Д** – serum uric acid (mM/L). **Е** – Urine pH. Groups of patients: BMI₂ – normal weight stone formers, BMI₃ – excess weight stone formers, BMI₄ – 1st degree of obesity stone formers, BMI₅ – stone formers with 2-3 obesity degrees. Comparison: men BMI₂ vs men BMI₅: * $p < 0,000001$ [D], * $p < 0,008$ [B], * $p = 0,0132$ [C], ^ $p < 0,05$ [E]; Comparison: men vs women: # $p = 0,0020$ for BMI₂; ## $p < 0,0005$ for BMI₄; ### $p = 0,0054$ for BMI₅ [A]; Comparison: women BMI₂ vs women BMI₅: ** $p < 0,000001$ [D], ** $p < 0,001$ [E], BMI₂ v BMI₄: \$ $p < 0,025$ [E]

12,8%-17,2% превышал уровень мочевой кислоты крови у женщин (рис. 2D, $p < 0,05$).

Динамика экскреции мочевой кислоты у мужчин при развитии ожирения была сходной с динамикой кальциурии и урикемии (рис. 2D). При этом отчетливо проявляется обратная зависимость выраженности урикемии и урикурии от снижения показателей pH мочи по мере прогрессирования ожирения от ИМТ₂ до ИМТ₅ (рис. 2E, $p < 0,05$).

У больных МКБ нормального веса тела (ИМТ₂) уровень урикурии у мужчин на 14,7% превышал этот уровень у женщин ($p = 0,017$), при избыточном весе (ИМТ₃) – на 33,0% ($p < 0,000001$), при ожирении 1 ст (ИМТ₄) – на 34,2% ($p < 0,000001$), а при ожирении 2-3 ст (ИМТ₅) – уже на 37,4% ($p = 0,001$) (рис. 2С).

Экскреция фосфора с мочой при МКБ у мужчин по сравнению с женщинами прогрессивно повышается с ростом ИМТ и степени ожирения в 1,25 – 1,52 раз (рис. 3А, $p < 0,0004$). По-видимому, это приводит у мужчин к снижению уровня фосфора крови, значения которого на 7,3% – 10,5% стабильно ниже уровня этого показателя у женщин (рис. 3В, $p < 0,02$). У женщин таких нарушений не наблюдается: по сравнению с мужчинами уровень фосфора крови у них выше, а его экскреция с мочой с ростом степени ожирения возрастает у женщин умеренно, повышаясь при ожирении 2-3 ст (ИМТ₅) всего на 13,5% (рис. 3А, $p = 0,034$), тогда как у мужчин экскреция фосфора при этих степенях ожи-

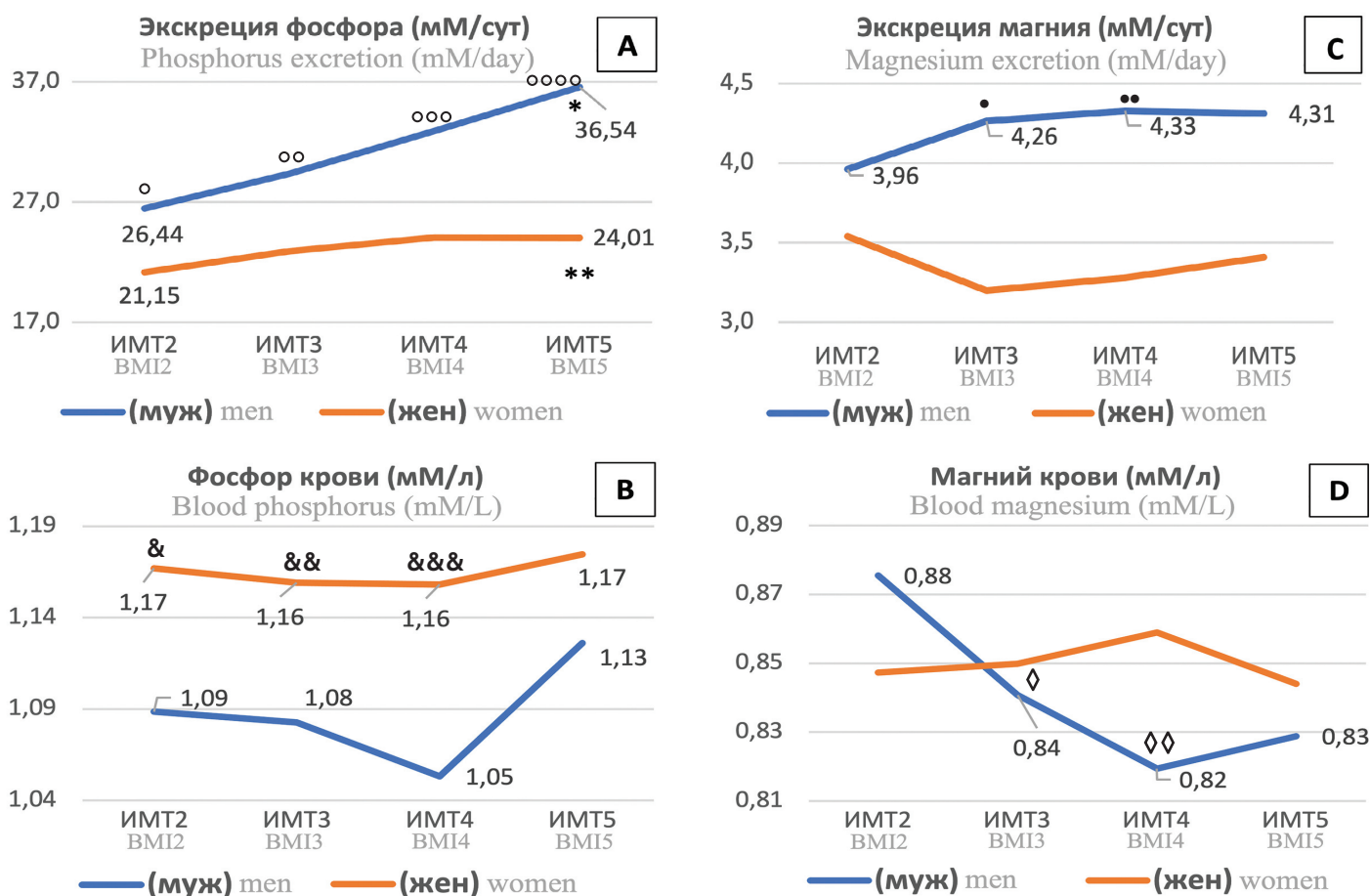


Рис. 3. Биохимические показатели мочи и крови у пациентов с МКБ и различной величиной ИМТ. **А** – экскреция фосфора (мМ/сут), **В** – фосфор крови (мМ/л), **С** – экскреция магния (мМ/сут), **Д** – магний крови (мМ/л). Группы пациентов: ИМТ₂ – с нормальным весом, ИМТ₃ – с избыточным весом, ИМТ₄ – с ожирением 1 ст, ИМТ₅ – с ожирением 1 степени, ИМТ₅ – с ожирением 2 и 3 ст. Показатели достоверности различия при сравнении между мужчинами ИМТ₂ v ИМТ₅: * $p=0,0012$ [A]; ИМТ₂ v ИМТ₃: $\diamond p=0,047$, ИМТ₂ v ИМТ₄: $\diamond\diamond p=0,011$ [D]; при сравнении между женщинами ИМТ₂ v ИМТ₅: ** $p=0,034$ [A]; при сравнении между мужчинами и женщинами: $\circ p<0,0005$ для ИМТ₂; $\circ\circ p<0,0001$ для ИМТ₃; $\circ\circ\circ p<0,0001$ для ИМТ₄; $\circ\circ\circ\circ p<0,0001$ для ИМТ₅ [A]; при сравнении между мужчинами и женщинами: $\& p<0,02$ для ИМТ₂; $\&\& p<0,001$ для ИМТ₃; $\&\&\& p<0,00025$ для ИМТ₄ [B]; при сравнении между мужчинами и женщинами: * $p<0,0001$ для ИМТ₃; ** $p<0,0001$ для ИМТ₄; *** $p<0,0001$ для ИМТ₅ [C]. Fig. 3. Biochemical parameters of urine and blood in stone former patients with different BMI values. **A** – phosphorus excretion (mM/day), **B** – blood phosphorus (mM/L), **C** – magnesium excretion (mM/day), **D** – blood magnesium (mM/L). Groups of patients: BMI₂ – normal weight patients, BMI₃ – with overweight patients, BMI₄ – patients with obesity 1 deg, BMI₅ – patients with obesity 2 – 3 degrees. Comparison between men BMI₂ v BMI₅: * $p=0,0012$ [A]; BMI₂ v BMI₃: $\diamond p=0,047$, BMI₂ v BMI₄: $\diamond\diamond p=0,011$ [D]; comparison: women BMI₂ v BMI₅: ** $p=0,034$ [A]; comparison between men and women: $\circ p<0,0005$ for BMI₂; $\circ\circ p<0,0001$ for BMI₃; $\circ\circ\circ p<0,0001$ for BMI₄; $\circ\circ\circ\circ p<0,0001$ for BMI₅ [A]; comparison between men and women: $\& p<0,02$ for BMI₂; $\&\& p<0,001$ for BMI₃; $\&\&\& p<0,00025$ for BMI₄ [B]; the comparison between men and women: * $p<0,0001$ for BMI₃; ** $p<0,0001$ for BMI₄; *** $p<0,0001$ for BMI₅ [C].

рения (ИМТ₅) возрастает почти втрое (на 38,2%, $p=0,00118$).

Экскреция магния у мужчин также как и экскреция фосфора сохраняется на высоком уровне при развитии ожирения и превышает показатели экскреции магния у женщин на 33,1% – 26,4% (рис. 3С, $p<0,002$). При этом у пациентов мужчин высокая экскреция магния, по-видимому, обусловлена потерей магния крови, уровень которого снижался по мере нарастания степени ожирения (рис. 3D, $p<0,05$). В отличие от мужчин, у женщин с МКБ и ожирением различной степени показатели магния крови были более стабильны и его экскреция с мочой была более низкой (рис. 3С, D, $p<0,002$).

Данные, приведенные на рисунках 2 и 3 свидетельствуют о различных механизмах регуляции уровня кальция, мочевой кислоты, фосфора и магния в крови и моче у мужчин и женщин с МКБ, имеющих избыточный вес и ожирение различной степени. Это указывает на характерные гендерные особенности метаболизма камнеобразующих веществ. Можно полагать, что эти

особенности свидетельствуют о существовании различных механизмов направленности и различной активности литогенеза у мужчин и женщин при развитии ожирения.

Одним из проявлений этого может служить выявленное в настоящей работе характерные особенности распределения метаболических типов камней у мужчин и женщин при прогрессировании ожирении (рис. 1 А,В). При этом, как уже отмечалось, преимущественное формирование мочекислых камней наблюдается у мужчин с ожирением, по сравнению с женщинами-пациентами, имеющими ожирение той же степени.

Как было отмечено ранее, с ростом ИМТ у пациентов обоих полов частота выявления мочекислых камней значительно возрастает (рис.1, табл. 2) что, как известно, связано с повышенной экскрецией мочевой кислоты и низкими значениями рН мочи. Тем не менее, активное формирование мочекислых камней при развитии ожирения сопровождается изменением химического состава и других мочевых камней, что

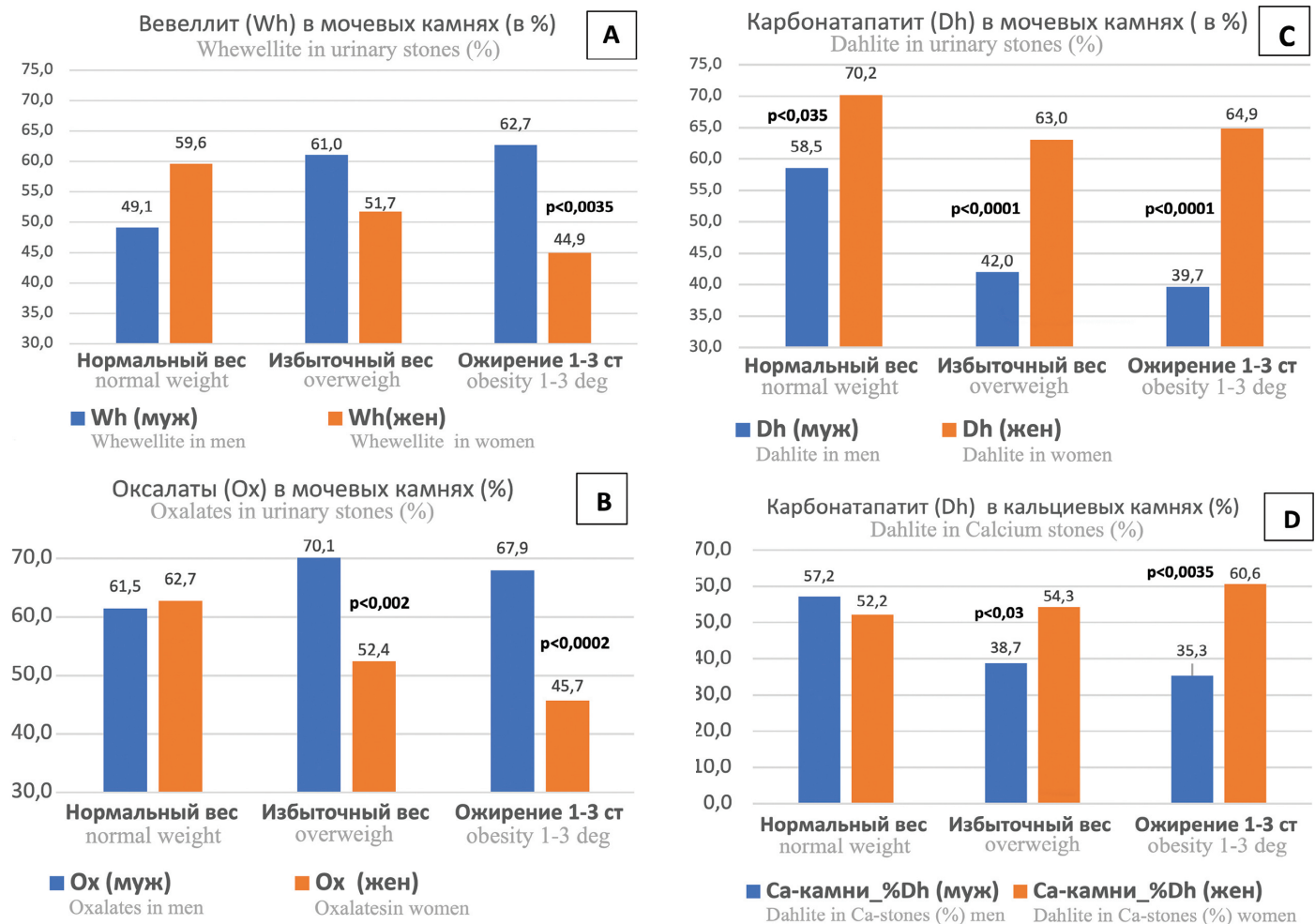


Рис. 4. Распределение оксалатного (А,В) и фосфатного (С, D) минеральных компонентов в мочевых камнях у пациентов с МКБ и различной величиной ИМТ.

Указаны показатели достоверности различия между мужчинами и женщинами

Fig. 4. Distribution of oxalate (A,B) and phosphate (C,D) mineral components in urinary stones of stone formers with different BMI values: – normal weight, overweight, obesity 1-3 degrees. Comparisons between men and women are indicated in p-values

свидетельствует о более сложных механизмах литогенеза и участии других метаболических факторов.

При одной и той же степени ожирения у пациентов с МКБ соотношение основных минеральных компонентов в мочевых камнях у мужчин и женщин имеет характерные отличия, что указывает на существование определенных гендерных различий в механизмах литогенеза.

Так, в мочевых камнях женщин по сравнению с мужчинами при развитии ожирения доля вевеллита (Wh) снижается на 39,6% (рис. 4А, $p < 0,0035$; χ^2 тест для тренда $p = 0,0011$), а в целом, доля оксалатного минерального компонента (Ох) уменьшается на 33,8% – 48,6% (рис. 4В, $p < 0,002$; χ^2 тест для тренда $p = 0,0001$). В противоположность этому с развитием ожирения у мужчин в отличие от женщин в мочевых камнях постепенно снижается содержание фосфатного компонента (карбонатапатита, Dh) на 20,0% – 63,5% (рис. 4С, $p < 0,0001$; χ^2 тест для тренда $p = 0,0001$). Такая же выраженная динамика снижения доли карбонатапатита наблюдается и в смешанных оксалатно-фосфатных («кальциевых») мочевых камнях – на 40,3% – 71,7% (рис. 4Д, $p < 0,03$; χ^2 тест для тренда $p = 0,0025$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показывают, что у пациентов с МКБ, страдающих ожирением, наблюдается формирование мочевых камней различного химического состава, причем распределение типов камней у мужчин и женщин отличается. Это позволяет полагать, что направленность литогенеза зависит от выраженности ожирения и связанных с ним патогенетических механизмов, в результате которых формируются литогенные метаболические факторы, в разной степени влияющие на активность камнеобразования у мужчин и женщин.

Так, у пациентов обоих полов при развитии ожирения возрастает частота выявления мочекислых камней по сравнению с пациентами нормального веса, что приводит к значительному повышению относительного риска формирования мочекислых камней: у женщин более, чем в 3 раза, а у мужчин – в 9-10 раз. Однако F.Y. Chu и соавт. наблюдали только слабую связь на уровне тенденции, между ожирением и развитием мочекислых камней [21]. Прирост доли мочекислых камней при увеличении ИМТ, но не оксалатных и фосфатных

камней, наблюдали ранее M. Daudon и соавт. [22]. Однако это увеличение, даже у мужчин, было более, чем вдвое ниже по сравнению с нашими результатами.

При морбидном ожирении (ИМТ ≥ 40 кг/м²) доля мочекаменных камней может возрасти до 23,9% по сравнению с 8,9% у пациентов, имеющих нормальный вес при сохранении преобладающей доли оксалатных камней [23]. Сходные данные были получены в настоящем исследовании: при морбидном ожирении (ИМТ > 35 кг/м²) по сравнению с пациентами нормального веса доля мочекаменных камней составляла у мужчин 35,0% vs 3,5% и у женщин 29,3% vs 8,8%. Как было установлено нами, возрастание доли мочекаменных камней при прогрессировании ожирения приводит к изменению соотношения других типов камней: у женщин относительная доля оксалатных камней снижается, а доля камней из карбонатапатита сохраняется высокой по сравнению с мужчинами.

Учитывая, что гиперурикурия не является ведущим фактором образования мочекаменных камней, по сравнению с низким уровнем рН мочи, тем не менее, гиперурикурия выявляется у 63% пациентов с мочекаменными камнями [24, 25]. Даже при отсутствии стабильно низкого рН мочи гиперурикурия может привести к образованию камней, которые в этом случае часто представляют собой смешанные камни, состоящие из оксалата кальция и урата [26].

Как было показано нами, при возрастании ИМТ проявляется воздействие этих двух литогенных факторов – повышенной экскреции мочевой кислоты и снижения рН мочи, более выраженное у мужчин, чем у женщин. По-видимому, такое более сильное литогенное воздействие является причиной и более активного уратного литогенеза у мужчин, поскольку у них доля мочекаменных камней в 1,2–1,5 раза выше по сравнению с женщинами.

Как отмечено в данной работе, гендерные особенности метаболизма литогенных веществ наблюдаются уже у пациентов с МКБ, имеющих нормальный вес. Так, пациенты-мужчины нормального веса в отличие от женщин имеют более высокий уровень фосфора крови и повышенную экскрецию с мочой кальция и фосфора.

Возможно, подобные гендерные особенности литогенных метаболических факторов имеют связь с тем фактом, что на протяжении последних десятилетий наибольшая распространенность МКБ наблюдается у мужчин по сравнению с женщинами и соотношение мужчины/женщины (гендерный коэффициент) в различных странах мира составляет примерно 1,5–2,5 [29, 30]. Однако считают, что преобладание мужчин среди пациентов с МКБ объясняется особыми механизмами литогенеза, непосредственно не связанными с уровнем половых гормонов (тестостерона и эстрадиола). Последнее было продемонстрировано при анализе результатов обследования 10 193 участников исследо-

вания NHANES после корректирования данных по таким факторам риска камнеобразования, как возраст, раса, ИМТ и сопутствующие заболевания [31]. В то же время имеются данные о снижении гендерного коэффициента в США за 30 лет (1970–2000 гг.) с 3:1 до 1,3:1, что связывают с изменениями в питании, а также с распространением метаболического синдрома, ожирения и диабета [32]. Тем не менее, гендерный коэффициент в различных странах продолжает сохраняться выше единицы (1,3–4,0), свидетельствуя о большей склонности мужчин к формированию мочевых камней по сравнению с женщинами [27, 28, 33, 35–37].

По мере развития ожирения гендерные различия литогенеза, как показано в настоящей работе, становятся еще более заметными. В отличие от женщин это проявляется у пациентов мужчин более выраженной экскрецией с мочой кальция, мочевой кислоты, фосфора и магния; высоким уровнем в крови фосфора, мочевой кислоты и снижением в крови уровня кальция и магния. Подобные данные были получены при обследовании 5 942 пациентов с МКБ, согласно которым у пациентов с ожирением (свыше 120 кг для мужчин и 100 кг для женщин) по сравнению с пациентами, не страдающими ожирением, отмечены более высокие показатели экскреции кальция, оксалатов и мочевой кислоты, а также более низкие значения рН мочи, что увеличивает риск образования камней в почках [38].

Обследование 527 больных с идиопатическим кальций-оксалатным уролитиазом также показало на существование тесной положительной корреляции у пациентов обоих полов между ИМТ и экскрецией мочевой кислотой, натрия и фосфора, и отрицательной корреляционной связи между ИМТ и рН мочи. При этом авторами отмечена прямая зависимость между ИМТ и экскрецией кальция только у мужчин, но не у женщин [39]. Аналогичные данные были получены и в настоящем исследовании.

G.C. Curhan и E.N. Taylor, анализируя данные трех крупных когортных исследований (NHS I и II и HPFS), изучили экскреторные показатели мочи у лиц, имевших и не имевших эпизоды МКБ в течение своей жизни. Было обнаружено, что у мужчин с МКБ и более высоким ИМТ наблюдались и более высокие показатели экскреции с мочой кальция, оксалатов, натрия, мочевой кислоты, магния и фосфора, а также более низкий рН мочи. У женщин с МКБ корреляция между ИМТ и экскрецией кальция и магния отсутствовала, а по другим показателям была менее выражена [40].

Сходные результаты были получены и в настоящем исследовании. По мнению E.N. Taylor, G.C. Curhan положительная корреляция между увеличением ИМТ и ростом экскрецией кальция и фосфора обусловлена повышенным потреблением пациентами с ожирением животного белка и натрия, а не функциональными и метаболическими нарушениями, вызываемыми

самим ожирением [40]. Это указывает на возможность снижения литогенности мочи у пациентов с ожирением путем коррекции рациона, изменяя нутриентный состав потребляемой пищи.

Следует заметить, что E.N. Taylor и соавт. не обнаружили связи между величиной ИМТ и показателем перенасыщенности мочи оксалатом кальция ни у мужчин, ни у женщин, тогда как между ИМТ и перенасыщенностью мочи мочевой кислотой такая прямая зависимость была сильно выражена, особенно у мужчин [40]. Это в определенной степени подтверждается повышенной урикурией у мужчин, согласно результатам проведенного нами настоящего исследования.

Действительно, частота встречаемости оксалатных камней снижается у пациентов обоих полов по мере развития ожирения, причем более выражено у женщин с ожирением 2-3 степени. В то же время, показатели ОР возникновения мочекислых камней при развитии ожирения у мужчин с МКБ почти в 3 раза выше показателей ОР для этих камней у женщин. Это, по-видимому, связано с более высокой перенасыщенностью мочи мочевой кислотой у мужчин, с одной стороны и более выраженной «чистой экскрецией кислот» (Net Acid Excretion) – с другой стороны, что характерно для пациентов с мочекислыми камнями и высоким индексом массы тела [41].

ВЫВОДЫ

У пациентов с МКБ существуют гендерные отличия по метаболическим факторам риска, которые проявляются уже у пациентов с нормальным весом и становятся более заметными при прогрессировании ожирения. Формирование мочевых камней в значительной степени связано со степенью ожирения. С возрастанием ИМТ соотношение между метаболическими типами камней у пациентов изменяется и приобретает характерные отличия у мужчин и женщин. По сравнению с пациентами нормального веса при развитии ожирения риск развития уратного уролитиаза у мужчин возрастает в значительно большей степени, чем у женщин. Со степенью ожирения ассоциированы метаболические факторы, участвующие в литогенезе, наиболее выраженные у мужчин в виде повышенной экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфора, магния и низких значений pH мочи. По-видимому, ожирение можно рассматривать как комплексный метаболический литогенный фактор мочекислового уролитиаза, имеющий гендерные особенности. Учитывая это, требуется особый комплексный подход к профилактическому или противорецидивному лечению, включающему как меры по нормализации ИМТ, так и меры по устранению или ослаблению воздействия сопутствующих литогенных метаболических факторов. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark. «European Health for All database (HFA-DB)», Updated: 08 September 2020; URL: https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_627-3020-age-standardized-prevalence-of-overweight-defined-as-bmi-25-kgm2-in-people-aged-18-years-and-over-who-estimates/
2. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark. «European Health for All database (HFA-DB)», Updated: 08 September 2020; URL: https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_630-3023-age-standardized-prevalence-of-obesity-defined-as-bmi-30-kgm2-in-people-aged-18-years-and-over-who-estimates/
3. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. Body fatness, diabetes, physical activity and risk of kidney stones: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2018;33(11):1033-1047. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0426-4>.
4. Carbone A, Al Salhi Y, Tasca A, Palleschi G, Fuschi A, De Nunzio C, et al. Obesity and kidney stone disease: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol* 2018;70(4):393-400. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.18.03113-2>.
5. Feng X, Wu W, Zhao F, Xu F, Han D, Guo X, et al. Relationship between body mass index and kidney stones based on dose-response analyses using restricted cubic splines applied to NHANES 2011-2016 Data. *J Ren Nutr* 2021;31(3):263-269. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2020.05.003>.
6. Yoshimura E, Sawada SS, Lee IM, Gando Y, Kamada M, Matsushita M, et al. Body mass index and kidney stones: a cohort study of Japanese Men. *J Epidemiol* 2016;26(3):131-6. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20150049>.
7. Geraghty R.M, Cook P, Roderick P, Somani B. Risk of metabolic syndrome in kidney stone formers: a comparative cohort study with a median follow-up of 19 years. *J Clin Med* 2021;10(5):978. <https://doi.org/10.3390/jcm10050978>.
8. Kelly C, Geraghty RM, Somani BK. Nephrolithiasis in the obese patient. *Curr Urol Rep* 18;20(7):36. <https://doi.org/10.1007/s11934-019-0898-0>.
9. Sarica K. Obesity and stones. *Curr Opin Urol* 2019;29(1):27-32. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000557>.
10. Singh NP, Boyd CJ, Poore W, Wood K, Assimos DG. Obesity and kidney stone procedures. *Rev Urol* 2020;22(1):24-29.
11. Kim S, Chang Y, Yun KE, Jung HS, Kim I, Hyun YY, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes and risk of renal stone: a cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2019;43(4):852-861. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0140-z>.
12. Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Magnuson T, Johns R, Matlaga BR. The association of increasing body mass index and kidney stone disease. *J Urol* 2010;183:571-5.
13. Negri AL, Spivacow FR, Del Valle EE, Forrester M, Rosende G, Pinduli I. Role of overweight and obesity on the urinary excretion of promoters and inhibitors of stone formation in stone formers. *Urol Res* 2008;36:303-7.
14. Ekeruo Wo, Tan YH, Young MD, Dahm P, Maloney ME, Mathias BJ, et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J Urol* 2004;172:159-63.
15. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006;34:193-9.
16. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1645-52.
17. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005;293:455-62.
18. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995; 452 p.
19. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000; 253 p.
20. Sistrom CL, Garvan CW. Proportions, odds, and risk. *Radiology* 2004;230(1):12-19. <https://doi.org/10.1148/radiol.2301031028>.
21. Chu FY, Chang CC, Huang PH, Lin YN, Ku PW, Sun JT, et al. The association of uric acid calculi with obesity, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, and hypertension. *Biomed Res Int* 2017;2017:7523960. <https://doi.org/10.1155/2017/7523960>.
22. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006;34(3):193-9. <https://doi.org/10.1007/s00240-006-0042-8>.
23. Kadlec AO, Greco K, Fridirici ZC, Hart ST, Vellos T, Turk TM. Metabolic syndrome and urinary stone composition: what factors matter most? *Urology* 2012;80(4):805-10. <https://orcid.org/10.1016/j.urology.2012.05.011>.
24. Dardamanis M. Pathomechanisms of nephrolithiasis. *Hippokratia* 2013;17:100-7.
25. Strohmaier WL, Wrobel BM, Schubert G. Overweight, insulin resistance and blood pressure

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

(parameters of the metabolic syndrome) in uric acid urolithiasis. *Urol Res* 2012;40:171–5

26. Ngo TC, Assimos DG. Uric Acid nephrolithiasis: recent progress and future directions. *Rev Urol* 2007;9:17–27.

27. Scales CD, Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS, Urologic diseases in America P (2012) Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 62(1):160–165. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.052>.

28. Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G (2011) Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol* 185(4):1304–1311. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.11.073>.

29. Walker V, Stansbridge EM, Grifn DG (2013) Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic. *Ann Clin Biochem* 50 (Pt 2):127–139. doi:10.1258/acb.2012.012122

30. Zeng Q, He Y. Age-specific prevalence of kidney stones in Chinese urban inhabitants. *Urolithiasis* 2013;41 (1):91–93. <https://doi.org/10.1007/s00240-012-0520-0>.

31. Nackeeran S, Katz J, Ramasamy R, Marcovich R. Association between sex hormones and kidney stones: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *World J Urol* 2021;39(4):1269–1275. <https://orcid.org/10.1007/s00345-020-03286-w>.

32. Lieske JC, Pena de la Vega LS, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibson CL, Ho KL, Gettman MT. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int* 2006;69 (4):760–764. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000150>

33. Strope SA, Wolf JS, Jr, Hollenbeck BK. Changes in gender distribution of urinary

stone disease. *Urology* 2010;75 (3):543–546, 546 e541. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2009.08.007>

34. Asper R. Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis. *Urol Res* 1984;12(1):1–5.

35. Abomelha MS, Al-Khader AA, Arnold J. Urolithiasis in Saudi Arabia. *Urology* 1990;35(1):31–34

36. Lee YH, Huang WC, Tsai JY, Lu CM, Chen WC, Lee MH, et al. Epidemiological studies on the prevalence of upper urinary calculi in Taiwan. *Urol Int* 2002;68(3):172–177. <https://doi.org/10.1159/000048445>

37. Kabore FA, Kambou T, Zango B, Ouattara A, Simpore M, Lougue-Sorgho C, et al. Epidemiology of a cohort of 450 urolithiasis at the Yalgado Ouedraogo University hospital of Ouagadougou (Burkina Faso). *Progres Urol* 2013;23 (12):971–976

38. Powell CR, Stoller ML, Schwartz BF, Kane C, Gentle DL, Bruce JE, et al. Impact of body weight on urinary electrolytes in urinary stone formers. *Urology* 2000;55(6):825–30. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)00617-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00617-2).

39. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res* 2004;12(1):106–13. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.14>.

40. Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. *Am J Kidney Dis* 2006;48(6):905–15. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.09.004>.

41. Bobulescu IA, Park SK, Xu LHR, Blanco F, Poindexter J, Adams-Huet B, et al. Net Acid Excretion and Urinary Organic Anions in Idiopathic Uric Acid Nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(3):411–420. <https://doi.org/10.2215/CJN.10420818>.

Сведения об авторах:

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; Москва, Россия; sergeygol124@mail.ru, РИНЦ Author ID 636685

Просьянников М.Ю. – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; prosyannikov@gmail.com, РИНЦ Author ID 791050

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; kaprin@mail.ru; РИНЦ AuthorID 96775

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; uroinfo@yandex.ru, РИНЦ Author ID 622663

Анохин Н.В. – к.м.н., научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; anokhinmikolay@yandex.ru, РИНЦ AuthorID 880749

Войтко Д.А. – к.м.н., научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; 1987vda@mail.ru, РИНЦ AuthorID 942353

Дрожжева В.В. – старший научный сотрудник группы клинической лабораторной диагностики научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; drozhzhevavv@mail.ru, РИНЦ Author ID 696724

Вклад авторов:

Голованов С.А. – анализ соответствующих теме научных публикаций, разработка дизайна исследования, обобщение и статистический анализ полученных данных, 20%
 Просьянников М.Ю. – сбор первичного материала, раздел «Обсуждение результатов исследования», 20%
 Каприн А.Д. – научное руководство, 10%
 Сивков А.В. – раздел «Обсуждение результатов исследования», 15%
 Анохин Н.В. – участие в сборе первичного материала, дизайн графического материала, 13%
 Войтко Д.А. – участие в сборе первичного материала, в статистической обработке данных 12%
 Дрожжева В.В. – сбор первичного материала, обсуждение результатов исследования, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 08.08.21

Результаты рецензирования: 19.09.21

Исправления получены: 15.10.21

Принята к публикации: 25.10.21

Information about authors:

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of group of scientific laboratory department, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; sergeygol124@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Prosyannikov M.Yu. – PhD, Head of Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; prosyannikov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Kaprin A.D. – Dr. Sc, professor, academician of RAS, general director of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; kaprin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Sivkov A.V. – PhD, deputy director on scientific work of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; uroinfo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Anokhin N.V. – PhD, Researcher of the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; anokhinmikolay@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Voytko D.A. – PhD, Researcher of the department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; 1987vda@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Drozhzheva V.V. – researcher of scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological; Moscow, Russia

Authors' contributions:

Golovanov S.A. – analysis of relevant scientific publications, development of research design, generalization and statistical analysis of the data obtained, 20%
 Prosyannikov M.Yu. – collection of primary material, section «Discussion of research results», 20%
 Kaprin A.D. – Scientific Guide, 10%
 Sivkov A.V. – section Discussion of the results of the study, 15%
 Anokhin N.V. – participation in the collection of primary material, design of graphic material, 13%
 Voytko D.A. – participation in the collection of primary material, in the statistical processing of data, 12%
 Drozhzheva V.V. – collection of primary material, discussion of the results of the study, 10%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 08.08.21

Peer review: 19.09.21

Corrections received: 15.10.21

Accepted for publication: 25.10.21

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-90-94>

Резекция почки при мочекаменной болезни. История повторяется?

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

И.Э. Мамаев^{1,2}, К.К. Ахмедов², С.В. Котов¹

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; д. 1, ул. Островитянова, Москва, 117198, Россия

² ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ; д. 26, ул. Бакинская, Москва, 115560, Россия

Контакт: Мамаев Ибрагим Энверович, dr.mamaev@mail.ru

Аннотация:

Введение. Наличие конкремента в расширенной изолированной почечной чашечке, как правило, требует эндоскопического или перкутанного вмешательства с целью его удаления и устранения причины локального нарушения оттока мочи. В случаях, когда чашка или группа чашек значительно расширены или паренхима над расширенной чашкой атрофирована, возможностей эндоскопической или перкутанной коррекции может быть недостаточно. В такой ситуации эффективным методом коррекции может быть лапароскопическая резекция сегмента почки.

Материалы и методы. За период с 2016 по 2021 годы нами оперировано 4 пациентки с конкрементами в изолированных почечных чашечках. У 3 из 4 из них имело место рецидивное камнеобразование в разные сроки после выполненной ранее перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛ). У всех пациенток отмечалось значительное расширение содержащей камень чашечки и локальная атрофия паренхимы с её истончением до 1-2 мм. Во всех случаях выполнена резекция сегмента почки, содержащего камень: у 2 пациенток – верхнего и у 2 – нижнего. Период наблюдения составил от 4 до 52 месяцев. Результат оценивали путем проведения компьютерной томографии (КТ) почек с контрастированием через 10-18 месяцев после операции.

Результаты. Во всех оцененных случаях достигнут хороший клинический эффект. На протяжении периода наблюдения рецидива формирования конкрементов в оперированных почках не отмечено. КТ демонстрировала удовлетворительную функцию почки и отсутствие признаков нарушения внутривидовой уродинамики.

Заключение. В ситуациях, когда имеет место сочетание ряда анатомических и клинических факторов, резекция почки при мочекаменной болезни может оказаться оправданной и избавить пациента от рецидивов заболевания.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; камень почки; дивертикул чашечки; гидрокаликс; резекция почки.

Для цитирования: Мамаев И.Э., Ахмедов К.К., Котов С.В. Резекция почки при мочекаменной болезни. История повторяется? Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(4):90-94; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-90-94>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-90-94>

Partial nephrectomy for urolithiasis treatment. History repeats itself?

CLINICAL CASE

I.E. Mamaev^{1,2}, K.K. Akhmedov², S.V. Kotov¹

¹ N.I. Pirogov Russian national research medical university; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117198, Russia

² V.M. Buyanov moscow city clinical hospital; 26, Bakinskaya str. Moscow, 115560, Russia

Contacts: Ibragim E. Mamaev, dr.mamaev@mail.ru

Summary:

Introduction. Presence of calculus in an enlarged isolated renal calyx requires endoscopic or percutaneous correction to remove the calculus and eliminate the cause of local urodynamic disorders. If the calyx is significantly enlarged or the parenchyma over the enlarged calyx is atrophied, the possibilities of endoscopic or percutaneous surgery may not be enough. In such a situation, laparoscopic resection of the kidney segment can be an effective method of correction.

Materials and methods. During the period from 2016 to 2021, we operated on 4 patients with calculi in isolated renal calices. In 3 out of 4 patients, recurrent stone formation occurred after the previously performed PCNL. All patients had a significant expansion of the calyx containing the stone and local atrophy of the parenchyma. In all cases, resection of the kidney segment containing the stone was performed. In 2 cases of the upper segment and in other 2 patients the lower segment of kidney was resected. The observation period ranged from 4 to 52 months. The result was assessed by performing computer tomography (CT) of the kidneys with contrast 10-18 months after surgery.

Results. Good clinical effect was achieved in all cases. During the observation period, no recurrence of stone formation in the operated kidneys was observed. CT showed normal renal function and no signs of intrarenal urodynamic impairment.

Conclusion. In situations where there is a combination of a number of anatomical and clinical factors, kidney resection in urolithiasis may be justified and save the patient from relapses of the disease.

Key words: urolithiasis; renal stone; caliceal diverticulum; hydrocalyx; partial nephrectomy.

For citation: Mamaev I.E., Akhmedov K.K., Kotov S.V. Partial nephrectomy for urolithiasis treatment. History repeats itself? Experimental and Clinical Urology, 2021;14(4):90-94; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-90-94>

ВВЕДЕНИЕ

К резекции почки при мочекаменной болезни специалисты относятся сегодня как к методу, имеющему больше историческое значение. Подавляющее большинство публикаций, посвященных такого рода операциям, относится к 7-8 декадам прошлого века [1-3].

Исследования, касающиеся данной темы, по большей части зарубежные, однако есть и отечественные, некоторые из них выполнены на сравнительно большом материале [4].

В работе Л. Гликмана и соавт. проанализированы результаты резекции почки по поводу мочекаменной болезни у 149 пациентов. Все публикации объединяет констатация одного факта – это меньшая частота рецидивов камнеобразования в группе перенесших резекцию почки по сравнению с пациентами, которым была выполнена пиелолитотомия или нефролитотомия. Фактически, такого рода результаты и позволяли оправдывать использование резекции почки в лечении пациентов с мочевыми камнями. С широким внедрением в рутинную практику перкутанной хирургии этому варианту лечения оставалось все меньше места, поскольку «плата» за рецидив стала неизмеримо меньше. Выбор между потерей части органа посредством более сложной открытой операции ради некоторого снижения вероятности рецидива и риском повторной перкутанной операции был очевиден. Резекция почки при мочекаменной болезни постепенно сошла на нет. Тем не менее состояния, при которых пациент был обречен на рецидив ввиду, прежде всего, анатомических предпосылок состояния чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), никуда не делись. Ниже мы приводим свой опыт резекции почки по поводу рецидивного камнеобразования в анатомически измененных отделах чашечно-лоханочной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2016 по 2021 год нами оперировано 4 пациентки с конкрементами в изолированных расширенных почечных чашечках с истонченной паренхимой. У 3 из 4 из них имело место рецидивное камнеобразование в разные сроки после выполненной ранее перкутанной нефролитотомии (ПНЛ). Известно, что в одном случае ПНЛ дополнялась инфундибулотомией. У всех больных имело место значительное расширение содержащей камень чашечки и локальная атрофия паренхимы с истончением ее до 1-2 мм. Во всех случаях выполнена лапароскопическая резекция сегмента почки, содержащего камень: у 2 пациенток верхнего сегмента и у 2 пациенток – нижнего. Тепловая ишемия была у 3 из 4 пациентов, время болезни не превышало 25 минут. Период наблюдения составил от 4 до 52 месяцев. Результат оценивали путем проведения компью-

терной томографии (КТ) почек с контрастированием через 10-18 месяцев после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Одна больная выбыла из наблюдения ввиду отсутствия связи с ней. В остальных случаях достигнут хороший клинический эффект. На протяжении периода наблюдения рецидива формирования конкрементов в оперированных почках не отмечено. Уровень креатинина оставался в пределах нормы. У всех больных КТ продемонстрировала отсутствие рецидива камнеобразования, удовлетворительную функцию почки и удовлетворительный пассаж мочи. Ни одной из пациенток не потребовалась повторная госпитализация, причиной которой послужило бы заболевание оперированной почки.

Считаем целесообразным привести следующее клиническое наблюдение.

Пациентка Б., 47 лет. Анамнез заболевания. В 2001 год перенесла пиелолитотомию слева. В период с 2005 по 2015 гг. ежегодно госпитализировалась по поводу почечной колики и обструктивного пиелонефрита слева, а также эпизода уросепсиса. Пациентке неоднократно выполнялось дренирование верхних мочевых путей слева, также перенесла несколько контактных уретеролитотрипсий (КУЛТ). В 2015 г. ей выполнена ПНЛ слева. Достигнут статус «stone free», однако уже в 2016-2017 гг. диагностировано рецидивное образование камней в левой почке. За этот период – два эпизода стационарного лечения (выполнялось внутреннее дренирование верхних мочевыводящих путей слева). В 2019 г. госпитализирована по поводу обструктивного пиелонефрита. При КТ диагностирована пиелокаликоектазия, конкременты нижней чашечки и лоханки, а также атрофия паренхимы нижнего сегмента левой почки (рис. 1 а, б). Установлен внутренний мочеточниковый стент. После купирования пиелонефрита выполнены лапароскопическая резекция нижнего сегмента левой почки и пиелонефролитотомия.

Интраоперационно имели место сложности, обусловленные рубцовым процессом в паранефральной клетчатке. Выполнена бешишемическая резекция, в расширенной чашечке было множество разнокалиберных рыхлых конкрементов и замазкообразное содержимое. После удаления нижнего сегмента, осуществлен разрез нижней стенки лоханки. Пиелотомический разрез объединен с просветом шейки нижней (удаленной) чашечки. Из лоханки извлечен легко крошащийся конкремент бело-желтого цвета. ЧЛС промыта физиологическим раствором – удален застойный сладж из чашечек. После иссечения слизистой остатка шейки нижней чашечки пиелотомический разрез и паренхима нижнего сегмента ушиты на стенте в один ряд непрерывным швом монофиламентной полигликолидной

нитью 2-0. Схема проведенного вмешательства представлена на рисунке 2.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Стент удален амбулаторно, спустя 3 недели после операции.

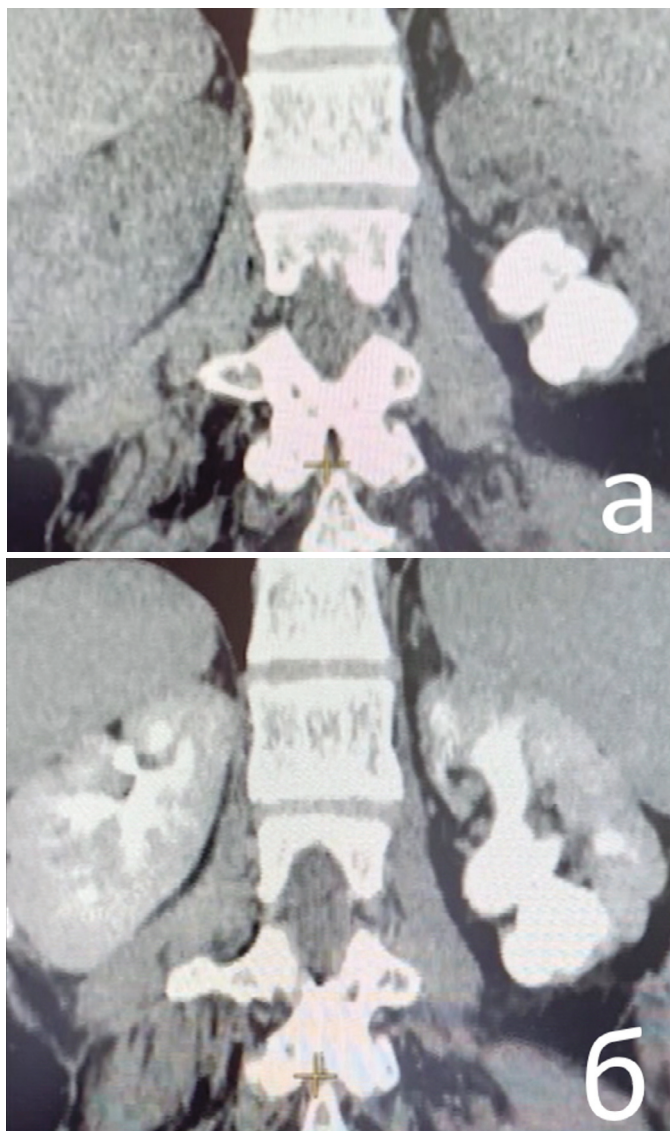


Рис. 1. Больная Б. Компьютерная томография почек до лапароскопической резекции почки (а – нативное исследование; б – исследование с контрастированием)

Fig. 1. (a – non-contrast CT; b – contrast enhanced CT)

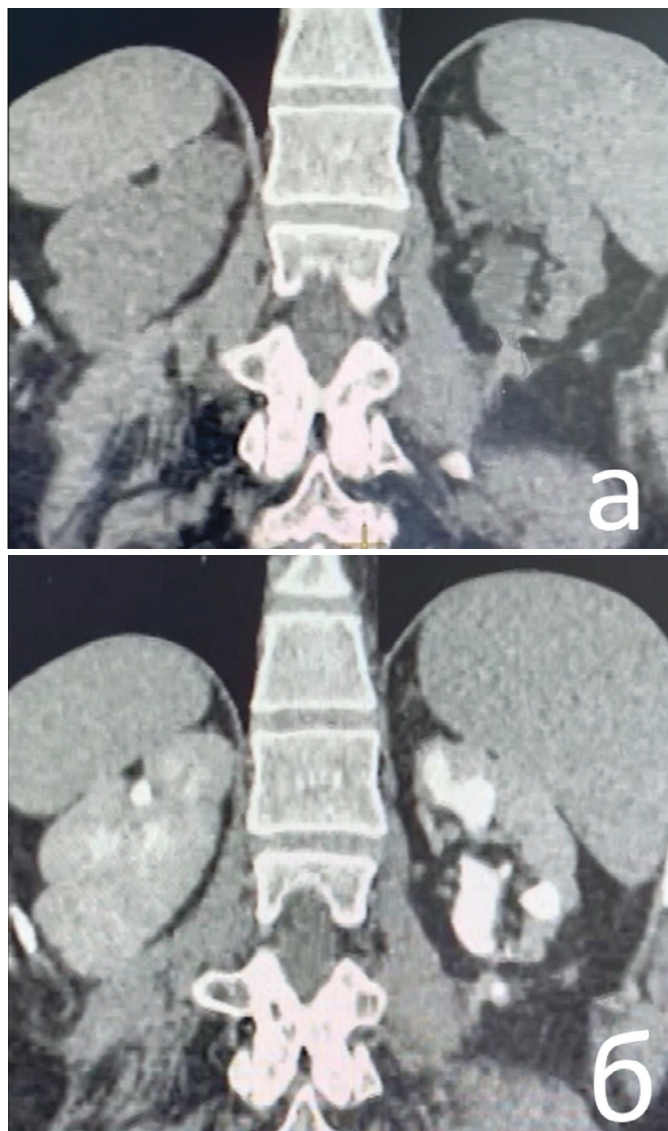


Рис. 3. Больная Б. Компьютерная томография почек через 3 года после лапароскопической резекции почки (а – нативное исследование, б – исследование с контрастированием)

Fig. 3. (a – non-contrast CT; b – contrast enhanced CT)

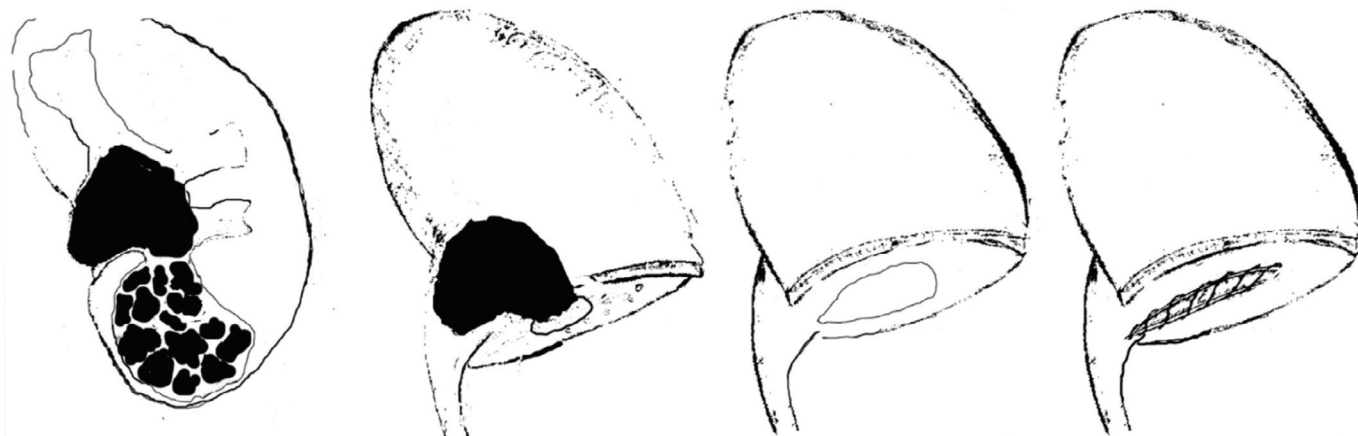


Рис. 2. Схема резекции почки
Fig 2. Partial nephrectomy pattern



Рис. 4. Лечебная тактика при чашечковом дивертикуле [9]
Fig. 4. Medical approaches of the calyceal diverticulum [9]

ентки нет и она полностью довольна результатом лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Если опустить состояния, обусловленные нарушением проходимости лоханочно-мочеточникового сегмента и мочеточника, то можно остановиться как минимум на двух диагнозах, в рамках которых уместно говорить о нарушении уродинамики верхних мочевых путей и повышенных рисках формирования камней. Это чашечковый дивертикул и гидрокаликс [5]. С точки зрения клиники и лечебной тактики заболевания во многом похожи. Чаще всего для коррекции указанных состояний используют инфундибулотомию – вмешательство, направленное на расширение соустья патологически расширенной части ЧЛС с собирательной системой [6-8]. Однако истончение паренхимы над чашечкой или ее дивертикулом меняет тактику. При истонченной паренхиме добиться адекватного опорожнения полостного образования даже с расширенным соустьем затруднительно и ведущую роль играет марсупиализация ее полости в условиях прекращения связи с собирательной системой. Наглядный алгоритм тактики в отношении чашечкового дивертикула приведен в статье В. Canales и соавт. [9] (рис. 4).

Обоснованность подобного подхода подтверждается современными работами, демонстрирующими высокую эффективность лапароскопической либо роботической марсупиализации полости дивертикула [10].

При гидрокаликсе марсупиализация в ее классическом понимании неприменима. В отличие от чашечкового дивертикула, даже чашечка с атрофичной паренхимой способна продуцировать определенное количество мочи. Помимо этого, хирургическое закрытие (ушивание) шейки чашечки ввиду анатомических особенностей задача более сложная, нежели в случае с дивертикулом. Описанные причины и определяют целесообразность резекции сегмента почки, содержащего гидрокаликс. Современных работ, описывающих сколько-нибудь значительный материал, касающийся резекции почки с камнями расширенной чашки нам найти не удалось. Однако в работе D. Frang и соавт. от 1987 года, основывающейся на анализе 85 случаев резекции сегмента с расширенной чашкой и камнем, продемонстрировано отсутствие рецидивных камней у 96% пациентов при сроке наблюдения более 8 лет [11].

ВЫВОДЫ

Резекция почки как рутинный метод лечения пациентов с мочекаменной болезнью имеет историческое значение. Факторы нарушения внутривисочечной уродинамики должны корректироваться в первую очередь эндоскопическими методами. Тем не менее, в редких ситуациях, когда имеет место неуспех эндоскопического лечения или наличествуют факторы, изначально определяющие необходимость более радикальной коррекции, лапароскопическая резекция почки способна обеспечить пациенту избавление от рецидивов мочекаменной болезни и сопряженных с ней осложнений. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wald U, Caine M, Solomon H. Partial nephrectomy in surgical treatment of calculous disease. *Urology* 1978;11(4):338-43. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(78\)90227-3](https://doi.org/10.1016/0090-4295(78)90227-3).
2. Bates RJ, Heaney JA, Kerr WS Jr. Segmental calculus disease: potential of partial nephrectomy. *Urology* 1981;17(5):409-14. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(81\)90178-3](https://doi.org/10.1016/0090-4295(81)90178-3).
3. Wein AJ, Carpinello VL, Mulholland SG, Murphy JJ. Partial nephrectomy: review of 80 cases emphasizing its role in management of localized renal stone disease. *Urology* 1977;10(3):193-6. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(77\)90057-7](https://doi.org/10.1016/0090-4295(77)90057-7).
4. Гликман Л., Левин И., Соломон Г. Резекция почки при почечнокаменной болезни. *Урология и нефрология* 1990;(1):37-42 [Glikman L, Levin I, Solomon H. Resection of kidney in nephrolithiasis. *Urologiya i nefrologiya = Urology and nephrology* 1990;(1):37-42. (In Russian)]. PMID: 2336756.
5. Matlaga BR, Miller NL, Terry C, Kim SC, Kuo RL, Coe FL, et al. The pathogenesis of calyceal diverticular calculi. *Urol Res* 2007;35(1):35-40. <https://doi.org/10.1007/s00240-007-0080-x>.
6. Auge BK, Munver R, Kourambas J, Newman GE, Wu NZ, Preminger GM. Neofundibulotomy for the management of symptomatic caliceal diverticula. *J Urol* 2002;167(4):1616-20. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)65165-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)65165-8).
7. Kieran K, Nelson CP, Wolf S Jr, Arbor A. Ureterscopy for symptomatic hydrocalyces: a case series. *J Urol* 2006;175(4):536. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(18\)33853-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(18)33853-9).
8. Okumura A, Murakami K, Yoshida M, Nagakawa O, Fuse H. Percutaneous endoscopic treatment for calyceal diverticular calculi. *Int Urol Nephrol* 2005;37(1):5-8. <https://doi.org/10.1007/s11255-004-6076-3>.
9. Canales B, Monga M. Surgical management of the calyceal diverticulum. *Curr Opin Urol* 2003;13(3):255-60. <https://doi.org/10.1097/00042307-200305000-00015>.
10. Akca O, Zargar H, Autorino R, Brandao LF, Laydner H, Samarasekera D, et al. Robotic partial nephrectomy for caliceal diverticulum: a single-center case series. *J Endourol* 2014;28(8):958-61. <http://doi.org/10.1089/end.2014.0184>.
11. Frang D, Götz F, Hübner J, Nagy Z. Surgery of calculous hydrocalyx (calyceoplastic surgery). *Int Urol Nephrol* 1987;19(2):129-35. <https://doi.org/10.1007/BF02550462>.

Сведения об авторах:

Мамаев И.Э. – к.м.н., заведующий отделением урологии ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, доцент кафедры урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия; dr.mamaev@mail.ru; РИНЦ AuthorID 965579

Ахмедов К.К. – врач урологического отделения ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ; Москва, Россия; k.k.akhmedov@gmail.com; РИНЦ AuthorID 7121-3400

Котов С.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия; urokotov@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 667344

Вклад авторов:

Мамаев И.Э. – концепция и дизайн исследования, написание текста, 70%
Ахмедов К.К. – концепция и дизайн исследования, сбор, обработка материала, написание текста, 15%
Котов С.В. – концепция и дизайн исследования, 15%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 29.07.21

Результаты рецензирования: 10.08.21

Исправления получены: 30.09.21

Принята к публикации: 29.10.21

Information about authors:

Mamaev I.E. – PhD, head of urology department of V.M. Buyanov Moscow city hospital, assistant professor of the urology department of N.I. Pirogov Russian national research medical university; Moscow, Russia; dr.mamaev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5755-5950>

Akhmedov K.K. – urologist of the urology department of V.M. Buyanov Moscow city hospital; Moscow, Russia; k.k.akhmedov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9878-7782>

Kotov S.V. – Dr. Sc., professor, head of the urology and andrology department of the N. I. Pirogov Russian national research medical university; Moscow, Russia; urokotov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

Authors' contributions:

Mamaev I.E. – research design developing, article writing, 70%
Akhmedov K.K. – research design developing, obtaining and analyzing data, article writing, 15%
Kotov S.V. – research design developing, 15%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 29.07.21

Peer review: 10.08.21

Corrections received: 30.09.21

Accepted for publication: 29.10.21

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-95-101>

Моделирование нарушений сперматогенеза химиотерапевтическими средствами – Цисплатином и Доксорубицином

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Д.А. Охоботов, Г.Д. Сагарадзе, А.О. Монакова, Н.А. Басалова, В.Ю. Балабаньян, В.С. Попов, В.И. Кирпатовский, О.Ю. Нестерова, А.Ю. Ефименко, А.А. Камалов

Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова; д. 27, корп. 10, Ломоносовский просп., Москва, 119192, Россия

Контакт: Охоботов Дмитрий Александрович, 14072003t@mail.ru

Аннотация:

Введение. Цисплатин и Доксорубицин обладают выраженными токсическими эффектами в отношении сперматогенеза. Моделирование нарушений сперматогенеза с использованием данных препаратов может стать удобным и релевантным при проведении доклинических исследований по оценке специфической активности новых препаратов для лечения токсических случаев мужского бесплодия.

Цель. Оценка возможности использования Цисплатина и Доксорубицина для моделирования токсических нарушений сперматогенеза в экспериментах *in vivo*.

Материалы и методы. Работа выполнена на зрелых самцах крыс Wistar и мышей породной группы C57BL/6. Цисплатин вводили внутривентриально однократно в дозах 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг и 4 мг/кг (по 2 крысы в каждой группе). Оценивали выраженность нарушений сперматогенеза на 14 и 28-е сутки после введения. При многократном режиме Цисплатин вводили в дозе 4 мг/кг в течение 3-5 дней (по 8 крыс в группе). Доксорубицин вводили внутривентриально в дозах 1,5 мг/кг и 3 мг/кг (по 5 мышей в каждой группе). Оценивали выраженность нарушений сперматогенеза на 35-е сутки. Сравнение режимов использования препаратов было проведено при помощи U-критерия Манна-Уитни.

Результаты. Однократное введение Цисплатина не приводило к нарушению сперматогенеза. При многократном введении Цисплатина была отмечена выраженная общая токсичность и гибель животных, а максимальный процент поврежденных канальцев составлял всего 9,1%. Доксорубицин в используемых дозах вызывал выраженные нарушения структуры, отек и повреждение сперматогенеза почти в 100% канальцев.

Выводы. Использование Доксорубицина целесообразно для моделирования гонадотоксических эффектов ввиду выраженного длительного сперматотоксического действия при меньшей летальности животных. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования Доксорубициновой модели нарушения сперматогенеза для фармакологического изучения потенциальных лекарственных препаратов - стимуляторов регенерации для лечения мужского бесплодия.

Ключевые слова: Цисплатин; Доксорубицин; сперматогенез; гонадотоксичность.

Для цитирования: Охоботов Д.А., Сагарадзе Г.Д., Монакова А.О., Басалова Н.А., Балабаньян В.Ю., Попов В.С., Кирпатовский В.И., Нестерова О.Ю., Ефименко А.Ю., Камалов А.А. Моделирование нарушений сперматогенеза химиотерапевтическими средствами – Цисплатином и Доксорубицином. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(4):95-101; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-95-101>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-95-101>

Simulation of spermatogenesis disorders with chemotherapeutic agents – Cisplatin and Doxorubicin

EXPERIMENTAL RESEARCH

D.A. Okhobotov, G.D. Sagaradze, A.O. Monakova, N.A. Basalova, V.U. Balabanyan, V.S. Popov, V.I. Kirpatovskiy, O.Yu. Nesterova, A.Yu. Efimenko, A.A. Kamalov

Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University; d. 27, k. 10, Lomonosovskij prosp. Moscow, 119192, Russia

Contacts: Dmitry A. Okhobotov, 14072003@rambler.ru

Summary:

Introduction. Cisplatin and Doxorubicin have pronounced toxic effects on spermatogenesis. Modeling of spermatogenesis disorders using these drugs can become convenient and relevant when conducting preclinical studies to assess the specific activity of new drugs for the treatment of toxic cases of male infertility.

Objective. To evaluate the possibility of using Cisplatin and Doxorubicin for spermatogenesis disorders *in vivo* experiments.

Materials and methods. In our study a model of spermatogenesis disorders caused by Cisplatin and doxorubicin was tested in mature male Wistar rats and mice of the C57BL/6 breed group. Cisplatin was administered intraperitoneally once at doses of 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg and 4 mg/kg (2 rats in each group). The severity of spermatogenesis disorders was evaluated on the 14th and 28th days after administration. With multiple regimens, cisplatin was administered at a dose of 4 mg/kg for 3-5 days (8 rats per group). Doxorubicin was administered intraperitoneally at doses of 1,5 mg/kg and 3 mg/kg (5 mice in each group). The severity of spermatogenesis disorders was evaluated on the 35th day. The comparison of drug use modes was carried out using the Mann-Whitney U-test.

Results. A single administration of Cisplatin did not lead to a violation of spermatogenesis. Multiple administration of Cisplatin caused severe general toxicity and animal lethality, and the maximum percentage of damaged tubules was only 9.1%. Doxorubicin in all used doses caused severe structural disorders, edema and spermatogenesis disorders in almost 100% of tubules.

Conclusion. Using of Doxorubicin is reasonable for gonadotoxic effect modeling due to the long-term spermatotoxic effects along with lower animal lethality. Thus, Doxorubicin model can be useful for evaluation of specific pharmacological activity of potential drugs – regeneration stimulants for the treatment of male infertility.

Key words: Cisplatin; Doxorubicin; spermatogenesis; gonadotoxicity.

For citation: Okhobotov D.A., Sagaradze G.D., Monakova A.O., Basalova N.A., Balabanyan V.Yu., Popov V.S., Kirpatovskiy V.I., Nesterova O.Yu., Efimenko A.Yu., Kamalov A.A. Modeling of spermatogenesis disorders with chemotherapeutic agents – Cisplatin and Doxorubicin. Experimental and Clinical Urology 2021;14(4):95-101; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-95-101>

ВВЕДЕНИЕ

Сперматогенез представляет собой комплексный процесс деления и дифференцировки сперматогенного эпителия с образованием высокоспециализированных половых клеток – сперматозоидов. По данным ряда исследований сперматогенез в значительной степени подвержен пагубному воздействию окислительного стресса, возникновению которого могут способствовать инфекции половых органов, варикоцеле, токсины окружающей среды, а также прием ряда лекарственных препаратов [1, 2]. Известно, что нарушение фертильности, вплоть до бесплодия, могут вызывать базовые противовоспалительные средства, антибиотики, гормональные контрацептивы, цитостатики и другие противоопухолевые препараты [3].

В последние годы существенное внимание уделяется вопросам бесплодия, вызванного воздействием лучевой и химиотерапии, приводящим как к обратимым, так и необратимым нарушениям мужской фертильности [4, 5]. Активно развиваются исследования, направленные на фармакологическую коррекцию функции сперматогенного эпителия, в том числе с использованием биомедицинских клеточных продуктов [6]. Однако ввиду частого использования полимодальных схем лечения, включающих одновременное применение нескольких химиотерапевтических препаратов, выбор оптимального агента для моделирования нарушения сперматогенеза является нетривиальной задачей [7, 8]. Одним из подходов может являться применение распространенных и доступных химиотерапевтических препаратов, обладающих выраженными токсическими эффектами в отношении сперматогенеза, например, Цисплатина и Доксорубицина. Ключевым механизмом гонадотоксичности данных лекарственных препаратов является развитие дисбаланса про- и антиоксидантных процессов, приводящих к возникновению оксидативного стресса в семенниках и нарушению сперматогенного эпителия и ниши сперматогониальной стволовой клетки. Несмотря на то, что использование гонадотоксичных эффектов Цисплатина и Доксорубицина для моделирования патологии описано в ряде исследований, требуется дальнейшая оптимизация этих моделей для подбора оптимальных доз, режимов введения и контролируемых параметров, релевантных для клинических ситуаций и удобных для использования данных животных моделей в доклинических исследованиях для оценки специфической активности новых препаратов для лечения токсических случаев мужского бесплодия [9, 10].

Таким образом, целью настоящего исследования является оценка возможности использования Цисплатина и Доксорубицина для моделирования токсических нарушений сперматогенеза в экспериментах *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

Работа выполнена на половозрелых самцах крыс породной группы Wistar возраста 3,5-4,0 месяцев со стандартными весовыми характеристиками, полученных из питомника Филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. В исследовании также использовали половозрелых самцов мышей линии C57BL/6 возраста 3 месяца со стандартными весовыми характеристиками, полученных из питомника ИЦиГ СО РАН (Новосибирск).

Животные содержались в виварии лаборатории трансляционной медицины (ФФМ МГУ) в соответствии с ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. Исследования на животных проводили в соответствии с Директивой ЕС 201/63/EU.

Моделирование нарушений сперматогенеза

Для моделирования повреждения сперматогенеза Цисплатином были использованы два режима внутрибрюшинного введения препарата. В группу однократного введения Цисплатина (производитель: ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина») в дозах 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг и 4 мг/кг было включено 8 крыс: по 2 животных на каждую дозу соответственно. На 28 сутки после введения Цисплатина осуществляли выведение животных из эксперимента и гистологический контроль тестикулярных изменений. В группу многократного введения Цисплатина было включено 8 крыс, получавших Цисплатин в дозе 4 мг/кг в течение 3-5 дней.

Для моделирования повреждения сперматогенеза Доксорубицином были использованы два режима внутрибрюшинного введения препарата: однократное введение Доксорубицина (производитель: ООО ЛЭНС-ФАРМ) в дозе 1,5 мг/кг (низкая доза) и 3 мг/кг (высокая доза). В каждую группу было включено по 5 мышей. На 35 сутки после введения Доксорубицина осуществлялось выведение животных из эксперимента и гистологический контроль тестикулярных изменений.

Гистологический анализ

Семенники, полученные от животных на момент выведения из эксперимента, были зафиксированы в 10% формалине. Далее органы были залиты в парафин, подготовлены срезы толщиной 1 мкм. Для расчета количества атрофичных семенных канальцев на срезах ткани яичка была использована окраска гематоксилином-эозином. Семенные канальцы с тонким слоем сперматогенного эпителия (толщиной в один клеточный слой в среднем) и склерозированием просвета считали атрофичными.

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с использованием программного обеспечения STATISTICA 12. Было рассчитано процентное количество поврежденных канальцев в поле зрения для каждой модели и режима введения. Данные представлены в виде медиан и 25-, 75-го перцентилей, максимальных и минимальных значений. Сравнение моделей токсического повреждения сперматогенеза было проведено при помощи U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе однократного введения различных доз Цисплатина все исследуемые животные на 28-е сутки после инъекции были живы, видимых системных нарушений не наблюдалось. При гистологическом исследовании тканей яичка (табл. 1, рис. 1А) атрофированных и поврежденных канальцев не наблюдали, сперматогенный эпителий и сперматозоиды были сохранены

(на рис. 1 представлены данные для максимального режима дозирования – 4 мг/кг). При многократном введении Цисплатина в дозе 4 мг/кг была отмечена выраженная токсичность препарата, в результате которой животные погибали до окончания цикла инъекций. Из 8 крыс выжили 3: 2 после трехкратного и 1 – после четырехкратного введения Цисплатина. При гистологическом исследовании ткани яичек (рис. 1Б) до 9,1% семенных канальцев были повреждены (табл. 1).

Учитывая полученные результаты, для второй серии экспериментов был выбран другой химиотерапевтический препарат – Доксорубин, кроме того, для исключения видоспецифичности реакции на препараты исследование провели на мышах. Доксорубин как в низких, так и в высоких дозах оказывал тяжелое токсическое влияние на сперматогенез с наличием до 100% поврежденных канальцев (табл. 1). При гистологическом исследовании ткани яичек после введения Доксорубина (рис. 1 В, Г) было отмечено наличие менее 3-х слоев клеток на базальной мембране большинства канальцев, при этом часть клеток герминогенного

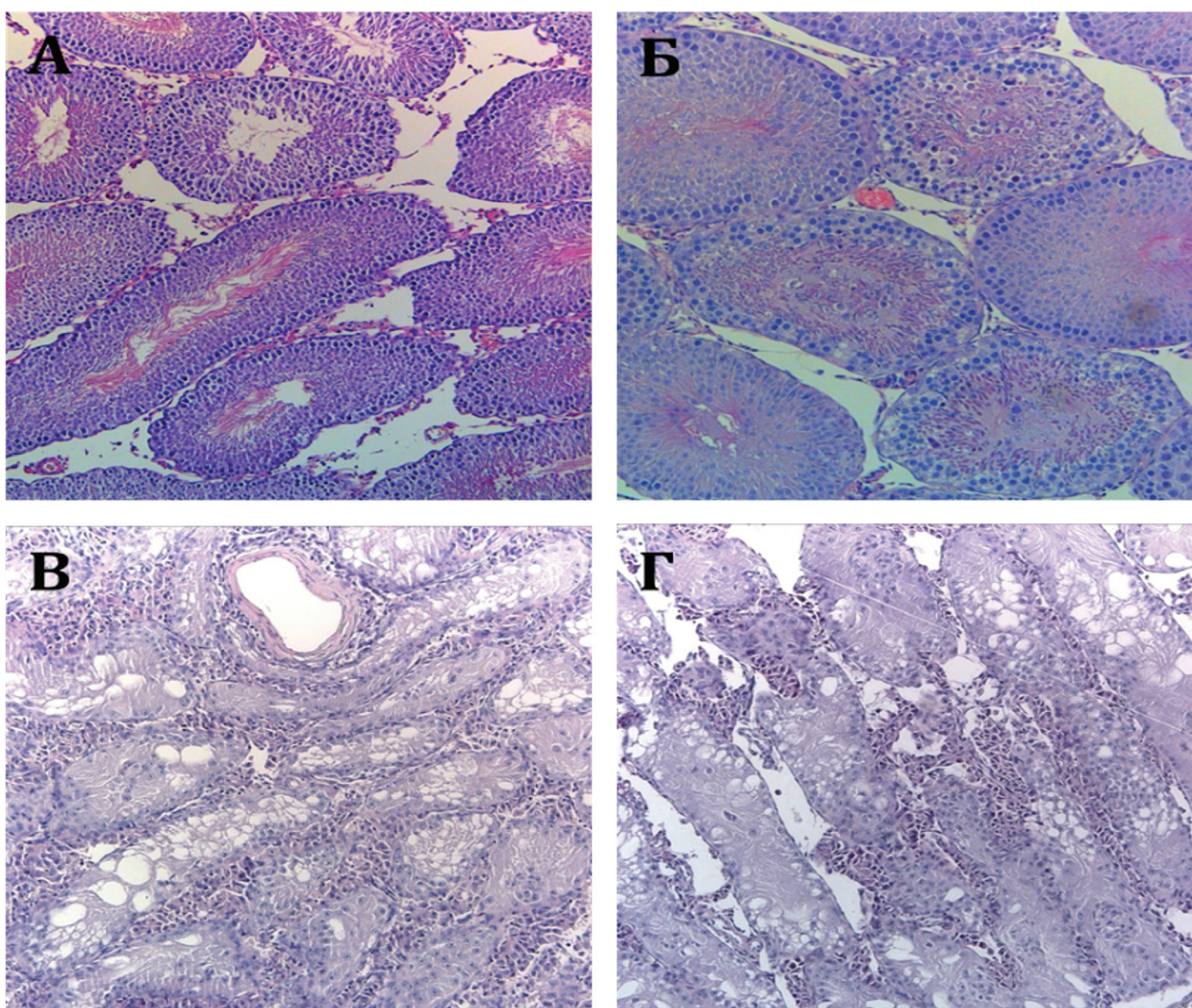


Рис. 1. Гистологическая картина срезов семенников крыс после внутрибрюшинного введения препаратов. А) Цисплатин однократно в дозе 4 мг/кг; Б) Цисплатин многократно (x4); В) Доксорубин в дозе 1,5 мг/кг; Г) Доксорубин в дозе 3 мг/кг. Увеличение 100х. Окраска гематоксилином-эозином.
 Fig. 1. Histology of rat testicles after intraperitoneal administration of drugs: А) cisplatin once at a dose of 4 mg/kg; B) cisplatin repeatedly (x4); C) doxorubicin at a dose of 1.5 mg/kg; D) doxorubicin at a dose of 3 mg/kg, 100x, hematoxylin-eosin.

Таблица 1. Количество поврежденных канальцев (%) в поле зрения для групп животных, которым вводили Цисплатин однократно (x1), многократно (xN), Доксорубицин в низкой (НД) или высокой (ВД) дозах для оценки гонадотоксичности
Table 1. The number of damaged tubules (%) in the field of vision for groups of animals that were administered Cisplatin once (x1), multiple (xN), Doxorubicin in high (HD) or low (LD) doses to assess gonadotoxicity

Поврежденные канальцы, % Damaged tubules, %	Цисплатин x1 Cisplatin x1 n=8	Цисплатин xN Cisplatin xN n=8	Доксорубицин, НД Doxorubicin, LD n=5	Доксорубицин, ВД Doxorubicin, HD n=5
Медиана Median	0	0	100	99,7
25%	0	0	99,4	99,5
75%	0	7,7	100	100
Минимум Minimum	0	0	97,4	98
Максимум Maximum	0	9,1	100	100

эпителия было смещена в просвет канальца. Количество сперматозоидов в просвете канальцев было снижено, а в некоторых канальцах зрелые сперматозоиды отсутствовали, что было сопряжено с появлением многочисленных вакуолярных структур, нарушающих нормальную архитектуру тканей яичка.

При попарном сравнении разных режимов введения и дозировок исследуемых препаратов было установлено, ввиду малого количества наблюдений, отсутствие статистически значимых различий внутри каж-

дой из предложенных моделей. Однако при многократном введении Цисплатина отмечалась тенденция к увеличению процентного содержания поврежденных семенных канальцев, но данное различие было статистически незначимым при сравнении с группой однократного введения препарата (рис. 2Б). При анализе нарушений сперматогенеза при введении Доксорубицина было установлено, что Доксорубицин как в низких, так и в высоких дозах повреждает канальцы и сперматогенный эпителий в большей степени, чем Цисплатин при любом режиме дозирования (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Доксорубицин и Цисплатин являются высокоэффективными противоопухолевыми препаратами, однако их применение, согласно данным литературы, сопряжено с выраженной гонадотоксичностью [11]. Известно, что Цисплатин запускает апоптоз герминогенных клеток яичек дозозависимым образом, а наибольшие изменения в семенниках наблюдаются при единичной внутрибрюшинной инъекции Цисплатина в дозе 10 мг/кг [12]. Согласно E.J. Chow и соавт. высокие дозы Цисплатина, вводимые мужчинам (более 488 мг/м²), ассоциированы со снижением вероятности наступления беременности в паре и рождения живого потомства, в то время как низкие дозы Цисплатина (355-487 мг/м²) снижали вероятность рождения живого ребенка при сопоставимой со здоровой популяцией частотой зачатия [13]. В исследовании P. Romerius и соавт. через 10 лет после проведенного курса лечения так называемой «стерилизующей» дозой Цисплатина (более 500 мг/м²) у 67% мужчин в спермограмме наблюдалась азооспермия, в то время как назначение низких доз препарата (менее 500 мг/м²) не вызывало подобных нарушений [14].

Похожие результаты были получены в условиях *in vitro* в исследовании M.A. Caroline и соавт. Было показано, что плотность герминогенного эпителия и пролиферирующих герминогенных клеток в яичках

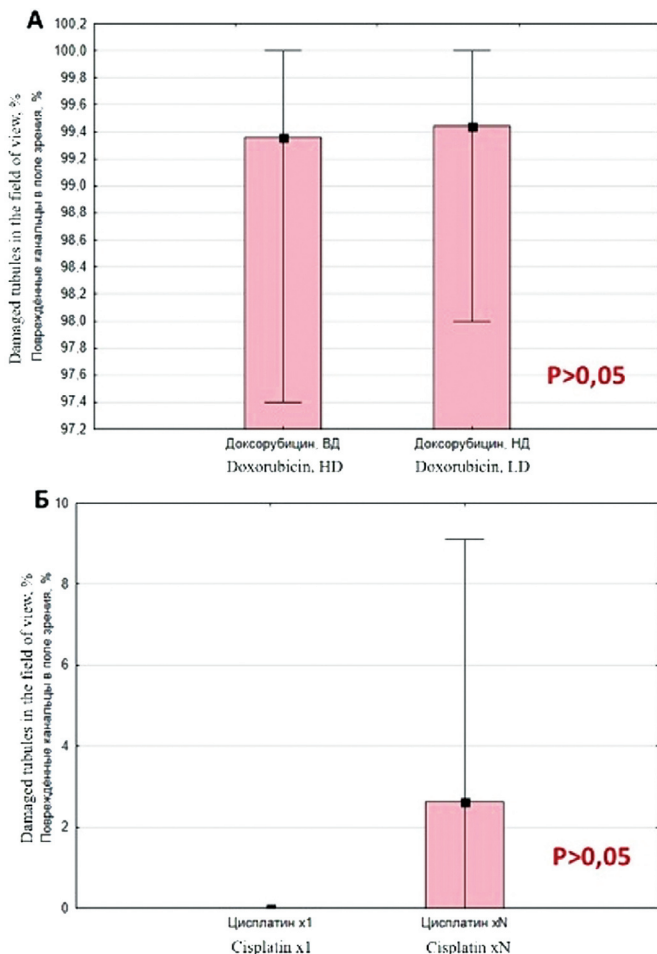


Рис. 2. Сравнительная оценка выраженности нарушений сперматогенеза при использовании Доксорубицина и Цисплатина
Fig. 2. Comparative assessment of the severity of spermatogenesis disorders using Doxorubicin and Cisplatin

уменьшается дозозависимым образом до 15% при инкубации в течение суток в среде с Цисплатином [15]. В нашем исследовании наблюдалась тенденция к подобному повреждению канальцев дозозависимым образом при многократном введении препарата, однако системная токсичность оказалась значительно выше гонадотоксичности, в результате чего животные были выведены из эксперимента ранее запланированного срока по причине повышенной гибели.

Исследования, проведенные на животных моделях, указывают на выраженное токсическое воздействие Цисплатина на морфологию семенников и сперматогенез. Так, по данным А.М. Aboul-Naga и соавт., единичная интраперитонеальная инъекция Цисплатина в дозе 5 мг/кг вызывала деформацию семенных канальцев, выраженное повреждение клеток Сертоли, клеток Лейдига, морфологии и ДНК сперматозоидов [16]. По данным Т. Kohsaka и соавт. внутрибрюшинная инъекция Цисплатина в дозе 6 мг/кг приводила к уменьшению диаметра семенных канальцев, дегенерации слоя зародышевых клеток, а также потере нормальных сперматозоидов, что было сопряжено со снижением уровня тестостерона по сравнению с контрольной группой [17]. Введение Цисплатина в дозе 7 мг/кг проявлялось более выраженным нарушением анатомии яичек: канальцы были практически лишены герминогенного эпителия, а базальная мембрана канальцев принимала вид гофрированной бумаги, что приводило к нарушению гематотестикулярного барьера и усугублению имеющихся нарушений [18]. Однако, в нашем исследовании однократная внутрибрюшинная инъекция Цисплатина в дозе 4 мг/кг не приводила к выраженным морфологическим нарушениям семенных канальцев, что может быть связано с различными дозами вводимых препаратов. В то же время доза 4 мг/кг для крыс является эквивалентной используемой в клинической практике дозе Цисплатина для пациентов.

Многократное внутрибрюшинное введение Цисплатина курсами по 5 дней в неделю в течение 3-х недель в дозе 1 мг/кг, по данным А.Р.А. Favareto и соавт., оказывало токсическое влияние на сперматогенез без выраженной системной токсичности. По окончании курса терапии Цисплатином в биоптатах яичек было отмечено уменьшение диаметра канальцев. При исследовании показателей спермограммы наблюдалось снижение подвижности сперматозоидов, а также уменьшение их количества по сравнению с контрольной группой, при этом подобные изменения носили обратимый характер [19]. В настоящем исследовании многократное введение Цисплатина в дозе 4 мг/кг приводило к выраженному системному токсическому эффекту, а изменения в семенниках были минимальными. Подобные различия с результатами, полученными в работе А.Р.А. Favareto и соавт. могут быть объяснены применением различных доз препарата. Многократное

введение в небольших дозах, по всей видимости, способствует накоплению Цисплатина в тканях, в дальнейшем кумулятивный эффект опосредует гонадотоксичность [20]. В то же время необходимость в длительном режиме введения препарата для развития нарушений сперматогенеза может снижать удобство применения подобной модели в доклинических исследованиях.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что для создания токсической модели сперматогенеза на основе Цисплатина необходимы более высокие дозы препарата. Однако в настоящем исследовании назначение высоких доз Цисплатина приводило к выраженной полиорганной недостаточности с дальнейшим выведением особей из эксперимента по причине их гибели.

Данные литературы по применению Доксорубицина для повреждения сперматогенеза не отличаются выраженной вариабельностью. Различные дозы вводимого препарата сопряжены с выраженной гонадотоксичностью. В исследовании S. Kaug и соавт. внутрибрюшинное трехкратное введение Доксорубицина в дозе 3 мг/кг вызывало уменьшение плотности и истончение герминогенного эпителия, нарушение нормальной структуры базальной мембраны и, как следствие, нарушение гематотестикулярного барьера. В биоптатах яичек было обнаружено большое количество атрофированных семенных канальцев, для которых было характерно включение многочисленных вакуолярных структур, также являющихся своеобразным маркером токсического повреждения [1]. Аналогичные данные были получены в работе Н.М. Khani и соавт. при четырехкратном внутрибрюшинном введении Доксорубицина [21]. При повышении дозы Доксорубицина до 5 мг/кг при однократном введении в спермограмме исследуемых животных было отмечено снижение общего количества сперматозоидов, а также нарушение их морфологии с появлением атипичных форм с микроцефалией, двумя головками, короткой хвостовой частью. Гистологическое исследование яичек выявило снижение плотности герминогенного эпителия с его отделением от базальной мембраны, вакуоляризацией и выходом в просвет канальцев [22]. Внутривенное введение 7 мг/кг Доксорубицина вызывало похожую гистологическую картину [23]. Полученные нами данные по индуцированному Доксорубицином повреждению сперматогенеза полностью согласуются с литературными данными. Как относительно небольшие (1,5 мг/кг), так и высокие дозы Доксорубицина (3 мг/кг) при многократном введении вызывают выраженные морфологические изменения ткани яичек с повреждением более 95% семенных канальцев, что делает индуцированные Доксорубицином повреждения сперматогенеза наиболее удобной моделью для изучения гонадотоксичности, вызываемой противоопухолевыми препаратами. ■

ВЫВОДЫ

Согласно результатам проведенного исследования, использование Цисплатина в выбранном дизайне непригодно для получения стойких нарушений функции сперматогенного эпителия, так как однократное введение не приводит к существенным нарушениям сперматогенеза, а курсовое введение препарата вызывает гибель экспериментальных животных за счет развития полиорганной недостаточности, при которой гонадотоксичный эффект клинически незначим. Индуцированное Доксорубицином повреждение сперматогенеза, по сравнению с применением Цисплатина, является более удобной моделью изучения гонадотоксичности, так как изменения функции сперматогенного эпителия наступают в течение первого же цикла сперматогенеза. При этом в семенных канальцах морфологически отмечаются выраженный отек и нарушение структуры и функции сперматоцитов, а также повреждение клеток Сертоли.

Согласно полученным экспериментальным данным, выбор токсической модели повреждения сперматогенеза представляет собой непростую задачу, несмотря на достаточно многочисленные опубликованные результаты исследований. Наш опыт показывает, что ожидаемые клинические эффекты могут не наступать в ранние сроки после инъекций, а однократные введения токсиканта не оказывают влияния на функцию «забарьерного» органа, которым является яичко, как это было выявлено при анализе результатов, полученных с использованием Цисплатина. В то же время мы показали, что Доксорубицин может быть рекомендован для моделирования стойких, быстро развивающихся нарушений сперматогенеза, что позволяет рекомендовать эту модель для доклинических исследований специфической активности препаратов для лечения мужского бесплодия, вызванного химиотерапевтическими препаратами.

Данная работа проведена в рамках Госзадания МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, № гос. регистрации НИОКТР АААА-А19-119120690094-8 от 6 декабря 2019 года. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kaur S, Maan KS, Sadwal S, Aniq A. Studies on the ameliorative potential of dietary supplemented selenium on doxorubicin-induced testicular damage in mice. *Andrologia* 2020;52(11):e13855.
- Uygun R, Aktas C, Tulubas F, Uygun E, Kanter M, Erboga M, et al. Protective effects of fish omega-3 fatty acids on doxorubicin-induced testicular apoptosis and oxidative damage in rats. *Andrologia* 2014;46(8):917–26.
- Камалов А.А., Охоботов Д.А., Ефименко А.Ю., Сагарадзе Г.Д., Чалый М.Е., Низов А.Н. и др. Выбор химического соединения, обладающего комбинированным сперматотоксическим эффектом, для создания модели управляемого токсического повреждения сперматогенеза. *Технологии живых систем* 2019;16(3):5–20. [Kamalov A.A., Ohobotov D.A., Efimenko A.Yu., Sagaradze G.D., Chaliy M.E., Nizov A.N. et al. Options of a chemical compound with a combined spermatotoxic effect to create a model of controlled toxic damage of spermatogenesis. *Tehnologii zhivyyih system =Living systems technologies* 2019;16(3):5–20.]
- David S, Orwig KE. Spermatogonial Stem Cell Culture in Oncofertility. *Urol Clin North Am* 2020;47(2):227–44.
- Poorvu PD, Frazier AL, Feraco AM, Manley PE, Ginsburg ES, Laufer MR, et al. Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence. *JNCI cancer Spectr* 2019;3(1):pkz008.
- Sagaradze GD, Basalova NA, Kirpatovsky VI, Ohobotov DA, Grigorieva OA, Balabanyan VY, et al. Application of rat cryptorchidism model for the evaluation of mesenchymal stromal cell secretome regenerative potential. *Biomed Pharmacother* 2019;109:1428–36.
- Douedi S, Carson MP. Anthracycline Medications (Doxorubicin). *In Treasure Island (FL)* 2020: Stat Pearls Publishing, 2021, jan, aug 16.
- Gold JM, Raja A. Cisplatin. *In Treasure Island (FL)* 2020: Stat Pearls Publishing, 2021, jan, jul 25.
- Koster R, van Vugt MATM, Timmer-Bosscha H, Gietema JA, de Jong S. Unravelling mechanisms of cisplatin sensitivity and resistance in testicular cancer. *Expert Rev Mol Med* 2013;15:e12.
- Amin A, Abraham C, Hamza AA, Abdalla ZA, Al-Shamsi SB, Harethi SS, et al. A standardized extract of Ginkgo biloba neutralizes cisplatin-mediated reproductive toxicity in rats. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:362049.
- Fouad AA, Refaie MMM, Abdelghany MI. Naringenin palliates cisplatin and doxorubicin gonadal toxicity in male rats. *Toxicol Mech Methods* 2019;29(1):67–73.
- Zhang X, Yamamoto N, Soramoto S, Takenaka I. Cisplatin-induced germ cell apoptosis in mouse testes. *Arch Androl* 2001;46(1):43–9.
- Chow EJ, Stratton KL, Leisenring WM, Oeffinger KC, Sklar CA, Donaldson SS et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *The Lancet Oncology* 2016;17(5):567–76.
- Romerius P, Ståhl O, Moëll C, Relander T, Cavallin-Ståhl E, Wiebe T et al. High risk of azoospermia in men treated for childhood cancer. *International journal of andrology* 2011;34(1):69–76.
- Allen CM, Lopes F, Mitchell RT, Spears N. Comparative gonadotoxicity of the chemotherapy drugs cisplatin and carboplatin on prepubertal mouse gonads. *Mol Hum Reprod* 2020;26(3):129–40.
- Aboul-Naga AM, Hamam ET, Awadalla A, Shokeir AA. The protective role of l-carnitine on spermatogenesis after cisplatin treatment during prepubertal period in rats: A pathophysiological study. *Life Sci* 2020;258:118242.
- Kohsaka T, Minagawa I, Morimoto M, Yoshida T, Sasanami T, Yoneda Y, et al. Efficacy of relaxin for cisplatin-induced testicular dysfunction and epididymal spermatotoxicity. *Basic Clin Androl* 2020;30:3.
- Fekry E, Rahman AA, Awany MM, Makary S. Protective effect of mirtazapine versus ginger against cisplatin-induced testicular damage in adult male albino rats. *Ultrastruct Pathol* 2019;43(1):66–79.
- Favareto APA, Fernandez CDB, da Silva DAF, Anselmo-Franci JA, Kempinas WDG. Persistent impairment of testicular histology and sperm motility in adult rats treated with Cisplatin at peri-puberty. *Basic Clin Pharmacol*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

Toxicol 2011;109(2):85–96.
 20. Whirlledge SD, Garcia JM, Smith RG, Lamb DJ. Ghrelin partially protects against cisplatin-induced male murine gonadal toxicity in a GHSR-1a-dependent manner. *Biol Reprod* 2015;92(3):76.
 21. Khani HM, Shariati M, Forouzanfar M, Hosseini SE. Protective effects of *Ceratonia siliqua* extract on protamine gene expression, testicular function, and testicular histology in doxorubicin-treated adult rats: An experimental study. *Int J Reprod Biomed* 2020;18(8):667–82.
 22. Abdelaziz MH, Salah El-Din EY, El-Dakdoky MH, Ahmed TA. The impact of mesenchymal stem cells on doxorubicin-induced testicular toxicity and progeny outcome of male prepubertal rats. *Birth defects Res* 2019;111(13):906–19.
 23. Silva RC, Britto DMC, de Fátima Pereira W, Brito-Melo GEA, Machado CT, Pedreira MM. Effect of short- and medium-term toxicity of doxorubicin

Сведения об авторах:

Охоботов Д.А. – к.б.н., врач-уролог Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова; доцент кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; 14072003@rambler.ru, РИНЦ AuthorID 759176

Сагарадзе Г.Д. – к.б.н. младший научный сотрудник Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; georgysagaradze@gmail.com; РИНЦ AuthorID 1050192

Монакова А.О. – студент факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; monakova-anya@mail.ru

Басалова Н.А. – аспирант факультета фундаментальной медицины, лаборант-исследователь Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; basalova.natalia@gmail.com, РИНЦ AuthorID 1071027

Балабаньян В.Ю. – д.фарм.н. ведущий научный сотрудник межфакультетской научно-исследовательской лабораторией трансляционной медицины, ведущий научный сотрудник Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; bal.pharm@mail.ru

Попов В.С. – к.б.н. заведующий межфакультетской научно-исследовательской лабораторией трансляционной медицины, ведущий научный сотрудник Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; galiantus@gmail.com; РИНЦ AuthorID: 1071001

Кирпатовский В.И. – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; vladkirp@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 604441

Нестерова О.Ю. – ординатор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова; Москва, Россия; oy.nesterova@gmail.com

Ефименко А.Ю. – к.м.н., заведующая лабораторией репарации и регенерации тканей, Институт регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; efimenkoan@gmail.com; РИНЦ AuthorID 600497

Камалов А.А. – профессор, д.м.н., академик РАН, директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова; заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; armatis.kamalov@rambler.ru; РИНЦ AuthorID 759356

Вклад авторов:

Охоботов Д.А. – научное консультирование статьи, написание текста статьи, 10%
 Сагарадзе Г.Д. – концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, 10%
 Монакова А.О. – сбор материала, написание текста статьи, 10%
 Басалова Н.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, 10%
 Балабаньян В.Ю. – научное консультирование статьи, 10%
 Попов В.С. – научное консультирование статьи, 10%
 Кирпатовский В.И. – научное консультирование статьи, 10%
 Нестерова О.Ю. – написание текста статьи, статистическая обработка 10%
 Ефименко А.Ю. – концепция и дизайн исследования, научное консультирование статьи, 10%
 Камалов А.А. – научное консультирование статьи, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Данная работа проведена в рамках Госзадания МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, № гос. регистрации НИОКТР АААА-А19-119120690094-8 от 6 декабря 2019 года.

Статья поступила: 09.07.21

Результаты рецензирования: 08.08.21

Исправления получены: 21.10.21; 11.11.21

Принята к публикации: 21.11.21

Information about authors:

Okhobotov D.A. – Ph.D., Urologist, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, Senior Lecturer, Department of Andrology and Urology, Faculty of Fundamental Medicine; Moscow, Russia; 14072003@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0002-6768-9004

Sagaradze G.D. – Ph.D., junior researcher, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; georgysagaradze@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-2551-5118

Monakova A.O. – student of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; monakova-anya@mail.ru

Basalova N.A. – PhD student, Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; basalova.natalia@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2597-8879

Balabanyan V.Yu. – Ph.D., leading researcher at the Interfaculty Research Laboratory of Translational Medicine, leading researcher at Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; bal.pharm@mail.ru

Popov V.S. – Ph.D., head of the Interfaculty Research Laboratory of Translational Medicine, leading researcher at Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; galiantus@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5039-7152

Kirpatovskiy V.I. – Dr. Sc., Professor, leading researcher at Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; vladkirp@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-4356-9200

Nesterova O.Yu. – resident physician at the Department of Urology and Andrology of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; oy.nesterova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-3355-4547

Efimenko A.Yu. – Ph.D., head of laboratory of tissue repair and regeneration, Institute for Regenerative Medicine, Medical Research and Educational Centre, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; efimenkoan@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-0696-1369

Kamalov A.A. – Professor, Dr. Sc., Academician RAS, Director, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, Head of the Department of Urology and Andrology Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; armatis.kamalov@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0003-4251-7545

Authors' contributions:

Okhobotov D.A. – scientific consulting, article writing, 10%
 Sagaradze G.D. – developing the research design, article writing, 10%
 Monakova A.O. – obtaining data, article writing, 10%
 Basalova N.A. – developing the research design, article writing, 10%
 Balabanyan V.U. – scientific consulting, 10%
 Popov V.S. – scientific consulting, 10%
 Kirpatovskiy V.I. – scientific consulting, 10%
 Nesterova O.Yu. – article writing, analyzing statistical data, 10%
 Efimenko A.Yu. – developing the research design, scientific consulting, 10%
 Kamalov A.A. – scientific consulting, 10%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. This work was carried out within the framework of the State Assignment of the Lomonosov Moscow State University, No. R&D registration АААА-А19-119120690094-8 dated December 6, 2019.

Received: 09.07.21

Peer review: 08.08.21

Corrections received: 21.10.21; 11.11.21

Accepted for publication: 21.11.21

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-102-106>

Определение фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6 и интерлейкина-4 в содержимом кист придатка яичка

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

А.Ч. Усупбаев¹, У. Кутболсун уулу², Р.Е. Кузубаев²

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева; д. 144а, ул. Боконбаева, Бишкек, 720040, Кыргызстан

²Республиканский Научный Центр Урологии При Национальном Госпитале; д. 11/1, ул. Тоголок Молдо, Бишкек, 720017, Кыргызстан

Контакт: Кутболсун уулу Уланбек, Kutbolsunovich9091@gmail.com

Аннотация:

Введение. Одной из актуальных проблем современной урологии и андрологии является изучение диагностической значимости кистозных образований придатка яичка. Однако в литературе имеются единичные указания на изучение состава содержимого кист придатка яичка и при этом не уделяется должного внимания оценке воспалительного фактора. Цель работы: определение фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6 и интерлейкина-4 в содержимом кист придатка яичка.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов обследования 116 мужчин, обратившихся в Республиканский научный центр урологии при Национальном госпитале Министерства здравоохранения Кыргызской Республики по поводу диагностированных кистозных образований придатка яичка за период 2017 – 2020 гг.

Средний возраст исследуемых составлял 33 года ± 5 лет. При ультразвуковом исследовании средний размер кист придатка яичка – составлял 30 ± 0,5 мм. У 54 (46,5%) пациентов кистозное образование придатка яичка определялось справа, у 62 (52,4%) – слева, у 30 (25,8%) – с двух сторон. В содержимом кист придатка яичка оценивались значения интерлейкина-6, интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли альфа. Содержимое было получено путем хирургического иссечения кист, с последующим исследованием при помощи иммунометрического анализа с применением моно и поликлональных антител.

Результаты. Полученные данные, характеризуются повышением уровня цитокинов, а именно показателей фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-4 и интерлейкина-6 у всех исследуемых, что свидетельствует о наличии лабораторных признаков асептического воспалительного процесса в кистозных образованиях придатка яичка и необходимости проведения соответствующей противовоспалительной терапии.

Заключение. По результатам исследования отмечено повышение показателей фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6 и интерлейкина-4 в содержимом кистозной жидкости придатка яичка, что в свою очередь, может свидетельствовать о местной продукции про- и противовоспалительных цитокинов, участвующих в образовании эпидидимальных кист, а также сперматоцеле.

Ключевые слова: цитокины; фактор некроза опухоли альфа; интерлейкин-4; интерлейкин-6; киста придатка яичка.

Для цитирования: Усупбаев А.Ч., Кутболсун уулу У., Кузубаев Р.Е. Определение фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6 и интерлейкина-4 в содержимом кист придатка яичка. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(4):102-106; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-102-106>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-102-106>

Determinations of tumor necrosis factor alpha, interleukin-4 and interleukin-6 in a cystose liquid of the epididymis

EXPERIMENTAL ARTICLE

A.Ch. Usupbaev¹, U. Kutbolsun uulu², R.E. Kuzebaev³

¹Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhumbayev. 144a, St. Bokonbaeva, Bishkek, 720040, Kyrgyzstan

²Republican Scientific Center of Urology at the National Hospital; d. 11/1, st. Togolok Moldo, Bishkek, 720017, Kyrgyzstan

Contacts: U. Kutbolsun uulu, Kutbolsunovich9091@gmail.com

Summary:

Introduction. One of the actual problems of modern urology and andrology is the study of the diagnostic significance of cystic formations of the epididymis. However, there are single indications in the literature on the study of the composition of the contents of the cysts of the epididymis, and at the same time, due attention was not paid to the assessment of the inflammatory factor. Purpose of the work: determination of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and interleukin-4 in the contents of the cysts of the epididymis.

Materials and methods. In the scientific work, the analysis of the results of the examination of 116 men who applied to the Republican Scientific center of urology at the National hospital of the Ministry of Health of the Kyrgyz republic for epididymal cyst. The circulation period falls on 2017-2020.

The average age of the surveyed men is 33 years ± 5 years. On ultrasound examination, the average size of the cysts of the epididymis was 30 ± 0.5 mm. In 54 (46.5%) patients, the process was localized on the right, in 62 (52.4%) – on the left, on both sides in 30 (25.8%) patients. The levels of interleukin-6, interleukin-4 and tumor necrosis factor alpha were determined in the cystic fluid. The fluid was obtained by surgical excision of the cysts; it was examined by immunometric analysis using mono and polyclonal antibodies.

Results. The result of the research carried out is characterized by an increase the level of cytokines like tumor necrosis factor alpha, interleukin 4, interleukin 6 in all examined patients, which indicates the presence of an aseptic inflammatory process in the cystic fluid of the epididymis and the need for appropriate anti-inflammatory therapy.

Conclusion. According to our scientific work, all studied patients showed an increase the level of cytokines like tumor necrosis factor alpha, interleukin 4,

interleukin 6 in cystic fluid of the epididymis, which indicates that local production of pro- and anti-inflammatory cytokines are involved in the formation of epididymal cysts, as well as spermatocele.

Key words: cytokines; tumor necrosis factor alpha; interleukin-4; interleukin-6; epididymal cyst; cystic fluid; inflammatione.

For citation: Usupbaev A.Ch., Kutbolsun uulu U., Kuzebaev R.E. Determinations of tumor necrosis factor alpha, interleukin-4 and interleukin-6 in a cystose liquid of the epididymis. *Experimental and Clinical Urology*, 2021;14(4):102-106; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-102-106>

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной урологии и андрологии является изучение диагностической значимости кистозных образований придатка яичка. Существует несколько теорий, объясняющих этиологию и патогенез данного заболевания, где была изучена роль гормональных дисрегуляторов (диетилstilбестрол), стеноза эпидидимального протока, перенесенных воспалительных заболеваний, а также травмы органов мошонки [1-3]. Кисты придатка яичка относятся к категории доброкачественных образований, которые выстланы изнутри цилиндрическим эпителием и содержат элементы семенной жидкости, сперматоциты и сперматозоиды [4-6].

По данным различных авторов частота встречаемости кистозных образований придатка яичка составляет 14,4-16,2% среди всех заболеваний органов мошонки. Стоит отметить, что в 70,5% случаев они обнаруживаются случайно при выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) и в 35-62% случаях могут сопровождаться болевым симптомом при пальпации [6-10]. Является актуальным изучение влияния кистозных образований придатка яичка на количественные и качественные показатели эякулята [9, 10].

Несмотря на то, что хорошо изучена проблема определения уровня цитокинов в сыворотке крови при различных воспалительных заболеваниях, нет достаточных данных, свидетельствующих о значимости оценки цитокинов при урологических заболеваниях. Имеются лишь отдельные исследования, указывающие на то, что местная продукция про- и противовоспалительных цитокинов участвуют в образовании эпидидимальных кист [11].

Учитывая это, а также тот факт, что в Кыргызской Республике не уделяется должного внимания данной проблеме, определена актуальность проводимого исследования, целью которого явилось оценка значимости определения интерлейкина-6, интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли альфа в жидкости кист придатка яичка.

В данной научной работе произведено исследование про- и противовоспалительных цитокинов, а именно определение уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6) в содержимом кист придатка яичка. По данным литературы в эякуляте пациентов, страдающих

бесплодием, содержится большое количество цитокинов, причем концентрация некоторых из них значительно превышает концентрацию последних в сыворотке крови (ИЛ-6, ФНО – альфа) [12, 13]. Это позволяет предположить, что цитокины могут оказывать негативное влияние на сперматогенез [14, 15]. В частности, фактор некроза опухоли альфа и ИЛ-6 может негативно влиять на подвижность сперматозоидов, что в свою очередь, может приводить к снижению мужской фертильности. Доказан тот факт, что наличие ФНО-альфа в семенной жидкости свидетельствует о наличии бессимптомного воспаления в мужских половых железах. Полученные данные свидетельствуют о том, что мужское бесплодие может быть связано с повышенным уровнем ИЛ-6 и ФНО-альфа [16]. Содержание ИЛ-4 также тесно связано с мужской репродуктивной функцией, влияя на оплодотворяющую функцию сперматозоидов [17].

В доступных научных публикациях имеются единичные указания на изучение состава содержимого кист придатка яичка и при этом не уделялось должного внимания оценке воспалительного фактора [11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены данные 116 пациентов, которые обратились в Республиканский научный центр урологии при Национальном госпитале Министерства здравоохранения Кыргызской Республики с клиническим диагнозом киста придатка яичка в период с 2017 по 2020 гг. У всех исследуемых пациентов проводился сбор анамнестических данных, выполнялись общие и биохимические исследования крови. Исследование гормонального профиля проводилось с использованием тест-системы производства «Human» методом иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией фирм-производителей, а также всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование органов мошонки. Метод определения цитокинов в кистозной жидкости придатка яичка был основан на «сэндвич» варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к ФНО-альфа, ИЛ-4 и для ИЛ-6. Для определения концентраций ФНО-альфа, ИЛ-4 и ИЛ-6 использовали коммерческие тест системы «Вектор Бест». Полученные данные статистически обработаны в программе SPSS. ■

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст исследуемых составлял 33 ± 5 года. Согласно опросу, пациенты предъявляли следующие жалобы:

- дискомфортные ощущения при половом акте в 6,8% (n=8) случаев;
- ощущение инородного тела в области мошонки – 13,7% (n=16);
- боль в области мошонки – 31,2% (n=36);
- асимметрия мошонки – 4,3% (n=5);
- мужское бесплодие – 20,6% (n=24).

В 23,4% (n=27) случаев заболевание было диагностировано случайно при проведении осмотра (табл.1).

При выполнении УЗИ органов мошонки у 18 (15,8%) пациентов на стороне кистозного образования отмечалась гипертрофия головки придатка яичка, средний размер которого был равен 20 x 18 мм, а средний размер контралатерального придатка яичка – 10 x 12 мм. Средний размер кист придатка яичка составил $30 \pm 0,5$ мм. У 54 (46,5%) исследуемых диагностирована киста придатка правого яичка и у 62 (52,4%) –

придатка левого яичка. У 30 (25,8%) больных отмечалось двухстороннее поражение. Единичные кисты придатка яичка были отмечены у 94 (81,0%) пациентов, а множественные (2 и более) – у 22 (19%). В зависимости от анатомической области придатка яичка, в 83,5% (n=96) случаев кистозное образование располагалось в области головки придатка, что вероятнее всего было связано с частой травматизацией данного отдела. В области тела придатка у 7 (5, 5%) пациентов и в хвостовой части придатка яичка – у 13 (11%) (табл. 2).

По данным клинического анализа крови, средние показатели лейкоцитов у исследуемых составил $4,5 \pm 1,5 \cdot 10^9$ г/л, средние значений лейкоцитов по данным общего анализа мочи составляет $6,3 \pm 1,5$ в поле зрения, что свидетельствует об отсутствии лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса.

По результатам оценки гормонального профиля сыворотки крови, средний уровень фолликулостимулирующего гормона составил $3,5 \pm 1,5$ МЕ/л, лютеинизирующего гормона $4,27 \pm 1,5$ МЕ/л, общего тестостерона 17 ± 2 нмоль/л, пролактина $280 \pm 15,0$ МЕ/л (табл. 3).

Таблица 1. Причины обращения пациентов к урологу

Table 1. Reasons for referring patients to a urologist

Жалобы Complaints	Число больных (абс.) Number of patients (abs.)
Дискомфорт при половом акте Discomfort during intercourse	8
Ощущение инородного тела в области мошонки Feeling of a foreign body in the scrotum	16
Боль в области мошонки Pain in the scrotum	36
Асимметрия мошонки Scrotal asymmetry	5
Мужское бесплодие Male infertility	24
Киста случайно выявлена при осмотре The cyst accidentally revealed when viewed	24

Таблица 2. Локализация кист в зависимости от анатомической области придатка яичка

Table 2. Localization of cysts depending on the anatomical region of the epididymis

Локализация кисты Localization of cysts	Число больных (абс.) Number of patients (abs.)
Головка придатка яичка Head of the epididymis	96
Тело придатка яичка Body of epididymis	7
Хвост придатка яичка The tail of the epididymis	13

Таблица 3. Гормональный профиль пациентов с кистозными образованиями придатка яичка

Table 3. Hormonal profile of patients with epididymal cystic formations

Показатели Indicators	Средние показатели Average indicators
Лютеинизирующий гормон, МЕ/л Luteinizing hormone, IU / L	$4,27 \pm 1,5$
Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л Follicle-stimulating hormone, IU / L	$3,5 \pm 1,5$
Пролактин, МЕ/л Prolactin, IU / L	$280 \pm 15,0$
Общий тестостерон, нмоль/л Total testosterone, nmol / l	17 ± 2

При исследовании состава содержимого кист придатка яичка, полученного при оперативном иссечении у 82 (70,6%) пациентов были обнаружены сперматозоиды, у 34 (29,4%) содержимое было представлено транссудатом без сперматозоидов.

Следующим этапом произведено исследование кистозной жидкости придатка яичка на наличие про- и противовоспалительных цитокинов, а именно ФНО-альфа, ИЛ-4 и ИЛ-6. Нормативный показатель ФНО-альфа составляет менее 6 пг/мл, для ИЛ-6 – менее 10 пг/мл, а для ИЛ-4 – менее 4 пг/мл. При обследовании у всех 116 пациентов отмечается повышение уровней про- и противовоспалительных цитокинов независимо от наличия или отсутствия сперматозоидов в кистозной жидкости. Как показано в таблице 4 у исследуемых пациентов при наличии сперматозоидов в транссудате среднее значение для ИЛ-6 составляет $15 \pm 1,5$ пг/мл, среднее значение для ФНО-альфа составляет $37 \pm 1,7$ пг/мл, среднее значение для ИЛ-4 составляет $16 \pm 1,9$ пг/мл, у исследуемых с транссудатом среднее значение для ИЛ-6 составляет $14 \pm 1,3$ пг/мл, среднее значение для ФНО-альфа составляет $35 \pm 1,5$ пг/мл, среднее значение для ИЛ-4 составляет $15 \pm 1,7$ пг/мл (табл. 4).

Повышение значений ФНО-альфа, ИЛ-6 и ИЛ-4 в содержимом кист придатка яичка может свидетельствовать об иммунологической активации организма. Учитывая тот факт, что по данным клинического анализа крови и в общего анализа мочи показатель уровня лейкоцитов регистрировался в пределах нормативных значений, то подтвержденное повышение показателей исследуемых цитокинов свидетельствует о наличии асептического воспалительного процесса непосредственно в оболочке кист. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что местная продукция цитокинов может принимать участие в формировании кист придатка яичка.

Таким образом, учитывая наличие лабораторных признаков асептического воспаления, всем прооперированным пациентам, при отсутствии заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта проводилась противовоспалительная терапия препаратами из группы НПВС (ацеклофенак) в таблетированной форме в дози-

ровке 100 мг 2 раза в сутки до 7 дней. Все обследованные пациенты выписались благополучно с улучшением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кисты придатка яичка представляют с собой однокамерные или многокамерные мультилокулярные жидкостные образования в придатке яичка. Клинически киста представляют округлое, тонкостенное доброкачественное образование. Жидкость кисты придатка яичка представлена обычным транссудатом и элементами семенной жидкости. По нашим данным у всех исследуемых пациентов наблюдался повышение показателей ФНО-альфа, ИЛ-6 и ИЛ-4 в кистозной жидкости придатка яичка, которая свидетельствуют, что местная продукция про- и противовоспалительных цитокинов участвуют в образовании эпидидимальных кист, данные сопоставимы с работами других авторов [11, 18]. Отличительной особенностью представленной научной работы от других, заключается в том, что проведено исследование не только провоспалительных но и противовоспалительных цитокинов. Показано повышение уровня средних показателей ИЛ-4, что свидетельствует в подавлении секреции макрофагами медиаторов провоспалительных цитокинов а также ограничения воспалительного ответа, регулируя, таким образом, тяжесть повреждения тканей.

ВЫВОДЫ

Опираясь на полученные данные, возможно предположить, что местная продукция провоспалительных цитокинов может играть активную роль в формировании кист придатка яичка. В свою очередь, повышение уровня про- и противовоспалительных цитокинов, таких как ФНО-альфа, ИЛ-4 и ИЛ-6, подтверждает наличие асептического воспалительного процесса и может определять необходимость проведения противовоспалительной терапии. Стоит отметить, что необходимо продолжить проведение дальнейших исследований с включением большего количества пациентов. ■

Таблица 4. Средние показатели повышения ФНО-альфа, ИЛ-4 и ИЛ-6 в содержимом кист придатка яичка
Table 4. Average indices of increased TNF-alpha, IL-4 and IL-6 in the contents of the cysts of the epididymis

Наименование исследования Research name	Нормативный показатель Standard indicator	Киста придатка яичка, содержащая сперматозоиды в транссудате Epididymal cyst containing sperm in transudate	Киста придатка яичка, содержащая транссудат без сперматозоидов Epididymal cyst containing transudate without sperm
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл Tumor necrosis factor alpha, pg/ml	< 6,0	$37 \pm 1,7$	$35 \pm 1,5$
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	< 4,0	$16 \pm 1,9$	$15 \pm 1,7$
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/ml	< 100	$15 \pm 1,5$	$14 \pm 1,3$
p			< 0,05

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Садырбеков Н.Ж., Усупбаев А.Ч., Обоснование оперативного метода лечения больных с острыми воспалительными заболеваниями органов мошонки. *Медицина Кыргызстана* 2014;(7):48-51. [Sadyrbekov N. Zh., Usupbaev A.Ch. Justification in the choice of the method of treatment of patients with inflammatory diseases of scrotum organs. *Meditsina Kyrgyzstana = Medicine of Kyrgyzstan* 2014;(7):48-51. (In Russian)].
2. Wani I. Hernia with spermatocele, cord and testis inside sac: Case report. *Int J Surg Case Rep Epub* 2018 Nov 22.2018(53):397-399. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.11.031>.
3. Blevе C, Conighi ML, Bucci V, Costa L, Chiarenza SF. Torsion of huge epididymal cyst in a 16-year-old boy: case report and review of the literature; PMID: 29871476.
4. Ravikanth R. Varicocele with Concomitant ipsilateral intratesticular spermatocele. *J Med Ultrasound* 2018; PMID: 30662157.
5. Jahnson S, Sandblom D, Holmäng S. A randomized trial comparing 2 doses of polidocanol sclerotherapy for hydrocele or spermatocele. *J Urol* 2011(186):1319-23.
6. Niedzielski J, Miodek M, Krakos M. Epididymal cysts in childhood – conservative or surgical approach? *Pol PrzeglChir* 2012(84):406–10.
7. Posey ZQ, Ahn HJ, Junewick J, Chen JJ, Steinhart GF. Rate and associations of epididymal cysts on pediatric scrotal ultrasound. *J Urol* 2010(184):1739–42. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.03.118>.
8. O'Kelly F, McAlpine K, Abdeen N, Keays MA, Guerra LA, Leonard MP. The futility of continued surveillance of epididymal cysts: A study of the prevalence and clinico-demographics in pre- vs. post-pubertal boys. *Can Urol Assoc J* 2019 Apr 26;13(12):E398-E403. <https://doi.org/10.5489/cuaj.5667>.
9. Kauffman EC, Kim HH, Tanrikut C, Goldstein M. Microsurgical spermatocelectomy: technique and outcomes of a novel surgical approach. *J Urol* 2011 Jan;185(1):238-42. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.017>.
10. Hou Y, Zhang Y, Li G, Wang W, Li H. Microsurgical epididymal cystectomy does not impact upon sperm count, motility or morphology and is a safe and effective treatment for epididymal cystic lesions in young men with fertility requirements. *Urology* 2018 Dec(122):97-103. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.08.007>. Epub 2018 Aug 22.
11. Kocak I, Dunar M, Yenisei C, Serter M, Gunaudin G. Pro-inflammatory cytokine response of the fluid contents of spermatoceles and epididymal cyst. *J Andrologia* 2002; <https://doi.org/10.1046/j.0303-4569.2001.00486.x>.
12. Friebe K, Bohring C, Skrzypek J, Krause W. Levels of interleukin-6 and interleukin-8 in seminal fluid of men attending an andrological clinic. *J Andrologia* 2003;35(2):126-129.
13. Rose-John S. IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Pro-Inflammatory Activities of IL-6. *Int. J Biol Sci* 2012(8):1237-1247.
14. Максимюк А.В., Воробец З.Д. Связь параметров концентрации интерлейкинов с показателями спермограммы. *Universum: Химия и биология: электронный научный журнал* 2015;5(13). URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/2125> [Maksymjuk A., Vorobets Z. Relationship between interleukins concentrations and spermogram indicators. *Universum: Khimiya i biologiya : elektronnyy nauchnyy zhurnal = Universum: Chemistry and Biology: an electronic scientific journal* 2015; 5 (13). URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/2125> (In Russian)].
15. Jaiswal D, Trivedi S, Agrawal NK, Singh R, Singh K. Association of interleukin-1beta C + 3953T gene polymorphism with human male infertility. *Syst Biol Reprod Med* 2013;59(6):347-351.
16. Haervig KK, Kierkegaard L, Lund R, Bruunsgaard H, Osler M, Schmidt L. Is male infertility associated with midlife low – grade inflammation? A population-based study <https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1323278>. Epub 2017 May 19.
17. Zhang J, Gao J. Determination of IL – 1beta, IL – 4 and IL – 10 contents in the seminal plasma of infertile patients and its clinical value. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2004 Nov;10(11):851-4. PMID: 15595690. Nov 2004.
18. Mukendi AM. Bilateral epididymal cyst with spontaneous resolution. *Clin Case Rep* 2020; Aug 228(12):2689-2691. PMID: 33363806, PMCID: PMC7752435. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3199>.

Сведения об авторах:

Усупбаев А.Ч. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии до- и последипломного обучения Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева; Бишкек, Кыргызстан; Usupbaevakylbek@rambler.ru

Кутболсун уулу У. – ассистент кафедры урологии и андрологии до- и последипломного обучения Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева; Бишкек, Кыргызстан; Kutbolsunovich9091@gmail.com

Кузубаев Р.Е. – к.м.н., ассистент кафедры урологии и андрологии до- и последипломного обучения Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева; Бишкек, Кыргызстан

Вклад авторов:

Усупбаев А.Ч. – разработка дизайна исследования, анализ данных, подведение итогов исследования, 50%.

Кутболсун уулу У. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, получение и анализ статистических данных, 40%.

Кузубаев Р.Е. – сбор и анализ данных исследования, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование произведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 22.03.21

Результаты рецензирования: 25.05.21

Исправления получены: 22.07.21; 27.08.21; 15.11.21

Принята к публикации: 02.12.21

Information about authors:

Usupbaev A.Ch. – Dr. MD., professor, head of the department of urology and andrology of undergraduate and postgraduate education of the Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev; Bishkek, Kyrgyzstan; Usupbaevakylbek@rambler.ru

Kutbolsun uulu U. – assistant of the department of urology and andrology of undergraduate and postgraduate education of the Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev; Bishkek, Kyrgyzstan; Kutbolsunovich9091@gmail.com

Kuzebaev.R.E. – PH.D., assistant of the department of urology and andrology of undergraduate and postgraduate education of the Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev; Bishkek, Kyrgyzstan

Authors' contributions:

Usupbaev A.Ch. – developing the research design, data collection and analysis, research summary, 50%

Kutbolsun uulu U. – search and analysis of publications on the topic of the article, obtaining and analyzing statistical data, 40%

Kuzebaev R.E. – data collection and analysis, 10%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 22.03.21

Peer review: 25.05.21

Corrections received: 22.07.21; 27.08.21; 15.11.21

Accepted for publication: 02.12.21

КЛАССИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ТЕРАПИИ СНМП У МУЖЧИН¹

ОМНИК®



Омник® – референтный тамсулозин*



Омник® – лидер рынка препаратов для терапии ДГПЖ более 15 лет¹



Омник® – самый назначаемый урологами α -адреноблокатор согласно данным опроса в 21 городе России²



Долгосрочная эффективность и безопасность тамсулозина доказана и может быть альтернативой хирургическому вмешательству³



АО «Астеллас Фарма» 109147, Россия, г.Москва, ул. Марксистская, д.16, +7(495)737 07 56

* Референтный лекарственный препарат – это лекарственный препарат впервые зарегистрированный и разрешенный к применению (другое определение – оригинальный лекарственный препарат). Инструкция по медицинскому применению препарата Омник® (П N013915/01 от 21.05.2008) доступна на сайте grls.rosminzdrav.ru

1. Согласно данным базы ООО «АЙКьюВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», торговое наименование Омник® является лидером по объему продаж в рублях в оптовых ценах и в упаковках среди лекарственных препаратов группы G04C2 «Препараты для лечения доброкачественной гипертрофии предстательной железы альфа-адренергические антагонисты, простые» (классификация EphMRA) ежегодно с 2004 года по январь-июль 2021 года

2. Препарат Омник® – самый назначаемый урологами альфа-адреноблокатор среди урологов. Согласно данным Аудита врачебных назначений RxTest™ по количеству назначений врачами урологами 21 города России (по итогам 2020 год в АТХ-группа G04CA Альфа-адреноблокаторы, с участием 780 врачей), по данным Информационно-аналитической базы «Система исследования Рынка Фармэксплорер», лицензионные права на которую принадлежат ООО «Проксима Рисерч».

3. Narayan et al. REVIEWS IN UROLOGY 2005 VOL. 7 SUPPL. 4 S42-48.



OMN_2021_0001_RU_Oct_2021_onpoint

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-108-112>

COVID-19 ассоциированный инкрустирующий цистит

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.В. Новицкий¹, А.В. Четвериков¹, В.А. Ланков², Е.С. Невирович^{1,2}, М.Н. Слесаревская², И.В. Кузьмин²

¹ СПб ГБУЗ «Городская больница №15»; д. 4, ул. Авангардная, Санкт-Петербург, 198205, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»; д. 6-8, ул. Льва Толстого, Санкт-Петербург, 197022, Россия

Контакт: Четвериков Андрей Валерьевич, andrey-chetverikov@mail.ru

Аннотация:

Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции поставила перед здравоохранением сложные задачи, связанные с адекватным оказанием медицинской помощи. Относясь к респираторным инфекциям, COVID-19 носит мультисистемный характер и может поражать органы мочевыделительной системы. Целью настоящего сообщения является представление инкрустирующего цистита, явившегося осложнением со стороны мочевого пузыря у больной коронавирусной инфекцией.

Клинический случай. Представлено клиническое наблюдение развития инкрустирующего цистита у больной COVID-19. Подробно описано клиническое течение и лечение данного заболевания. Приведены данные относительно возможного механизма развития инкрустирующего цистита у данной категории больных. Пациентке были выполнены 2 оперативных вмешательства с интервалом в один месяц – тулиевая En-block резекция и vaporизация измененной слизистой мочевого пузыря с последующей консервативной терапией с положительным эффектом. Данный подход ускоряет репаративные процессы в стенке мочевого пузыря и позволяет значительно сократить сроки реабилитации.

Выводы. Представленный клинический случай указывает на необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению и реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Ключевые слова: инкрустирующий цистит; эндотелиальная дисфункция; COVID-19; en-block резекция.

Для цитирования: Новицкий А.В., Четвериков А.В., Ланков В.А., Невирович Е.С., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В. COVID-19 ассоциированный инкрустирующий цистит. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(4):108-112; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-108-112>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-108-112>

COVID-19 associated incrusting cystitis

CLINICAL CASE

A. V. Novitskiy¹, A. V. Chetverikov¹, V. A. Lankov², E. S. Nevirovich^{1,2}, M. N. Slesarevskaya², I. V. Kuzmin²

¹ City Hospital No. 15; 4, st. Avangardnaya, St. Petersburg, 198205, Russia

² First St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlova; d. 6-8, st. Leo Tolstoy, St. Petersburg, 197022, Russia

Contacts: Andrey V. Chetverikov, andrey-chetverikov@mail.ru

Summary:

Introduction. The pandemic of the novel coronavirus infection has presented public health challenges with adequate health care delivery. As a respiratory infection, COVID-19 is multisystemic in nature and can affect the organs of the urinary system. The purpose of this article is to present incrusting cystitis, which was a complication of the urinary bladder in a patient with coronavirus infection.

Clinical case. A clinical observation of the development of encrusting cystitis in a COVID-19 patient is presented. The clinical course and treatment of this disease are described in detail. The data on the possible mechanism of development of encrusting cystitis in this category of patients are presented. The patient underwent 2 surgical interventions with an interval of one month – waist Enblock resection and vaporization of the altered bladder mucosa, followed by conservative therapy with a positive effect. This approach accelerates the reparative processes in the bladder wall and significantly reduces the rehabilitation time.

Conclusion. The presented clinical case indicates the need for a multidisciplinary approach to the treatment and rehabilitation of patients who have suffered a new coronavirus infection.

Key words: encrusting cystitis; endothelial dysfunction; COVID-19; en-block resection.

For citation: Novitskiy A.V., Chetverikov A.V., Lankov V.A., Nevirovich E.S., Slesarevskaya M.N., Kuzmin I.V. COVID-19 associated incrusting cystitis. *Experimental and Clinical Urology* 2021;14(4):108-112; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-108-112>

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19, SARS-CoV-2), поставила перед национальными системами здравоохранения сложные задачи, связанные со своевременным и адекватным оказанием медицинской помощи больным. Наиболее частым осложнением заболевания является двусторонняя вирусная пневмония, у многих больных приводящая к дыхательной недостаточности. Грозными осложнениями COVID-19 являются острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность, септический шок и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Относясь к респираторным инфекциям, COVID-19 носит мультисистемный характер и способен приводить к поражению практически любого органа человека [1]. Не являются исключениями и органы мочевой системы. Борьба с инфекцией в большой степени повлияла на работу урологических отделений, в частности, изменилась структура госпитализированных больных, появились ранее редко встречающиеся осложнения [2, 3]. Выявляемая у пациентов с коронавирусной инфекцией острая почечная недостаточность может развиваться как вследствие синдрома высвобождения цитокинов (цитокинового шторма), так и иммуно-опосредованного поражения почек [4, 5]. Выявлена связь COVID-19 с развитием воспалительных изменений в мочевом пузыре и нарушениями его функции [4, 6]. Целью настоящего сообщения явилось представление относительно редкого осложнения со стороны мочевого пузыря у больной COVID-19 – инкрустирующего цистита, с которым могут столкнуться урологи, терапевты и врачи инфекционисты при лечении стационарных и амбулаторных пациентов.

Клиническое наблюдение

Больная У., 51 года, была госпитализирована в урологическое отделение СПб ГБУЗ «Городская больница №15» с жалобами на учащенное и болезненное мочеиспускание, примесь крови в моче. Вышеуказанные жалобы беспокоили в течение 10 дней, лечения не получала. Из анамнеза известно, что заболеваниями мочевой системы ранее не страдала. В течение одного месяца до госпитализации больная проходила лечение в инфекционном отделении с диагнозом: «Новая коронавирусная инфекция тяжелого течения (вирус идентифицирован методом ПЦР). Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. Кардиомиопатия смешанного генеза». Во время проводимого лечения в реанимационном отделении пациентке на 9 суток устанавливали уретральный катетер. Больная получала гормональную, противовирусную, антикоагулянтную, антибактериальную, симптоматическую терапию. По данным лабораторных исследований помимо характерных для тяжелого течения новой коронавирусной инфекции изменений в показателях крови на 5-е сутки стационарного лечения отмечено появление щелочной ре-

акции мочи (до pH 9,0), в течение последующих 5 дней pH снизилось до 7,0. Во всех пробах мочи определялась микрогематурия (количество эритроцитов в поле зрения 10-70). При этом отмечалась положительная динамика клинического течения основного заболевания. При 2-х кратном исследовании бактериального посева мочи рост микрофлоры не обнаружен, *Mycobacterium tuberculosis* не выявлены. При инструментальном обследовании в условиях инфекционного отделения по данным УЗИ выявлены кисты синусов обеих почек размерами до 2,0 см, а в мочевом пузыре – гиперэхогенные пристеночные включения размерами 1,0 см и 0,8 см. При госпитализации в урологическое отделение дополнительно выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) мочевыводящих путей, по данным которой определялись пристеночные кальцинаты по внутренней стенке мочевого пузыря. В связи с наличием макрогематурии и дополнительных образований в полости мочевого пузыря выполнена цистоскопия. Результаты цистоскопии: мочевой пузырь наполнен до объема 250 мл физиологического раствора, устья мочеточников расположены типично на 5 и 7 часах условного циферблата, определяются очаговые изменения по всей поверхности слизистой мочевого пузыря максимальным размером 2,0 x 1,0 см с инкрустацией этих участков (рис. 1), общая площадь поражения слизистой не менее 30%. ■

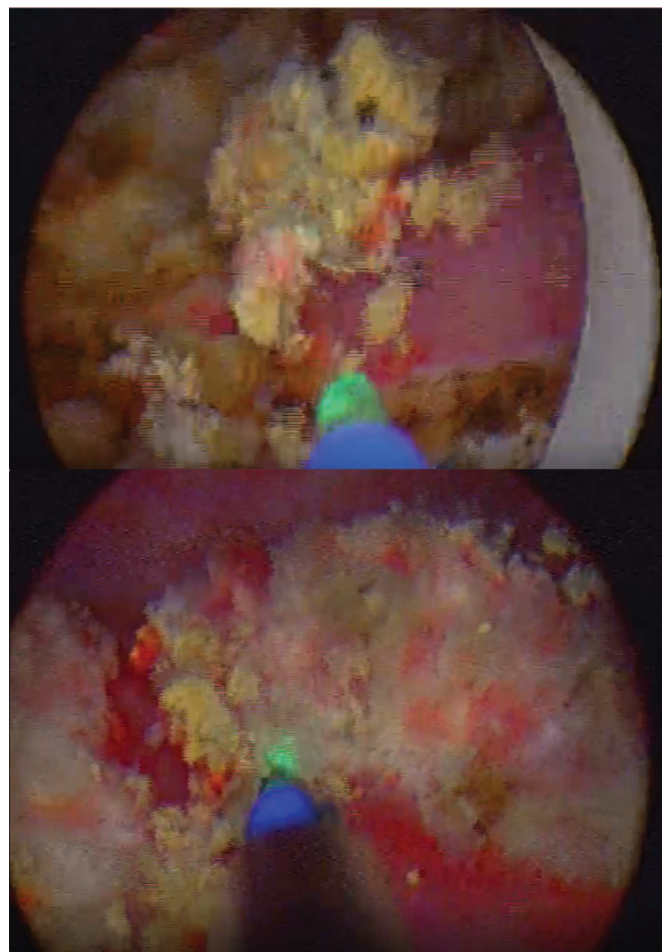


Рис. 1. Цистоскопическая картина больной У. при госпитализации в урологическое отделение
Fig. 1. Cystoscopic picture of the patient U. at hospitalization in the urology department

Между участками измененной слизистой определяется стенка мочевого пузыря без признаков воспаления. Поставлен диагноз «инкрустирующий цистит».

Пациентке была проведена тулиевая en-block резекция и вапоризация измененной слизистой мочевого пузыря (режимы лазера: резекция 3,0 Дж x 10 Гц, коагуляция 0,4 Дж x 62,5 Гц). Установлен уретральный катетер Фолея 22 СН, налажена система орошения физиологическим раствором. Послеоперационный период протекал без осложнений, система орошения отключена на третьи сутки после операции, уретральный катетер удален на 5-е сутки. При гистологическом исследовании удаленные участки слизистой были характеризованы как зона некроза слизистой мочевого пузыря до подслизистого слоя, визуальнo мышечный слой неизменен. При ПЦР исследовании соскоба слизистой мочевого пузыря РНК вируса SARS-COV-2 не обнаружено. В послеоперационном периоде проводили антибактериальную и гемостатическую терапию, а

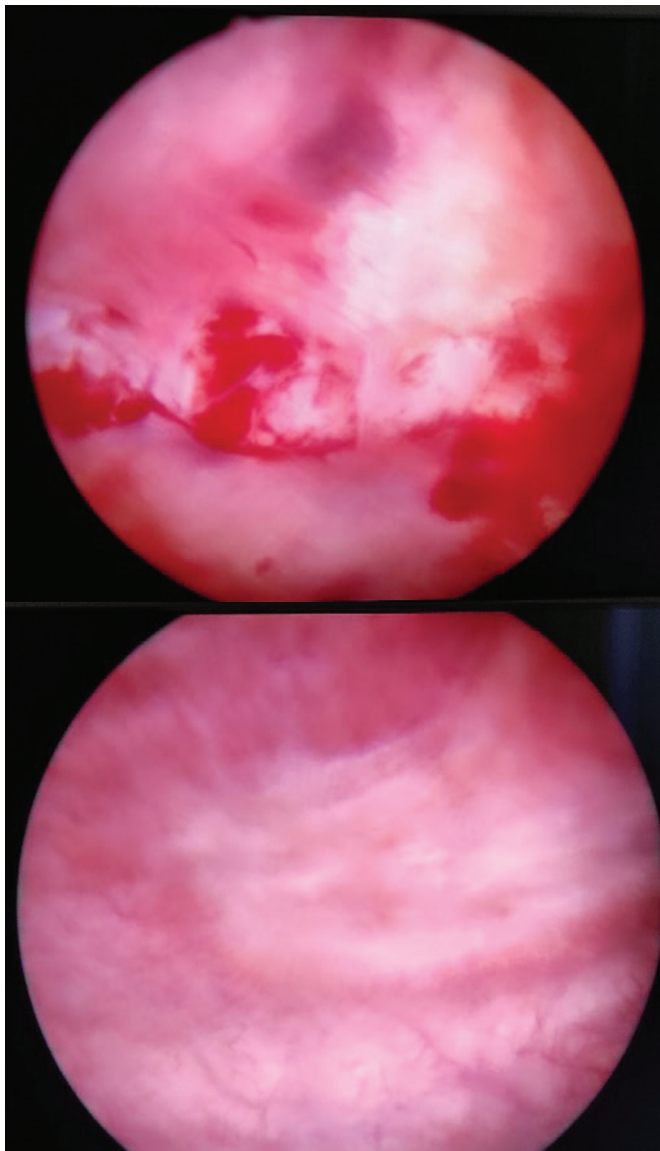


Рис. 2. Цистоскопическая картина больной У. при контрольном обследовании через 1 месяц после первой операции
Fig. 2. Cystoscopic picture of the patient U. at the control examination 1 month after the first operation

также инстилляци мочевого пузыря (лидокаин 2% 2,0 мл, актовегин 40 мг/мл 5,0 мл, дексаметазон 4 мг/мл 2,0 мл, раствор хлорида натрия 0,9% 20,0 мл, 5 инстилляций). По данным общего анализа мочи после удаления уретрального катетера уровень рН составил 5,5, при микроскопическом исследовании определялась лейкоцитурия (850/мкл) и эритроцитурия (553/мкл). Пациентка выписана из стационара. Амбулаторно методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС) выполнено исследование мочи для выявления наиболее часто встречающихся представителей биотопа мочи при инкрустирующем цистите (*Corynebacterium urealyticum* группы D2, *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus spp.*) – патологических микроорганизмов не выделено. По данным общего анализа мочи, выполненного амбулаторно через 2 недели после выписки из стационара, вновь выявлено повышение уровня рН мочи до 8,0. Пациентке назначен L-метионин 500 мг по 2 капсулы 2 раза в день под контролем рН мочи, фосфомицин 3 г однократно и проведение внутривезикулярных введений борной кислоты 2% 40 мл (10 инстилляций). При контрольной цистоскопии через 1 месяц мочевого пузыря наполнен до объема 250 мл, устья мочеточников расположены типично на 5 и 7 часах условного циферблата, в области вапоризированных участков определяются очаговые изменения слизистой мочевого пузыря с зонами некроза и инкрустации с буллезным отеком по периферии. В области en-block резецированных участков определяется измененная слизистая по типу буллезного отека, зон некроза или инкрустации не определяется (рис. 2), общая площадь поражения слизистой около 15%. Между участками измененной слизистой определяется слизистая мочевого пузыря без патологических изменений. Проведена en-block резекция участков измененной слизистой.

После окончания лечения по данным контрольного анализа мочи уровень рН составляет 5,5-6,5, при микроскопическом исследовании определяются лейкоцитурия (до 250/мкл) и эритроцитурия (100/мкл).

При контрольной цистоскопии через 1 месяц после повторной операции мочевого пузыря наполнен до объема 300 мл физиологического раствора, функциональная емкость мочевого пузыря в норме. В области резецированных участков визуализируется слизистая с изменениями по типу буллезного отека, что соответствует нормальным срокам регенерации. Данных за рецидив некротических изменений не получено.

Жалобы на нарушения мочеиспускания у пациентки отсутствуют, затруднения и болезненности не отмечает.

ОБСУЖДЕНИЕ

Семейство коронавирусов представляют собой одноцепочечные РНК-вирусы, подразделяющиеся на че-

тыре основных класса: А, В, С и D [7]. SARS-CoV-19 имеет специфическую трехмерную структуру белка, которая определяет его сильное сродство к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2). Вследствие этого клетки человека, экспрессирующие АПФ-2, могут выступать в качестве клеток-мишеней для SARS-CoV-19 [8]. X. Zou и соавт. использовали порог 1% АПФ-2-позитивных клеток (основанный на экспрессии АПФ-2 в альвеолярных клетках II типа в легких) для определения органов с высоким риском вирусной инвазии. Авторы сообщили, что сердце, подвздошная кишка, пищевод, мочевой пузырь (2,4% АПФ-2-положительных клеток в уретелии мочевого пузыря) и почки (4% АПФ-2-положительных клеток в проксимальных извитых канальцах) могут быть подвержены высокому риску вирусной инвазии [9].

Несмотря на достаточно большое количество рецепторов АПФ-2 в уретелии, механизм поражения мочевого пузыря неизвестен. До настоящего времени не выявлена точная локализация рецепторов АПФ-2 – (находятся они на просветной или базальной стороне уретелитальных клеток) [6]. Вирусную РНК выявили в образцах мочи у 6,9% пациентов с COVID-19, причем образцы мочи оставались положительными даже после того, как мазок из зева дал отрицательный результат [10]. В другом исследовании, однако, SARS-CoV-2 не обнаружили в образцах мочи ни у одного из 72 включенных в исследование пациентов с COVID-19 [11].

Причины развития инкрустирующего цистита у наблюдаемой нами больной до конца не ясны. Возможно, они обусловлены вирусным поражением стенки мочевого пузыря вследствие размножения SARS-CoV-2 на поверхности уретелии или виремии [6]. Однако при проведении ПЦР исследования соскоба слизистой мочевого пузыря РНК вируса SARS-COV-2 мы не выявили.

Непосредственно причиной развития поражения мочевого пузыря, по-видимому, является обусловленное SARS-CoV-2 нарушение кровотока в стенке мочевого пузыря. Известно, что инфекция COVID-19 неред-

ко вызывает гиперкоагуляцию с воспалением, сочетается с повышением уровня факторов свертывания крови и нарушением функций эндотелия. Нарушения микроциркуляции в стенке мочевого пузыря и ее ишемия рассматривают как фактор патогенеза и выявляют при многих дисфункциях нижних мочевыводящих путей [11, 12]. В патогенезе вирусных циститов при COVID-19 также важная роль принадлежит нарушениям микроциркуляции. Причины гемодинамических нарушений до конца не ясны и могут быть обусловлены прямым вирусным повреждением, иммуноопосредованными механизмами или их комбинацией. Возможно, воспаление мочевого пузыря связано с локальным эндотелиитом, осложняющимся тромбозом сосудов различного калибра и усиливающим ишемию стенки мочевого пузыря [13].

В настоящем клиническом наблюдении инкрустирующий цистит, по нашему мнению, можно рассматривать как осложнение новой коронавирусной инфекции. Его патогенетической основой, вероятно, является тропность SARS-COV-2 к рецепторам АПФ-2 уретелии. Развивающиеся нарушения вызывают эндотелиальную дисфункцию и тромбоз сосудов микроциркуляторного русла стенки мочевого пузыря, что ведет к ее некротическим изменениям. Одномоментное выполнение en-block резекции участков измененной слизистой мочевого пузыря с проведением последующей консервативной терапии показало свою высокую эффективность. Необходимо отметить полное сохранение функционального объема мочевого пузыря и нормализацию качества жизни больной после проведенного лечения.

ВЫВОДЫ

Представленный клинический случай указывает на необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению и реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Desouky E. SARS-CoV-2 tropism: what urologists need to know. *Afr J Urol* 2021;27(1):23. <https://doi.org/10.1186/s12301-021-00126-0>.
2. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Неймарк А.И. Работа урологического отделения во время эпидемии COVID-19. *Урологические ведомости* 2020;10(4):301-307. [Kul'chavenya E.V., Khol'tobin D.P., Neymark A.I. The working of the urology department during the COVID-19 epidemic. *Urologicheskiye vedomosti=Urology reports* (St. Petersburg) 2020;10(4):301-307. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved52792>.
3. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р., Малхасян В.А., Сазонова Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А. COVID-19: влияние на урологическую службу Российской Федерации. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020(2):13-17. [Pushkar D.Yu., Kasyan G.R., Malkhasyan V.A., Sazonova N.A., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A. COVID-19: impact on the urological service of the Russian Federation. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya urologiya= Experimental and Clinical Urology* 2020(2):13-17. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-13-17>.
4. Сивков А.В., Корякин А.В., Синягин А.А., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020(2):18-23. [Sivkov A.V., Koryakin A.V., Sinyagin A.A., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Genitourinary system and COVID-19: some aspects. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya urologiya= Experimental and Clinical Urology* 2020(2):18-23. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-18-23>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Russian]]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-18-23>.
- Антонов А.В., Воробьев А.С. Поражения почек у больных COVID-19. *Урологические ведомости* 2021;11(3):235-240. [Antonov A.V., Vorob'ev A.S. Kidney damage in COVID-19 patients. *Urologicheskiye vedomosti=Urology reports* (St.-Petersburg) 2021;11(3):235-240. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved78249>.
 - Mumm J.N., Osterman A., Ruzicka M., Stihl C., Vilsmaier T., et al. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *Eur Urol* 2020;78(4):624-628. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.05.013>.
 - Zumla A., Chan J.F., Azhar E.I., Hui D.S., Yuen K.Y. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(5):327-347. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37>.
 - Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):727-732. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>.
 - Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;14(2):185-192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
 - Ling Y., Xu S.B., Lin Y.X., Tian D., Zhu Z.Q. et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chinese Medical Journal* 2020;133(9):1039-1043. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774>.
 - Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Борискин А.Г., Слесаревская М.Н., Кыркунова С.Л. Коррекция нарушений микроциркуляции у больных с гиперактивностью мочевого пузыря. *Нефрология* 2011;15(1):58-64. [Al-Shukri S.H., Kuzmin I.V., Boriskin A.G., Slesarevskaya M.N., Kyrkunova S.L. Correction of microcirculatory disorders in patients with overactive bladder. *Nefrologiya=Nephrology* (Saint-Petersburg) 2011;15(1):58-64. (In Russian)].
 - Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Амдий Р.Э., Борискин А.Г., Слесаревская М.Н., Лукина Е.Е. Состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря и клинические проявления гиперактивности мочевого пузыря у женщин. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010(2):52-55. [Al-Shukri S.H., Kuz'min I.V., Amdiy R.E., Boriskin A.G., Slesarevskaya M.N., Lukina E.E. Microcirculation in urinary bladder wall and clinical symptoms of overactive bladder in women. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2010(2):52-55. (In Russian)].
 - Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* 2020;395(10234):1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).

Сведения об авторах:

Новицкий А.В. – д.м.н., главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница № 15»; Санкт-Петербург, Россия; annovitsky@gmail.com; РИНЦ AuthorID 967142

Четвериков А.В. – врач-уролог СПб ГБУЗ «Городская больница № 15»; Санкт-Петербург, Россия; andrey-chetverikov@mail.ru; РИНЦ AuthorID 1127168

Ланков В.А. – аспирант кафедры урологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ России; Санкт-Петербург, Россия; vladlankov95@mail.ru; РИНЦ AuthorID 1114528

Невинович Е.С. – к.м.н., заведующий урологическим отделением СПб ГБУЗ «Городская больница №15»; доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ России; Санкт-Петербург, Россия; enevirovich@gmail.com; РИНЦ AuthorID 393664

Слесаревская М.Н. – к.м.н., старший научный сотрудник НИЦ урологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ России; Санкт-Петербург, Россия; mns-1971@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 437914

Кузьмин И.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ России; Санкт-Петербург, Россия; kuzminigor@mail.ru; РИНЦ AuthorID 359536

Вклад авторов:

Новицкий А.В. – концепция публикации, 15%
 Четвериков А.В. – концепция публикации, сбор и обработка материала, ведение пациентки, написание текста, 15%
 Ланков В.А. – статистическая обработка, написание текста, 15%
 Невинович Е.С. – концепция публикации, хирургическое лечение, 20%
 Слесаревская М.Н. – анализ литературных данных, написание текста, 15%
 Кузьмин И.В. – концепция и дизайн публикации, написание текста, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 16.11.21

Результаты рецензирования: 26.11.21

Исправления получены: 27.11.21

Принята к публикации: 2.12.21

Information about authors:

Novitskiy A.V. – Dr. Sci., Chief medical officer, St. Petersburg City Hospital No. 15; Saint-Petersburg, Russia; annovitsky@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3188-6257>

Chetverikov A.V. – urologist, St. Petersburg City Hospital № 15; Saint-Petersburg, Russia; andrey-chetverikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1749-8584>

Lankov V.A. – graduate student of the department of Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; vladlankov95@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2230-0277>

Nevirovich E.S. – PhD, head of the urological department of the St. Petersburg City Hospital № 15; assistant of the department of Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; enevirovich@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8427-5092>

Slesarevskaya M.N. – PhD, senior researcher of Research Center of Urology of Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; mns-1971@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>

Kuzmin I.V. – Dr. Sci., professor of Urology Department of Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; kuzminigor@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>

Authors' contributions:

Novitskiy A.V. – developing the publication design, 15%
 Chetverikov A.V. – developing the publication design, obtaining and analyzing of data, patient management, article writing, 15%
 Lankov V.A. – statistical processing, article writing, 15%
 Nevirovich E.S. – developing the publication design, surgical treatment, 20%
 Slesarevskaya M.N. – analysis of literary data, article writing, 15%
 Kuzmin I.V. – developing the publication design, article writing, 20%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 16.11.21

Peer review: 26.11.21

Corrections received: 27.11.21

Accepted for publication: 2.12.21

Для специалистов

Цистит? Не пугает! ЦИСТАЛИС помогает



«ЦИСТАЛИС» («CYSTALIS») представляет собой натуральный комплекс активных компонентов, которые благоприятно воздействуют на различные механизмы, позволяющие облегчить состояние при цистите и предотвратить его обострение.

Эффективная уникальная комбинация активных веществ против цистита в одном препарате - не имеет аналогов на рынке!

- Олигомерные проантоцианидины
- Арбутин
- D-манноза

ЦИСТАЛИС - новое слово при цистите!

SHPHARMA[®]
source of healing

www.shpharma.ru

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.11.003.E.001615.04.19 от 24.04.2019

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-114-130>

Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей: дифференцированный выбор метода, материала и его дозирования

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Р.С. Байбиков¹, В.А. Шадеркина², М.А. Погодина³, С.А. Успенский⁴, М.Г. Миронова⁵

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан»; д. 140, корп. 1, Оренбургский тракт, Казань, 420010, Россия

² Урологический информационный портал Uroweb.ru; д. 11, ул. Золотая, Москва, 105094, Россия

³ Компания Бионолтра SA, 26, Rue Adrien-Lachenal, 1207, Женева, Швейцария

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова» Российской Академии Наук; д. 70, ул. Профсоюзная, Москва, 117393, Россия

⁵ Филиал Акционерного общества Бионолтра (Швейцария); д. 4, стр. 2, Киевское шоссе 22-й км, Москва, 108811, Россия

Контакт: Погодина Мария Александровна, m-pogodina@mail.ru

Аннотация:

Введение. Трендом современной медицины в последнее десятилетие является все более частый приоритет малоинвазивных технологий и максимально возможная отсрочка обширных хирургических вмешательств по показаниям, что особенно актуально в детской урологической практике.

Материалы и методы. Представленная работа посвящена анализу составов, эффектов и последствий применения различных гелевых имплантатов для коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР). Всего для публикации отобраны 19 российских, 30 зарубежных научных публикаций и 3 Приказа Минздрава России. Оценивали изолированные свойства полимерных материалов, их прогнозируемое поведение *in vitro* в различных внешних условиях, после имплантации в биологические ткани, а также клинические данные, полученные практикующими специалистами в области детской урологии.

Результаты. Различные объемобразующие гели применяются для эндоскопической коррекции ПМР у детей в течение 40 лет, однако ряд вопросов по выбору протокола первичного эндоскопического лечения и коррекции в настоящее время остается открытым. Первый шаг при лечении ПМР остается за эндоскопической коррекцией (ЭК), а хирургией второго шага является реимплантация мочеточника. Хотя методика ЭК и является зрелой, более глубокое изучение ранее известных полимеров и появление новых объемобразующих агентов (ОАА) на основе различных субстанций постепенно приводит к переосмыслению подходов к выбору ОАА. Инертный и биосовместимый полиакриламидный гель 3-го поколения Рефлюксин уже за 1 год клинического применения показал свою стабильную эффективность и безопасность в ближайшем периоде после имплантации при разных степенях ПМР.

Выводы. Разработки и достижения современных подходов в лечении ПМР в будущем обещают стандартизировать выбор методики ЭК и помочь выстроить алгоритм для определения оптимальной тактики эндоскопической коррекции рефлюкса с применением всего имеющего спектра объемобразующих агентов.

Ключевые слова: детская урология; дети; пузырно-мочеточниковый рефлюкс; эндоскопическая коррекция; объемобразующий агент; полимер; Рефлюксин; полиакриламид; ПААГ; РРС; DхНА; коллаген.

Для цитирования: Байбиков Р.С., Шадеркина В.А., Погодина М.А., Успенский С.А., Миронова М.Г. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей: дифференцированный выбор метода, материала и его дозирования. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(4):114-130; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-114-130>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-114-130>

Endoscopic correction of vesico-ureteral reflux in children: differentiated choice of method, material and its dosage

LITERATURE REVIEW

R.S. Baybikov¹, V.A. Shaderkina², M.A. Pogodina³, S.A. Uspenskiy⁴, M.G. Mironova⁵

¹ State Autonomous Institution of Healthcare «Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan», no. 140, bldg. 1, Orenburgsky tract, Kazan, 420010, Russia

² Urological information portal Uroweb.ru, Zolotaya st., 11, Moscow, 105094, Russia

³ Bionoltra SA, 26, Rue Adrien-Lachenal, 1207 Geneve, Switzerland

⁴ Federal State Budgetary Institution of Science «Institute of Synthetic Polymeric Materials named after N.S. Enikolopov» Russian Academy of Sciences, 70, Profsoyuznaya st., Moscow, 117393, Russia

⁵ Branch of Joint Stock Company Bionoltra (Switzerland), 4, bldg. 2, Kievskoe shosse 22nd km, Moscow, 108811, Russia

Contacts: Maria A. Pogodina, m-pogodina@mail.ru

Summary:

Introduction. The trend of modern medicine in the last decade is the increasingly frequent priority of minimally invasive technologies and the maximum possible delay of extensive surgical interventions according to indications, which is especially important in pediatric urological practice.

Materials and methods. The presented work is devoted to the analysis of the compositions, effects and aftereffects when using various gel implants for vesico-ureteral

reflux (VUR) correction. In total, 19 Russian, 30 foreign scientific publications and 3 Orders of the Ministry of Health of Russia were selected for publication. The isolated properties of polymeric materials, their predicted behavior in vitro under various external conditions, after implantation into biological tissues, as well as clinical data obtained by practicing specialists in the field of pediatric urology, were evaluated.

Results. Various volume-forming gels have been used for endoscopic correction of VUR in children for 40 years, however, a number of questions regarding the choice of the protocol for primary endoscopic treatment and correction are currently open. The first step in the treatment of VUR remains with endoscopic correction (EC), while the second step is ureteral reimplantation. Although the EC technique is mature, a deeper study of previously known polymers and the emergence of new bulking agents (BA) based on various substances are gradually leading to a rethinking of approaches to the choice of BA. Inert and biocompatible polyacrylamide gel of the 3rd generation Refluxin has shown its stable efficacy and safety in the immediate period after implantation at different degrees of VUR in 1 year of clinical use.

Conclusions. The developments and advances in modern approaches to the treatment of VUR in the future promise to standardize the choice of EC technique and help build an algorithm for determining the optimal tactics for endoscopic reflux correction using the entire spectrum of volume-forming agents.

Key words: pediatric urology; children; vesicoureteral reflux; endoscopic correction; volume-forming agent; polymer; Refluxin; polyacrylamide; PAGE; PPC; DxHA; collagen.

For citation: Baybikov R.S., Shaderkina V.A., Pogodina M.A., Uspenskiy S.A., Mironova M.G. Endoscopic correction of vesico-ureteral reflux in children: differentiated choice of method, material and its dosage. *Experimental and Clinical Urology*, 2021;14(4):114-130; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-114-130>

ВВЕДЕНИЕ

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) у детей является социально значимым заболеванием, так как сохранность функции почек является ключевой задачей детского уролога, выявившего данную патологию. Это заболевание имеет различную встречаемость у детей разного возраста и пола. Так, у 0,4–1,8% пациентов детского возраста рефлюкс протекает бессимптомно, при рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей (ИМП) он выявляется у 30%. При этом среди всех детей с ИМП, вероятность ПМР у мальчиков выше, чем у девочек (29% и 14% соответственно), что обусловлено более высоким гидродинамическим сопротивлением при микции вследствие анатомических различий. Именно у мальчиков рефлюкс более высоких степеней в раннем возрасте имеет значительно более высокую тенденцию к самостоятельному разрешению в процессе роста и развития органов мочевыделительной системы, и на первый план выходит значимость заболевания и необходимость его излечения среди маленьких пациентов женского пола, у которых должны быть исключены риски развития гидронефроза и рецидивирующих пиелонефритов на фоне будущей гестации [1-3].

Выявление ПМР всегда требует методичного наблюдения и дифференцированного подхода в выборе лечебной тактики. Эндоскопическая коррекция как способ трансуретрального хирургического малоинвазивного лечения рефлюкса становится все более распространенным методом выбора. С совершенствованием аппаратуры для выполнения эндоскопических вмешательств появились открытые возможности для широкого применения малоинвазивного лечения, различными производителями начаты разработки имплантируемых гелевых медицинских изделий, в связи с чем накоплен уже 40-летний опыт применения самых различных объемообразующих агентов (ОАА), используемых с целью фиксации устья мочеточника при рефлюксе [4-12].

Разработано несколько методик эндоскопического лечения, в том числе с применением не единственной

точки вкола при введении урологического имплантата (УИ). Помимо аутологических материалов, применяемых в качестве ОАА (в зарубежных источниках применяется термин bulking agents), урологи также стали активно использовать самые различные полимерные средства с целью достижения стабильного состояния уродинамики мочевыводящих путей (МВП) [5, 8-12, 13]. Тем не менее, несмотря на достигнутые очевидные успехи в коррекции ПМР путем имплантации ОАА и в то же время увеличение количества работ об obstructивных осложнениях, на наш взгляд, в настоящее время требуется тонкая доработка способов коррекции, в том числе применительно к типам имплантируемых медицинских изделий, а именно: с учетом сочетания «возраст и пол пациента – анатомо-функциональное проявление патологии соустья – способ инъекционной коррекции – вид полимерного агента» [14-17].

Чем больше становилось разных искусственных УИ с различным составом и, как следствие, свойствами, тем чаще специалисты стали сталкиваться с тем фактом, что имплантируемые гели не стоит рассматривать как взаимозаменяемые ОАА, к которым применим стандартный подход в выборе протокола введения, типа УИ и даже дозировании объема геля при выполнении коррекции ПМР [13, 16, 18, 19].

В данной работе мы рассмотрим особенности основных ОАА, присутствующих в настоящее время на урологическом рынке, через призму современных представлений о полимерной химии и гистологических реакциях на имплантацию. Почему был выбран именно такой подход для анализа проблемы? Имплантируемые медицинские изделия являются полимерными материалами, обладающие различной длительностью биодеградации и особенностями выведения из организма. Типичные методики изучения действия, эффектов и реакций при выведении из организма, с помощью которых оцениваются свойства лекарственных препаратов (биоэквивалентность, фармакокинетика и фармакодинамика), абсолютно не применимы к медицинским изделиям, что определяет обособленную позицию данной отрасли медицинской науки и ставит

принципиально новые задачи перед исследователями и практиками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная статья носит обзорный характер. Для анализа и интерпретации данных применяли открытые источники литературы, литературных обзоров, а также патентные базы данных. Всего для публикации отобраны 19 российских, 30 зарубежных научных публикаций и 3 Приказа Минздрава России.

Перечень полимерных материалов, по которым в целом производился поиск информации для обзора: полиакриламидный гель, полиакрилатно-поливиниловый сополимер с глицеролом, стабилизированная гиалуроновая кислота неживотного происхождения с декстраномером ДЕАЕ Сефадекс А 25, очищенный коллаген животного происхождения (polyacrylamide gel, polyacrylate-polyvinyl copolymer with glycerol, stabilized non-animal hyaluronic acid with dextranomer DEAE Sephadex A 25, purified collagen of animal origin).

Использованные медицинские базы данных – NCBI, Google Scholar, Medline, Embase, ResearchGate, Cochrane Library, E-Library. Базы данных по полимерам использовали с целью анализа физико-химических свойств искомым искусственных полимерных соединений, их устойчивости и потенциальных биологических рисков – Material Data Center, PoLyInfo. Также использовали патентные базы данных для поиска производственных технологических особенностей или анализа свойств материалов – WIPO, PatentScope, USPTO, EPO, EUIPO, ФИПС.

Оценивали изолированные свойства полимерных материалов, их прогнозируемое поведение *in vitro* в различных внешних условиях, после имплантации в биологические ткани, а также клинические данные, полученные практикующими специалистами в области детской урологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обзор методов коррекции

Эндоскопическая коррекция (ЭК) является минимально инвазивным высокотехнологичным методом хирургического лечения несостоятельности уретерovesикального соустья (УВС) при ПМР разной степени выраженности и выполняется в следующих случаях:

- первичный ПМР II-IV степени с нарушением функции почки и уродинамики и частыми рецидивами пиелонефрита;
- ПМР II-IV степени с дисфункцией мочевого пузыря и рефлюкс-нефропатией с нарушением функционирования уретерovesикального сегмента;
- ПМР I-II степени с рецидивами ИМП, устойчивый к консервативной терапии свыше 1-1,5 лет [18].

При выборе между неимплантацией мочеточника и малоинвазивным лечением специалисты ориентируются в том числе на противопоказания к использованию ЭК:

- сочетанное нарушение эвакуаторной и замыкающей функции УВС;
- выраженная латерализация устья мочеточника с укорочением подслизистого туннеля менее 5 мм;
- эктопии устья мочеточника.

Известно, что для выполнения ЭК требуется краткосрочный общий наркоз, и период послеоперационной реабилитации сокращен до минимальных сроков. Операция ЭК считается простой малоинвазивной хирургической процедурой, но так ли это на самом деле? Эффективность ЭК варьирует от 52-68% до 86-92%, что само по себе уже является очень широким разбегом по эффективности лечения и заставляет задуматься о необходимости дальнейшей доработки протоколов, поскольку результаты лечения могут зависеть от множества факторов – правильно выбранных показаний, техники выполнения процедуры и от используемого УИ [20-22].

Было предложено несколько методик миниинвазивной коррекции, которые подбираются в зависимости от степени ПМР, особенностей анатомического расположения УВС и формы дистальной части мочеточника. Имплантация ООА увеличивает ткани, что обеспечивает коаптацию дистального отдела мочеточника во время наполнения и сокращения мочевого пузыря. Известно несколько методик введения УИ при ЭК рефлюкса. Субуретеральная инъекция в стенку мочевого пузыря ниже устья мочеточника – процедура

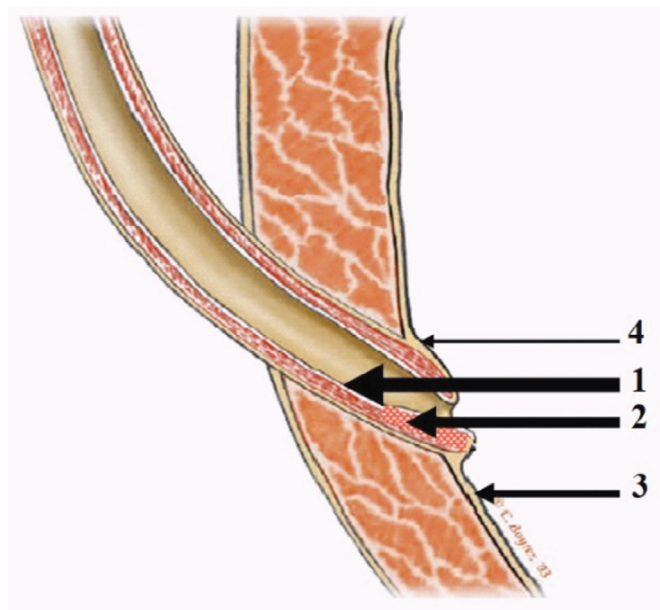


Рис. 1. Алгоритм инъекционной имплантации по Kirsch A [29]
Толщина стрелок – частота применения метода ЭК. 1 – проксимальный HIT, 2 – дистальный HIT, 1+2 – Double-HIT, 3 – STING, 4 – надмочеточниковый метод
Fig. 1. Algorithm of injection implantation according to Kirsch A [29]
The thickness of the arrows is the frequency of the EC method. 1 – proximal HIT, 2 – distal HIT, 1 + 2 – Double-HIT, 3 – STING, 4 – supraretal method

STING (Subureteral Transurethral Injection), введение полимера в проксимальный или дистальный участок интрамурального отдела мочеточника – процедура HIT (Hydrodistention Implantation Technique). Также применяется единовременное введение полимера в дистальный и проксимальный участки интрамурального отдела мочеточника – процедура Double-HIT, которая является усовершенствованием метода HIT и, как сообщается, приводит к более высоким показателям клинического успеха. Чаще всего применяется дистальный HIT, за ним следует проксимальный HIT, часто применяется Double-HIT, при этом STING занимает третье место по частоте применения, и самый редкий, применяемый в особо сложных случаях способ коррекции – надтуннельное введение полимера (рис. 1) [23-29].

Согласно накопленному многолетнему опыту применения ЭК, определение метода введения необходимо осуществлять с учетом индивидуальных анатомических особенностей устья мочеточника каждого конкретного больного. W. Serwinka и соавт. предложили в 2008 году классификацию степени зияния мочеточника, которая определяется путем проведения теста

на динамическую гидродистенцию УВС (HD-тест – dynamic ureteral hydrodistention). Этот тест не коррелирует в полной мере со степенью рефлюкса и поэтому не является диагностически ценным, поэтому позволяет использовать его для выбора методики введения агента (рис. 2) [30, 31]. При выявлении устья типа H0 и H1 рекомендуется использовать метод STING, если выявляют устье типа H2 и H3 применяется метод HIT [15]. Если устье мочеточника не полностью совпадает с точкой однократной интрауретеральной инъекции, может быть рассмотрена методика Double-HIT или может быть выполнена имплантация STING. Безусловно при выполнении любой из методик инъекции в подслизистый слой необходимо соблюдать оптимальную глубину вкола иглы, чтобы УИ был распределен в подслизистом слое, так как при более поверхностном введении гель не фиксируется смыкающимися после удаления иглы тканями и вытекает наружу (до 99% случаев), а при более глубокой имплантации на 50-60% увеличивается вероятность введения в детрузор или мышечный слой мочеточника, что исключает возможность корректного формирования болюса [6]. Большинство детских урологов применяют



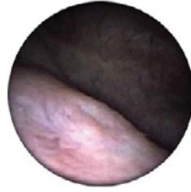









Степень гидродистенции	Описание	Цистоскопическая картина	Пример
H0	Нет очевидного раскрытия устья мочеточника	 	
H1	Устье зияет, интрамуральный туннель сомкнут	 	
H2	Устье и интрамуральный отдел зияют, экстрамуральный отдел сомкнут	 	
H3	Устье и экстрамуральный отдел зияют либо цистоскоп может быть введен в мочеточник	 	

Рис. 2. HD-тест по Kirsch. A [30]. Визуализированный алгоритм определения степени зияния устья мочеточника и его отделов. [30, перевод авторов].

Fig. 2. HD classification according to Kirsch A [30]. A visualized algorithm for determining the degree of dehiscence of the orifice of the ureter and its parts. [30, translated by the authors].

технику «замок», создавая в конце имплантации дополнительный микроболус на выходе иглы из мышечного слоя, запирая им созданный вколлом тоннель.

При благоприятной имплантации в послеоперационном периоде такие пациенты не требуют постоянной катетеризации и обычно могут мочиться без каких-либо проблем вслед за восстановлением после наркоза. После лечения выполняется контрольная микционная цистуретрография с целью определения купирования рефлюкса. При отсутствии рецидивирующего пиелонефрита и признаков обструкции при ультразвуковом исследовании (УЗИ) МВП, выполненном через 3 и 6 месяцев после операции, контрольная цистуретрография выполняется спустя 1 год. При рецидивах пиелонефрита цистоскопия при необходимости проводится через 3 или 6 месяцев. Ряд работ сообщает о том, что успешность ЭК зависит в основном от степени рефлюкса [32-35], но по мнению других специалистов рекомендации по эндоскопическому лечению в отношении различных степеней ПМР, положений устья мочеточника, стадий рефлюксной нефропатии и ассоциации с другими пороками развития МВП окончательно не определены [8, 11, 13, 19, 36].

Авторы говорят не только о способе введения УИ, но также о выборе «дозы», то есть количестве ООА в мл. По опубликованным данным, пациентам вводят некую среднюю дозу ООА, которая была установлена ранее опытным путем и доработана с учетом анализа результатов практикующими специалистами. Если при выполнении манипуляции видно, что условная средняя доза полимера не обеспечивает эффекта *in situ*, оператор вводит объем, основываясь на данных визуального наблюдения за «смыканием устья», а также результатах контрольного HD-теста [18, 36]. Принятие решения на основании субъективных данных при выполнении ЭК нередко может приводить с одной стороны к неэффективному лечению, с другой – к осложнениям манипуляции. В качестве неэффективного лечения авторы рассматривают формирование болюса малого размера, не обеспечивающего адекватную коаптацию дистального отдела мочеточника и получение достаточной длины УВС и, как следствие, недостаточное купирование рефлюкса, что требует в дальнейшем проведения докоррекции. Напротив, при превышении предельно допустимых размеров болюса анатомические структуры УВС не всегда в состоянии удерживать УИ в фиксированном положении. Лимит возможностей мягких тканей может привести к смещению ООА, микротравме, отслойке слизистой оболочки и нарушению локальной микроциркуляции, что запускает воспаление в периимплантационной зоне. В зависимости от хода патологического процесса дальнейшие события могут реализовываться в различном направлении:

- воспалительные изменения затрагивают УИ, и он начинает проявлять свойства избыточного набухания, вызывая обструкцию УВС;

- при компрессии тканей в сочетании с их ишемией происходит отторжение УИ через формирующийся дефект, болюс изливается в просвет и возникает рецидив ПМР.

На сегодняшний день для практикующих детских урологов доступно несколько ООА с абсолютно отличающимся полимерным составом, также встречается множество публикаций, отражающих успехи при имплантационной коррекции ПМР, сравнивающих эффективность основных продуктов [4, 6-13]. Но если о положительном опыте применения есть много публикаций, то реже встречаются статьи о неудачных исходах, тем более со всесторонним анализом ситуации [8, 13, 33].

Мы проанализировали публикации, касающиеся ключевой проблемы, с которой периодически сталкиваются детские урологи при ЭК – обструктивные осложнения после применения различных ООА. Изначально при внедрении ЭК результаты не могли оценивать в отдаленном периоде, поэтому на том этапе развития метода складывалось впечатление, что обструкция УВС является крайне редким осложнением с частотой не более 1%, и что ЭК является безопасной альтернативой уретероцистоанастомоза (УЦА), поэтому были разработаны и оперативно внедрены методы STING, HIT и Double-HIT. Впоследствии при накоплении данных были получены менее оптимистичные показатели: увеличение частоты осложнений в виде острой (ОО) или отсроченной обструкции (ОтО), которые сопровождалось стойким расширением мочеточника, лоханки и чашечек, выявляемых при реноснографии свыше показателей до ЭК, и признаками обструкции УВС по данным при диуретической ренографии [37]. В другой работе авторы на примере 179 клинических случаев коррекции ПМР полиакрилатно-поливиниловым сополимером проанализировали результаты ЭК, применяя классификацию осложнений протезирующей пластики – шкалу Clavien-Dindo. Осложнения III степени (ситуации, для разрешения которых необходимо выполнить хирургическое вмешательство) были выявлены при I-III степени рефлюкса в 9,2% случаев, при IV-V степени – в 35,6% случаев, поэтому некоторым пациентам был выполнен УЦА, другим проведена повторная ЭК в связи с рецидивом ПМР [15].

В другой работе были систематизированы осложнения ЭК при анализе 20-летней работы 10 детских урологических центров России и Белоруссии. Авторы сравнили частоту обструкции после ЭК на 5702 мочеточниках у 3816 детей и выявили несколько закономерностей. Отмечено: 1) влияние на повышение риска осложнений более раннего возраста пациентов: средний возраст всех пациентов составил 49,5 месяцев, при этом средний возраст пациентов с осложнениями был с 28,25 месяцев. 2) Определена техника ЭК, которая чаще вызывала ОО и ОтО: по сравнению с 0,4% осложнений при применении STING частота обструкций при HIT составила 2,1%, что по сути характеризует риск более эффективного

метода коррекции. 3) Подвергнуто сомнению утверждение в некоторых работах, что объем вводимого УИ не оказывает влияния на риск развития обструкции, так как не всегда оценивали данный показатель в связке с анатомическими особенностями УВС и методом ЭК. 4) Выявлено, что полиакрилатно-полиспиртовой сополимер (PPC) обладает наибольшей частотой обструкций, следовательно, состав УИ имеет значение при оценке таких рисков. Наименьший процент осложнений отмечался при применении УИ на основе Collagen и полиакриламидного геля (РААН), чаще – при введении стабилизированного гиалуроната с декстраномером (DxHA) и максимально часто – при применении PPC, причем в последнем случае, учитывая сроки Ото, авторы сделали вывод о необходимости очень длительного наблюдения за пациентами [38].

Отдельно мы изучили работы, посвященные сравнительному анализу факторов риска обструкции при изолированном применении PPC или PPC в сравнении с DxHA. При мультицентровом исследовании применения PPC на 1133 мочеточниках у 774 пациентов сопоставляли группы без обструктивных осложнений и с таковыми. В группе с осложнениями чаще применялась методика НИТ (58,5%). Обструкция возникала чаще после повторного введения УИ, чем после первичного (8,5% против 4,4%). В большей половине случаев (70,7%) осложнения развивались в течение первого года после ЭК, однако общий интервал для ОО и Ото при применении PPC колебался от 1 до 41 месяцев [37]. В другой работе перечислен тот же набор факторов риска развития обструкции – младший возраст, мужской пол, высокая степень ПМР, методика НИТ, повторная ЭК, применение PPC, но при этом был рекомендован срок катамнестического обследования пациентов после введения PPC уже 60 месяцев, то есть 5 лет [39]. В сравнительном исследовании 2495 пациентов, которым проводилась ЭК разными УИ (DxHA 71,74% и PPC – 28,26%), частота обструктивных осложнений, развившихся у детей с III-V степенью ПМР спустя 2-49 месяцев после введения 1,2±0,6 мл УИ, составила 0,5% при применении DxHA и 1,3% – при использовании PPC, при этом во второй группе пациентам были вынуждены выполнить УЦА. При применении DxHA и PPC авторы

выделили следующий перечень факторов риска развития обструкции: более высокие степени ПМР, особая клювовидная форма УВС и воспалительное состояние слизистой мочевого пузыря перед выполнением ЭК [40].

Таким образом, эффективность и безопасность ЭК с применением полимерных агентов не может зависеть только от четко определенных показаний и выбора методики имплантации, но также напрямую связаны и с типом вводимого ООА. При этом мы не обнаружили в публикациях урологов стандартных алгоритмов, которые позволяют выбрать оптимальный состав среди всей имеющейся панели УИ в зависимости от клинической ситуации, а также нет структурированной информации, освещающей отличительные свойства полимерных агентов, которые они могут проявлять в критических ситуациях. Так, если бы разбор осложнений включал в себя, например, ошибки фармакологического лечения или технические ошибки в хирургическом протоколе, подобный подход был бы привычен специалистам с медицинским профилем. Однако следует понимать, что внедрение в хирургическую практику новых материалов сопровождается необходимостью смены парадигмы разработки протоколов лечения, оценки результатов ЭК и анализа осложнений, если таковые происходят. Определение причинно-следственной связи и выводов при неудачных имплантациях и формулировка дальнейшей тактики работы должны быть построены на междисциплинарном подходе, то есть на стыке нескольких специальностей – хирургия, патологическая анатомия (гистология), полимерная химия. Для анализа данной тематики мы изучили доступную информацию, привлекая специалистов в области полимерной химии и химии биологически-активных соединений.

Обзор гелей и их сравнение

Состав ООА

Все доступные ООА, занимающие прочное положение на рынке, относятся к имплантируемым медицинским изделиям III класса риска на основе полимерных составов или водорастворимых композиций высокомолекулярных соединений с длительным сроком биодеградации (табл. 1). Медицинские изделия не оцениваются

Таблица 1. Динамика физического развития
Table 1. Dynamics of physical development

Наименование полимера Свойства	Полиакриламидный гель с ионизированным серебром (РААН) Refluxsyn	Полиакрилатно- полиспиртовой сополимер (PPC)	Стабилизированный натрия гиалуронат с декстраномером (DxHA)	Коллаген животного происхождения (Collagen)
Состав	Трехмерный полиакриламид, стабилизирующий рН-буфер, ионизированное серебро, очищенная вода	Полиакрилатно-поливиниловый сополимер, глицерол, физиологический раствор	Стабилизированный натрия гиалуронат неживотного происхождения (NASHA), диэтиламиноэтил Сефадекс А 25, хлорид натрия, очищенная вода	Гелевая форма очищенного коллагена животного происхождения (из кожи крупного рогатого скота), хлорид натрия
Размер микрочастиц	Единая макромолекула	PPC 300 ± 190 µm	Dx 40-120 µm	Размер фибрилл неизвестен
Молекулярная масса полимера	Mr 15 ± 3 млн Да	Mr ≈ 10 млн Да	Mr HA неизвестна	Mr неизвестна

с позиции биоэквивалентности, фармакокинетики и фармакодинамики, в том числе по той причине, что они являются полимерными веществами с особым механизмом распада и выведения из организма. Любые подобные составы, если они не являются постоянными имплантатами, присутствующими в организме пожизненно, имеют отличные от лекарственных препаратов характеристики: это биодеградация, метаболизм и элиминация.

Биодеградация представляет собой процесс постепенного разрушения полимерного агента на составные части меньшего размера (олигомеры) при совокупном воздействии внешних химических, термических, ферментативных, гуморальных и клеточных факторов. Когда макромолекула становится олигомером, биологические ткани начинают процесс постепенного выведения фрагментов из зоны имплантации в локус промежуточного депо, и фильтром первого уровня в данном случае является соединительная ткань и лимфатическая система [41-43]. Если олигомеры не становятся биологически востребованным строительным или иным материалом в зоне имплантации или в зоне депо и не могут быть утилизированы тканями, они подготавливаются к третьему этапу – элиминации. Выведение из организма осуществляется основными фильтрующими органами, которыми зачастую являются печень и почки.

Прежде всего мы бы хотели обратить внимание на сам термин «полимер» как наиболее часто употребляемый по отношению к ООА. Полимеры – вещества, макромолекулы которых состоят из многочисленных элементарных звеньев (мономеров) одинаковой структуры. В том случае, когда звенья имеют различающийся состав, корректным названием для такого конечного вещества будет «сополимер». Существуют полимеры и сополимеры линейные, разветвленные и трехмерные. Самыми простыми описательными категориями, дающими общее представление о различных УИ, являются состав, размер микрочастиц в микронах и молекулярная масса в Дальтонах полимера или сополимера, которые уникальны для каждого продукта.

При разработке новых полимеров проводят всестороннее тестирование субстанций и готовят их к выводу в практику: на доклиническом этапе оценивают их упруго-вязкостные свойства, общетоксическое, цитотоксическое действие и т.д. Проводится серия имплантационных тестов и оценка хронической токсичности и онкогенности при длительном введении в ткани на животном материале. Ранее в практике урологов присутствовали ООА, имеющие ряд сомнительных свойств, но на сегодняшний день медицинские изделия с длительным сроком биодеградации не являются абсолютной новизной, и в этой связи произошла оптимизация и усовершенствование протоколов доклинического тестирования полимерных материалов, поэтому в практику детского уролога теперь поступают только те изделия, которые подтвердили свою биологическую безопасность, стабиль-

ность, гистосовместимость, адгезивность и обладающие тканесохраняющими свойствами [44].

Таким образом, все зарегистрированные в настоящее время ООА для коррекции ПМР, обладают свойствами, позволяющими применять их в детской практике. Поскольку не все долгосрочные эффекты возможно отследить на дорегистрационном этапе, за жизненный цикл медицинских изделий после регистрации отвечает система мониторинга безопасности Росздравнадзора [45, 46].

Дозирование ООА

Существует ли взаимозаменяемость гелевых УИ и возможно ли применять трансфер дозы ООА при планировании ЭК? Компания Bionltra SA провела маркетинговое исследование топовых полимеров на российском рынке, в результате была определена информация, что для образования эффективного болюса применяются различные объемы УИ. С чем может быть связан факт, что в зависимости от разного состава полимера применяются совершенно разные объемы вязких гелей?

В практике урологического отделения Детской республиканской клинической больницы Минздрава республики Татарстан при выполнении ЭК 734 пациентам (на 1105 мочеточниках) мы применили практически все доступные виды УИ: на основе Collagen, DxHA, PPC, новый имплантат Рефлюксин (Refluxsyn, Bionltra SA, Швейцария) который используется уже около 1 года. Изначально в отделении с 2000 года была внедрена эндоскопическая методика коллаgenoпластики несостоятельности УВС [47]. Ранее детям в возрасте до 1 года и старше применяли Collagen, однако при больших рефлюксах, особенно после ранее перенесенных УЦА, мы сталкивались с тем, что для купирования ПМР биологическим имплантатом даже 2,0–4,0 мл было недостаточно, а очень короткий срок существования болюса побудил нас применять новые ООА. В отделении с 2011 мы применяли PPC, с 2018 года подключили DxHA, а с 2021 – Рефлюксин на основе полиакриламидного геля. В настоящее время мы имеем выбор из 3-х имплантатов: в возрасте до 3-х лет мы применяем DxHA, старше 3-х лет – PPC, при этом за последний год с появлением Рефлюксина при выполнении ЭК детям от 1 года мы в первую очередь работаем именно с ним, чтобы накопить максимальное количество данных для оценки его эффективности и безопасности.

На сегодняшний день нами пролечено 15 пациентов (22 мочеточника). Мы предпочитаем применять гибкую эндоскопическую иглу с прозрачными стенками, что позволяет свободно контролировать полное наполнение ее просвета перед вколом во избежание пустого «мертвого пространства». Хотя при использовании других непрозрачных эндоскопических игл полное заполнение также можно контролировать, но только тестом «капли», то есть путем выведения геля до появления первой капли геля на срезе иглы. Перед началом введения УИ необхо-

димо отметить то количество геля, которое уже расположено внутри иглы путем определения оставшейся части в шприце. На эту часть манипуляции, как правило, уходит до половины содержимого шприца, и при непосредственном формировании болюса нередко достаточно порядка 0,2 – 0,3 мл чтобы сомкнуть зияющее устье.

Распределение ООА

Для активного введения в практику отделения работу с гелем Рефлюксин мы изучили доступные материалы, касающиеся вероятной разницы в распределении различных гелей при их введении в ткани. Так, ни в одном из источников мы не нашли упоминаний о том, что УИ с различным составом формируют отличающиеся болюсы или что необходимая форма болюса из разных УИ требует применения каких-то особых технических подходов [7, 8, 11, 32, 47-49]. При выполнении методики STING разными ООА авторы описывают достижение выпуклого образования в виде объемной фигуры, имеющей в основном полусферическую форму, напоминающей холмик, в стенке мочевого пузыря в подслизистом слое под основанием УВС. Болюс под интрамуральным отделом мочеточника служит упором для задней стенки указанного отдела, увеличивая его длину, вследствие чего нормализуется форма УВС. Последнее при этом смыкается и приобретает серповидную форму или форму «рыбьего рта». При выполнении дистальной или проксимальной техники HIT описано получение выпуклого образования, обеспечивающего первичное закрытие устья или просвета интрамурального отдела мочеточника. В нашей работе существенных различий мануальных ощущений, поведения УИ в тканях, формы и консистенции болюса при введении различных ООА нами отмечено не было. В дальнейшей работе мы планируем проводить более точную дифференцировку.

При выполнении ЭК мы сопоставляли эндоскопические иглы разных производителей: «МИТ» (Россия) калибром от 23G до 21G (0,6–0,8 мм) и производителя Promedon (Аргентина) калибром от 23G до 22G (0,6–0,7 мм), отметив факт разного распределения одного и того же геля вокруг отверстия среза игл разных производителей. При применении игл Promedon с тупым углом среза при вколке приходится делать значительное усилие практически на всю

стенку пузыря, корректируя глубину погружения наконечника, что не всегда обеспечивает точность и безопасность инъекции. В нашей работе мы предпочли применять иглы «МИТ», имеющие выгодный угол среза, которым легче войти в нужный слой подслизистой, минимально повреждая ткани при вколке, а также получить равномерное распределение геля от среза иглы на требуемых градусах за счет управляемого поворота иглы. При применении игл «МИТ» мы исключили случаи распределения ООА непосредственно под эпителием слизистой мочевого пузыря, что позволило предотвратить риск развития атрофии стенки и миграции имплантата. В зависимости от поведения геля в тканях, формы УВС и методики (STING, HIT) по показаниям могли выполнять технику «замок» в конце имплантации, которая также показана при применении крупного калибра иглы (21G), так как после ее извлечения визуализируется зияющий просвет места вколки. Однако для таких случаев в отделении мы имеем ассортимент эндоскопических игл разного калибра, и пациентам раннего детского возраста применяем иглы с калибром 23G.

При необходимости максимально эффективного использования всего объема шприца мы пользуемся техникой финального введения физраствора, тем самым избегая потерь УИ в просвете длинной иглы. Такая простая методика позволила нам сократить расход Рефлюксина – чаще всего 1 мл имплантата достаточно на 2 устья при ЭК двустороннего ПМР (табл. 2). Так как полимерный имплантат имеет высокую вязкость, отличающуюся от плотности физраствора, то при доведении последнего мы контролируем полное выведение УИ из иглы, ориентируясь на изменение сопротивления давления поршня в шприце. Вкол полностью заполненной иглой позволяет контролировать расход и минимизировать потери количества ООА, уменьшить риск обструктивных осложнений, а также рецидивов ПМР. При применении Рефлюксина мы не наблюдали в раннем или отсроченном послеоперационном периоде несостоятельности болюса, миграции геля или обструктивных осложнений. Также по опросу родителей наших пациентов не было отмечено мочеиспусканий с примесью гелеобразного содержимого после ЭК, что ранее мы замечали при применении других УИ. 🇷🇺

Таблица 2. Расход ООА для коррекции ПМР

Table 2. Consumption of bulking agents for VUR correction

Наименование полимера	Полиакриламидный гель с ионизированным серебром (РААН) Refluxsyn	Полиакрилатно-полиспиртовой сополимер (PPC)	Стабилизированный натрия гиалуронат с декстраномером (DxHA)	Коллаген животного происхождения (Collagen)
Объем ООА в шприце	1,0	1,0	1,0	2,0 или 5,0
Легкая степень (I-II)	0,25 / 0,5	0,15 – 0,35	0,50 – 0,65	1,75 – 2,00
Средняя степень (III)	0,45 / 0,75	0,35 – 0,50	0,75 – 1,00	2,00 – 2,50
Высокая степень (IV-V)	0,85 / 1,00	0,65 – 1,00	1,25 – 1,75	3,00 – 4,00
1-инъекционное введение (STING, HIT)	0,50 – 0,70 / 0,75	0,25 – 0,50	0,75 – 1,35	1,50 – 2,00
2-инъекционное введение (Double-HIT)	0,50 – 1,00 / 1,00	0,45 – 1,00	0,80 – 1,75	1,85 – 4,00

Особые свойства ООА

При выборе различных ООА также необходимо опираться на понимание их принципа действия, гистосовместимости, особенностей интеграции и биодеградации в тканях. Согласно инструкции производителей, гель Рефлюксин рекомендован для применения с 1 года жизни, в инструкциях полимеров РРС, DхНА и Collagen указания на возраст отсутствуют, также нам не удалось найти показания по применению коллагена при лечении ПМР. Опираясь на имеющиеся данные о биодеградации, можно сделать вывод, что наименее стойкие полимеры более применимы в самом раннем детском возрасте, тогда как длительно деградирующие или не деградирующие субстанции логично использовать для более старшей возрастной группы, чтобы не деградируемый болус не оказывал влияние на активный рост и развитие МВП [1, 6].

Существует мнение, что в процессе введения разных УИ возникает разное сопротивление в шприце при выдавливании упругих гелей, что требует отработки мануальной практики в зависимости от каждого типа материала. Чем может быть обусловлена такая разница? Зависит ли сопротивление материала от его температуры при подготовке к введению в ткань, от полимерного состава и вспомогательных компонентов, от размера макромолекул (молекулярной массы полимеров), и каким образом можно объяснить эту минимальную, но порой ощутимую разницу? В зависимости от состава и структуры полимерные соединения отличаются друг от друга серией особых характеристик, которые раскрывают их различные качества при распределении в толще мягких тканей. Рефлюксин на основе трехмерного полиакриламида (РААН) и DхНА, состоящий из стабилизированного гиалуроната с декстраномером, являются сетчатыми полимерами, Collagen относится к линейному сополимеру биологического происхождения, который имеет сложную трехмерную пространственную сборку в виде агрегатов. Проанализировав доступные источники, мы нашли косвенные указания на структуру РРС – данный сополимер является разветвленным, однако отсутствуют данные по процентному соотношению между компонентами сополимера: полиакрилатом (РАА) и поливиниловым спиртом (РВА).

Ключевыми параметрами ООА являются упругость (эластичность) и вязкость (пластичность), благодаря которым они способны образовывать болус. Эластичность – это способность геля восстанавливать исходную форму после воздействия внешних деформационных сил, то есть способность УИ к обратимой деформации. Пластичность – остаточная деформация геля после прекращения деформирующего усилия, то есть мера сопротивления полимера сдвиговому усилию. Эти характеристики имеют отличия у разных

ООА именно в силу разного состава и типа полимера/сополимера и вносят существенную разницу в способность ООА распределяться в тканях после введения, сопротивляться внешним механическим воздействиям. Вероятно также, что при введении разных УИ получают болусы, отличающиеся друг от друга по своей упругости и адгезивным способностям по отношению к окружающим тканям, хотя подобной информации в доступной литературе мы не нашли.

Принцип действия полиакриламидного гидрогеля Рефлюксин состоит в образовании инертного болуса, который длительно присутствует в зоне, очень медленно и постепенно деградируя. Аналогичные свойства заявлены производителем РРС, однако в литературе были найдены как клинические, так и химические отсылки на его свойства, характерные для «сухого» полимера, способного набухать. Так, относительно РРС мы нашли информацию от производителя, что основное вещество – полиакрилатно-поливиниловый сополимер, – в виде эластичных частиц находится во взвешенном состоянии в смеси с носителем. «Среда-носитель представляет собой 40% раствор глицерола, которая сразу же после имплантации удаляется ретикулоэндотелиальной системой без метаболизации и выводится из организма через почки, в результате остаются только частицы самого введенного вещества, которые обеспечивают постоянное набухание тканей». Производитель не описывает целевое назначение присутствия глицерола в составе продукта с РРС, при этом есть указание, что такой полимер очень легко имплантируется через иглу с наконечником калибром 23G [48]. Однако наши коллеги-химики объясняют целесообразность добавления глицерола – он является вспомогательным веществом, выполняющим непосредственно во время введения функцию смазки в просвете иглы, а далее утилизируется тканями, не участвуя в формировании ядра болуса. ООА на основе DхНА по сути является двухкомпонентным продуктом, содержащим стабилизированный гиалуронат натрия, в гелевой среде которого свободно взвешены микрочастицы декстраномера (диэтиламиноэтил Сефадекс А 25), из чего следует его двухэтапное действие. Изначально формируется условно инертный болус за счет объема гидрогеля из полимеризованного гиалуроната, позже происходит параллельная деградация и гиалуроната, и гранул декстраномера, при этом объем болуса уменьшается, а фрагменты деградирующего декстраномера являются своего рода искусственными сигнальными молекулами, привлекающими фибробласты и стимулирующими синтез каркаса соединительной ткани. Таким образом, результатом действия DхНА является замещение в болусе гиалуроната на собственную соединительную ткань. УИ на основе Collagen формируют изначально не инертный болус, содержа-

мое которого сразу вызывает стимуляцию тканевых процессов – сначала расщепление искусственного коллагена и замещение его на собственный (табл. 3).

По результатам доклинических и клинических исследований были получены средние сроки деградации полимерных материалов, которые имеют существенные различия внутри обсуждаемой группы ООА. Так, Рефлюксин деградирует через гидролиз и макрофагальный фагоцитоз до 10 лет, PPC как карбоцепной полимер не имеет механизмов деградации в биологических тканях, соответственно, срок его службы превышает 20 лет [11, 13]. DxHA в относительно быстрые сроки до 1-1,5 лет расщепляется гиалуронидазами и фибробластами, что подтверждено клиническими данными: уплощение болюса в течение одного года происходит в среднем на 25% [8]. Самый короткий срок присутствия в тканях показал Collagen, который сразу начинает расщепляться коллагеназами и фибробластами тканей, поэтому болюс из Collagen может уплощаться на 75% и более за 6 месяцев [8].

Имплантируемые полимерные соединения перед внедрением в практику также исследуют на свойство сохранения изначального объема и гистосовместимость. Важнейшими характеристиками совместимости ООА являются их особенности интеграции, способность оставаться инертными и не вызывать воспаление в демаркационной зоне, способствовать формированию наиболее благоприятной окружающей кап-

сулы и не вызывать реакцию организма в процессе биодеградации (табл. 4).

Если глобально смотреть на понятие инертность, то оно складывается из ареактогенности УИ не только по отношению к окружающим тканям после имплантации, но также и к системам и органам в процессе прохождения полимера по цепочке биодеградация-метаболизм-элиминация. Нам встречалась не подкрепленная научными данными информация о том, что РААН обладают вредными свойствами при выведении из организма. Согласно работе исследователей из Мичиганского университета, в серии тестов на экспериментальном животном материале показана динамика биодоступности после внутривенного введения микросфер из РААН, меченных изотопами, и их полное и безопасное выведение из организма через печень и почки с калом и мочой, что было подтверждено уменьшением накопления радиоактивных меток в плазме крови и увеличением их накопления в экскретируемых биологических субстанциях. Этот эксперимент максимально приближен к нативной ситуации, так как РААН в организме биодеградируют до олигомеров. Доказано отсутствие влияния на функцию внутренних органов и их гистологическое строение при том, что внутривенно животным вводили сверхбольшие дозы микросфер РААН. Таким образом, РААН безопасны при введении в ткани и выведении из организма, а скорость элиминации их метаболитов зависит от индивидуальных особенностей [43].

Таблица 3. Принцип действия и исход биодеградации ООА

Table 3. Principle of action and biodegradation outcome of bulking agents

Наименование полимера Характеристики	Полиакриламидный гель с ионизированным серебром (РААН) Refluxsyn	Полиакрилатно-полиспиртовой сополимер (PPC)	Стабилизированный натрия гиалуронат с декстраном (DxHA)	Коллаген животного происхождения (Collagen)
Принцип действия	Инертный болюс	Инертный болюс	Условно инертный болюс, стимулирует рост ткани	Не инертный болюс, стимулирует коллагеногенез
Срок биодеградации	10 лет	Более 20 лет	1 – 1,5 года	3 – 6 месяцев
Разрушающий агент	Гидролиз, макрофагальный фагоцитоз	Не существует	Гиалуронидазы, фибробласты	Коллагеназы, фибробласты
Исход биодеградации	Олигомеры полиакриламида	Карбоцепной полимер, в организме не деградирует	Декстран, углекислота, вода	Гидроксипролин, пролин, глицин, галактоза

Таблица 4. Гистосовместимость ООА

Table 4. Histocompatibility of bulking agents

Наименование полимера Характеристики	Полиакриламидный гель с ионизированным серебром (РААН) Refluxsyn	Полиакрилатно-полиспиртовой сополимер (PPC)	Стабилизированный натрия гиалуронат с декстраном (DxHA)	Коллаген животного происхождения (Collagen)
Набухание	Не имеет тенденции к набуханию [10, 11]	«Сухой» полимер, может набухать до 5 лет после имплантации [12, 40, 50, 51]	Не набухает при отсутствии воспаления [52]	Не имеет тенденции к набуханию [49]
Перифокальное воспаление и общая реакция организма при имплантации	Инертен. Лимфо-макрофагальная инфильтрация, нейтрофилы и эозинофилы отсутствуют [11, 49]	Инертен. Лимфо-макрофагальная инфильтрация, нейтрофилы и эозинофилы отсутствуют [33, 53]	Может проявлять гидрофильность при воспалении и усугублять его течение [33, 40, 52]	Может вызывать перифокальное гранулематозное воспаление. Сероконверсия, гиперреактивность [54-56]
Капсула, формирующаяся вокруг УИ	Капсула из тонкой рыхлой соединительной ткани толщиной 50-90 μm [49, 57]	Тонкая капсула из соединительной ткани толщиной до 70 μm [33, 53]	Возможное образование псевдокапсулы из воспалительной клеточной инфильтрации [58-63]	Возможное образование очага гипотрофического рубца. Возможное образование кальцинатов [54, 64]

Доказано, что не все УИ могут проявлять полностью инертные свойства. Так, при неуспешной интеграции вокруг DxHA или Collagen может образовываться псевдокапсула из воспалительной перифокальной гранулематозной клеточной инфильтрации. Было доказано формирование сероконверсии и гиперреактивности на введение Collagen, поскольку он состоит из животных белков на 100% не повторяющих структуру человеческого 3D-протеина. При склонности к дисплазии соединительной ткани, нередко присущей детям с аномалиями развития нижних МВП, не всегда на имплантацию Collagen возникает ожидаемый тканевой процесс – вместо замещения болюса из животного материала собственной соединительной тканью возможна его трансформация в очаг гипотрофического рубца или кальцификация не до конца организованных остатков фибрилл (табл. 4).

Неразрывно с благоприятным течением имплантации связано такое свойство ООА как набухаемость – увеличение объема полимерного образца вследствие поглощения им контактирующей жидкости. Это явление характерно для материалов вследствие способности низкомолекулярных жидкостей проникать между макромолекулами или надмолекулярными образованиями, что приводит к гидратации, насыщению полимера и увеличению его совокупного объема. К параметрам, влияющим на кинетику набухания, относятся условия синтеза полимеров, природа полимерной матрицы, природа сшивающего агента и количество участков сшивки, природа полярной группы и противоиона, а также размеры макромолекулы и пространственная структура образца [65]. Принято оперировать понятием «насыщение» (молекулами воды), то есть это некое равновесное состояние по достижению набора жидкости полимером в процессе набухания субстанции. Если равновесие отклонено в сторону гидрофильности, то полимер продолжает набухать, если же после пика насыщения пройдена критическая точка, то такой полимер начинает процесс растворения и теряет свои объемообразующие свойства. Соответственно, ООА разработаны таким образом, чтобы после имплантации находиться в фазе равновесного насыщения. Такова ли ситуация на самом деле и как можно объяснить периодически встречающееся набухание УИ, которое вкупе с другими причинами может приводить к обструкции УВС? Ранее мы обсуждали негативные последствия, возникающие вследствие превышения предельно допустимых размеров болюса, а также касались рисков слишком поверхностного введения УИ, которые могут повлечь за собой расслоение мягких тканей и старт воспалительного процесса. Также в этой связи следует задуматься и о вероятных причинах острой и отсроченной обструкции, если допустить, что при исходно нормальных показателях при финальном HD-тесте впоследствии блокада оттока

мочи через УВС возникает не только по причине отека мягких тканей, но в том числе и из-за избыточного набухания УИ. Способен ли любой ООА вне зависимости от состава и свойств сохранять свою инертность при воспалении тканей?

Риски избыточного набухания ООА

Согласно данным литературы, PPS является сополимером, наиболее склонным к рискам формирования ОО и ОтО, на втором месте стоит полимер DxHA, а на последнем месте – равнозначно PAAH и Collagen, поэтому рассмотрим потенциальную способность к избыточному набуханию с позиции особенностей их строения.

Прежде всего PPS является разветвленным сополимером, что в первую очередь уже повышает его гидрофильные способности в отличие от трехмерных полимеров (DxHA, PAAH и Collagen), так как его структура предполагает наличие большой площади для формирования связей с молекулами воды и свободу разворачивания цепи сополимера, тогда как сетчатые полимеры имеют более жесткую структуру, которая не способна сильно расширяться и, как следствие, вбирать в себя избыточное количество воды. Исходно PPS недостаточно насыщен водой, в противном случае при увеличении ее количества сополимер потеряет свои превосходные механические свойства [66]. Соответственно, предполагаем, что УИ на основе PPS является частично набухшим сополимером, так как он обладает высокой упругостью, которая позволяет ему формировать болюс. При этом PPS является сополимером с гибридными свойствами, так как он состоит из PVA, повышающего эластичность, устойчивость к изменениям температуры и pH и обеспечивающего равновесие гидрофильности, и PAA, отвечающего за высокую прочность за счет водородных связей [67, 68]. Такие образом, это сополимер с ярко выраженными механическими свойствами за счет большого количества связей и с низким содержанием воды [66]. При сдвиге равновесия и набухании свыше критической точки происходит разрыв водородных связей между PVA и PAA, высвобождение высоко гидрофильного PAA, а далее субстанция показывает поведение, которое способствует неконтролируемому набуханию и увеличению объема УИ [67]. Так как производитель не приводит соотношение между компонентами PVA и PAA в сополимере, то в силу недостаточности информации невозможно сделать однозначные прогнозы, какие условия необходимо соблюсти для исключения рисков ОО и ОтО после имплантации урологическим пациентам. Так как данный сополимер в других клинических областях практически не применяется, то мы также ограничены в возможностях по анализу опыта наших коллег из смежных специальностей.

Химически стабилизированный гиалуронат натрия широко известен и применим как гелевый имплан-

тат не только в урологии. DxHA защищен от высокой гидрофильности, не проявляет в тканях свойств, связанных с быстрым и выраженным набуханием [52]. Однако при перифокальном воспалении на начальном этапе процесса в тканях возникает сдвиг pH в сторону ацидоза, появляется избыток свободных ионов H⁺, стимулирующих разрушение диэфирных BDDE-связей в DxHA через гидролиз. При разрушении мостиков, образованных сшивающим агентом, высвобождается большое количество свободных мест на ацепторных участках гиалуроната, что приводит к более выраженным гидрофильным свойствам. Такой механизм объясняет резкое повышение набухания DxHA при старте локального воспаления в демаркационной зоне, прилегающей к УИ [52, 69, 70].

Полимерные материалы на основе РААН впервые были разработаны в 1980х годах, в связи с чем они также были хорошо изучены. Коммерческие субстанции для клинического применения имеют свойства равновесных насыщенных гидрогелей, которые благодаря насыщению водой обладают высокими эластичными свойствами. Они находятся в фазе после пика насыщения, в связи с чем после имплантации в различные ткани они не проявляют свойств избыточного набухания [10, 43, 57, 71-73].

Collagen является основным каркасным белком соединительной ткани у млекопитающих, по этой причине особенности строения полимера predeterminedены его биологической задачей обеспечивать прочность и постоянство структуры организма, что не связано с необходимостью его набухания. Таким образом объясняется отсутствие у данной субстанции поведения, способного спровоцировать избыточное набухание.

Мы привели данный подраздел для всестороннего понимания разницы между ООА, активно применяемыми при ЭК рефлюкса, чтобы высветить все вероятные предпосылки осложнений, с которыми может столкнуться уролог при гиперкоррекции ПМР, миграции болюса вследствие отслойки тканей или его отторжении, при ОО и ОТО.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализировав 40-летний опыт применения ЭК, мы отметили, что остается острая потребность в формировании консенсуса в части оказания помощи пациентам с ПМР, который должен строиться на более глубоких исследованиях, отвечающих прежде всего на вопросы, связанные с алгоритмизацией выбора тактики при коррекции рефлюкса [15]. В рекомендациях EAU Guidelines on Pediatric Urology 2021 года было повторно показано, что из-за отсутствия достаточного количества рандомизированных исследований невозможно разработать качественные алгоритмы выбора метода ЭК и вида УИ. Также рекомендации упоминают о низ-

кой эффективности при применении Collagen и относят DxHA и PPC к более эффективным ООА при коррекции рефлюкса, хотя указывают на частые рецидивы в течение двух лет после введения DxHA и значительное преобладание риска обструкции при введении PPC пациентам с высокой степенью ПМР и расширенными мочеточниками [74]. Рекомендации отображают необходимость применения ЭК при выполнении первого хирургического шага и ставят метод в более приоритетную позицию по сравнению с антибиотикопрофилактикой восходящей инфекции МВП, однако в них не описаны критерии перехода от консервативного лечения к хирургической тактике.

На наш взгляд, дальнейший дифференцированный поиск метода коррекции, выбора материала и его дозирования должен строиться на сочетании множества факторов. Для успешного лечения, прогноза рецидива, минимизации риска осложнений при ЭК ПМР необходимо отталкиваться от возраста пациента, особых состояний организма, степени рефлюкса, особенностей строения УВС, частоты рецидивирования инфекции, наличия или отсутствия предшествующих вмешательств (УЦА или ранее проведенных имплантаций, в том числе закончившихся неудачей), особенностей взаимодействия тканей с ранее примененными ООА и других факторов.

Дифференцированный подход к выбору УИ в зависимости от возраста пациента диктует особые условия, которые неразрывно связаны с нежностью и рыхлостью тканей, незрелостью тканевых процессов и самой анатомией УВС. ООА в этом случае должен подбираться, исходя из логики: в более раннем возрасте болюс должен быть быстро биodeградируемый, чтобы дать возможность тканям беспрепятственно развиваться в необходимом направлении, а в случае вероятных ошибок его элиминация должна произойти быстро и не нанести вреда. В более старшем возрасте коррекция УВС, напротив, должна иметь перманентный характер. Поэтому необходимо соблюдать так называемое разведение ООА по возрасту: от 6 месяцев – до 1 года – Collagen, от 1-1,5 лет – DxHA, старше 1 года – РААН (когда требуется длительная коррекция), старше 1-1,5 лет – DxHA (если не критичен короткий срок деградации и рецидив), старше 3 лет – PPC, при условии понимания прогноза анатомической перестройки и минимизации рисков смещения болюса.

Общесоматический статус и тканевые особенности также могут вносить свои коррективы, поэтому при повышенной активности или реактогенности организма вероятны отклонения от безупречной имплантации полимеров, которые не являются полностью инертными, либо возможно уменьшение ожидаемой длительности действия. Так, разный срок службы болюса из Collagen или DxHA зависит от индивидуальной активности коллагеназ или гиалуронидаз соответственно [41].

ДхНА при воспалении начинает проявлять повышенные гидрофильные свойства, поэтому повышается риск развития обструктивных осложнений. Вероятно, что и РРС также может набухать при сдвиге равновесного состояния, которое, скорее всего также запускается воспалительным процессом. Collagen и ДхНА в редких случаях провоцируют перифокальное гранулематозное воспаление. Collagen доказанно реактогенен и может вызывать сероконверсию, а при диспластических состояниях не всегда обеспечивает замещение болюса полноценным соединительнотканым очагом, что снижает его ценность при планировании долгосрочного эффекта коррекции [3].

Для максимально успешного выбора методики и имплантата необходимо также всесторонне оценивать локальные особенности: рефлюкс – подтверждение природы ПМР и исключение противопоказаний к проведению ЭК, степень рефлюкса, расположение устья, строение УВС. НИТ, Double-НИТ показаны при рефлюксах высокой степени, при остальных степенях – STING или НИТ в зависимости от цели, наиболее подходящей под форму УВС, при полном удвоении почки STING с предшествующей ретроградной катетеризацией одного из устьев мочеточника для лучшей визуализации и наиболее точного хода коррекции. При выполнении НИТ, если УВС после первого вкола не смыкается, показан переход к Double-НИТ для «поднятия» и замыкания устья [14]. Известны факторы риска ОО при применении ДхНА и РРС: более высокие степени ПМР, особая клювовидная форма УВС и воспалительное состояние слизистой мочевого пузыря перед выполнением ЭК [40]. По данным производителя, РРС является сверхабсорбирующим полимером благодаря своей структуре, также известно неблагоприятное применение РРС при рубцовых изменениях УВС, на что указывает сам производитель, что, вероятно, связано с затрудненным распределением плотного ООА в рубцово-измененных тканях [75]. Учитывая наибольшую эффективность НИТ и Double-НИТ вместе с более высокими рисками развития острой и отсроченной обструкции, с одной стороны подбор УИ должен быть продиктован длительностью его действия, с другой – минимальными рисками его набухания, поэтому, на наш взгляд, стоит отдавать предпочтение стойким полимерам с наименьшей склонностью к увеличению объема.

В процессе анализа литературы мы отметили, что термин «миграция полимера» употребляется по отношению к самым разным явлениям, что является некорректным описанием отличающихся друг от друга процессов. В зарубежной литературе миграцией называют процесс метаболизма и последующего перманентного накопления продуктов частичной деградации в зонах депо и внутренних органах, выявив такие эффекты по УИ на основе Тefлона и не доказав их с РРС

[74, 75]. Некоторые авторы миграцией называют уплотнение болюса в отсроченном периоде после имплантации, хотя данный процесс отображает биодеградацию полимера и уменьшение его количества в зоне введения. При практическом применении распределение ООА при их введении в ткани нередко также называют миграцией, если непосредственно во время инъекции гели по-разному заполняют ткани и формируют болюс не идеальной формы. Мы считаем, что в данном случае распределение УИ является следствием особенностей тканей и планирования ЭК, и получение необходимого результата – это взвешенная подготовка к манипуляции, техника ее выполнения и оперативная перестройка протокола имплантации при выявлении нежелательных эффектов или достижении недостаточной эффективности от одного вкола. Наконец, истинной миграцией чаще всего считают смещение локализации болюса в проксимальном, дистальном направлении, в стенку детрузора, экстравезикализацию УВС. В большей степени в таких ситуациях необходимо задуматься о технической подготовке мочевого пузыря к манипуляции, точном попадании в слой, корректности выбора метода, а также не произошла ли переоценка объема введения и расслоение тканей в процессе или после введения [7, 8, 18, 36, 47, 48].

В конце нашего обзора хотели бы вернуться к теме взаимозаменяемости ООА. Работа уролога с новыми медицинскими изделиями, тем более имеющими срок биодеградации свыше 1-1,5 лет, должна строиться на понимании того, какое поведение ожидать от каждого полимера в тканях. Не существует взаимозаменяемости и понятие эквивалентность дозы не применимо ни к одному из существующих на рынке УИ с абсолютно разными составами и свойствами. Планирование объема вводимого ООА до тех пор пока не разработаны стандартные алгоритмы лечения производится индивидуально в зависимости от множества факторов. Принятие решения об объеме эндоластики должно зависеть от целого спектра разобранных свойств и эффектов, состояния тканей, степени рефлюкса, анатомических особенностей УВС, первичная ли это коррекция или повторная, были ли в анамнезе у пациента ранее истинные миграции ООА и т.д.

И здесь врач может стать заложником ситуации, выбирая между рисками гиперкоррекции и рецидивом ПМР в случае имплантации недостаточного объема УИ. При высокой степени ПМР функция почки страдает больше, и требуется тем более радикальный подход для ее сохранения, что может мотивировать выполнить коррекцию одним этапом с большим объемом имплантата. Такая тактика имеет риски гиперкоррекции и существенно повышает вероятность обструкции, особенно если применяются УИ, способные набухать в тканях [15, 40]. Мы считаем, что наибольший вред может принести не столько рецидив рефлюкса,

сколько ОО или ОТО, которые даже при своевременной тактике (вскрытие болюса, катетеризация мочеточника, фармакотерапия) не всегда позволят обойтись без большой хирургии с наложением УЦА. Не во всех работах мы увидели однозначную трактовку успешности ЭК и оценку рецидивов ПМР. Нередко встречаются ситуации при высокой степени ПМР, когда после первого введения ООА степень рефлюкса сокращается, но не устраняется полностью, в связи с чем требуется провести докоррекцию, однако даже такие результаты можно считать успешным лечением, так как нагрузка на верхние отделы МВП снижается [76]. Соответственно, при статистической обработке результатов ЭК, на наш взгляд, необходимо более детально рассматривать варианты исхода лечения, учитывая также и то, закладывалась ли в схему поэтапная коррекция и на сколько степеней произошло уменьшение рефлюкса. В зависимости от особенностей тканей докоррекция может быть произведена другим методом ЭК или иным ООА с большей эффективностью и безопасностью, который дополнит эффект фиксации УВС, но не перегрузит зону избыточным объемом, наличие которого может быть критично и способно вызвать обструкцию или смещение болюса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует мнение, что открытый, лапароскопический или пневмозикоскопический УЦА необходимо рассматривать как метод лечения пациентов со вторичным ПМР, с эктопированными мочеточниками, мегауретером, которым требуется хирургическое сокращение калибра интра- и экстрамурального сегмента мочеточника, а также тех, у кого выполнение 2-3 этапных ЭК не привело к достижению ремиссии ПМР [15]. Тем не менее, описанные методы зачастую успешной ЭК продолжают развиваться и конкурировать с реимплантацией мочеточника. ЭК доказала свою эффективность в сложных случаях, которые ранее считались противопоказаниями для такого лечения, включая ЭК в ранее имплантированный мочеточник, дисфункцию мочеиспускания, удвоение мочеточника, ПМР высокой степени и парауретеральные дивертикулы [15, 77, 78]. Помимо применяемых методов разрабатываются новые инъекционные подходы для ЭК, например, методика создания множественного дробного внутримочеточникового болюса SMHIT (Termed Systematic Multi-Site HIT) [79]. Принято решение, что первый шаг при лечении ПМР остается за ЭК, а хирургией второго шага является реимплантация мочеточника [74].

Краткосрочные результаты после ЭК ПМР идентичны для различных ООА и в большинстве случаев сопоставимы с показателями успешности после реимплантации. Отмечена относительно высокая частота рецидивов, особенно при использовании DхНА, что вызывает необходимость дальнейшего поиска альтернативных полимеров [13]. Современные УИ должны сохранять большую часть объема после введения, при этом их вязкость не должна создавать проблем во время имплантации, вызывать минимальное количество иммунных и тканевых реакций и не осложнять выполнение второго шага, если в нем возникает необходимость в дальнейшем [8]. Существует нехватка научно обоснованной литературы по долгосрочному наблюдению после ЭК ПМР различными ООА. Несомненно, существует проблема высокой частоты рецидивов при длительном наблюдении после ЭК DхНА и более частые обструктивные осложнения после применения PPS, и, вероятно, отсутствует надлежащая оценка долгосрочной эффективности других агентов. Требуется проведение долгосрочных исследований после выполненных ЭК ПМР [13].

Таким образом, хотя методика ЭК и является зрелой, более глубокое изучение ранее известных полимеров и появление новых ООА на основе различных субстанций постепенно подводит к переосмыслению подходов к выбору ООА. Инертный и биосовместимый полиакриламидный гель 3-его поколения Рефлюксин уже за один год клинического применения показал свою стабильную эффективность и безопасность в ближайшем периоде после имплантации при разных степенях ПМР. В завершении хотим отметить, что новые формулы УИ не вымещают уже имеющиеся продукты, но благодаря новым свойствам РААН раскрывают многообразие подходов и позволяют детским урологам закрыть критичные зоны, когда применение других имплантатов показало свою неэффективность или высокие риски осложнений.

Разработки и достижения современных подходов в лечении ПМР в будущем обещают, с одной стороны, стандартизировать выбор методики ЭК, с другой – помочь выстроить многогранный алгоритм для определения оптимальной техники (или сочетания техник) вместе с выбором вида полимера применительно к множеству важнейших факторов, которые в совокупности влияют на эффективность и безопасность ЭК рефлюкса с применением всего имеющего спектра объемобразующих агентов. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Меновщикова Л.Б., Рудин Ю.Э., Гарманова Т.Н., Шадеркина В.А. Клинические рекомендации по детской урологии-андрологии. М.: Издательство «Перо», 2015;240 с. [Menovschikova L.B., Rudin Yu.E., Garmanova T.N., Shaderkina V.A. Clinical recommendations for pediatric urology-andrology. M.: Publishing house «Pero», 2015;240 p. (in Russian)].

2. Козлов Ю.А., Распутин А.А., Ковальков К.А. и соавт. Минимально инвазивное

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- лечение обструкции пиелoureterального сегмента у новорождённых и младенцев. Современное состояние проблемы. *Детская хирургия* 2020;24(5):331-339. [Kozlov Yu.A., Rasputin A.A., Kovalkov K.A. i soavt. Minimally invasive treatment of obstruction of the pyeloureteral segment in newborns and infantsev. Current state of the problem. *Detskaya hirurgiya = Russian journal of Pediatric Surgery* 2020;24(5):331-339. (in Russian)].
3. Крыганова Т.А., Аксёнова М.Е., Длин В.В. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и его осложнения у детей в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016(4):93-97. [Kryiganova T.A., AksYonova M.E., Dlin V.V. Vesico-ureteral refluxury and its complications in children, depending on the severity of displasma of connective tissue. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics* 2016(4):93-97. (in Russian)].
4. Абдуллаев Ф.К., Николаев В.В., Кулаев В.Д. Эволюция эндоскопического метода лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Детская больница* 2013(1):57-63. [Abdullaev F.K., Nikolaev V.V., Kulaev V.D. Evolution of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *Detskaya bolnitsa = Children Hospital* 2013(1):57-63. (in Russian)].
5. Исмаилова А.М., Макаров А.В., Туховская Е.А., Белоус Г.И., Аполихина И.А., Саидова А.С., и соавт. Новый объемобразующий препарат для лечения стрессового недержания мочи на основе частиц поли-Е-капролактона. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019(1):18-23. [Ismailova A.M., Makarov A.V., Tuhovskaya E.A., Belous G.I., Apolihina I.A., Saidova A.S., i soavt. A new bulking agent for the treatment of stress urinary incontinence based on poly-E-caprolactone particles. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019(1):18-23. (in Russian)].
6. Коварский С.Л., Шмыров О.С., Текотов А.Н. Осложнения эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса. *Детская хирургия* 2012(3):51-54. [Kovarskiy S.L., Shmyrov O.S., Tekotov A.N. Complications of endoscopic correction of vesicoureteral reflux. *Detskaya hirurgiya = Russian journal of Pediatric Surgery* 2012(3):51-54. (in Russian)].
7. Левитская М.В., Меновщикова Л.Б., Мокрушина О.Г., Шумихин В.С., Склярова Т.А., Гуревич А.И. и соавт. Отдаленные результаты эндоскопической коррекции патологии уретерovesикального сегмента у младенцев. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2012;2(3):41-50. [Levitskaya M.V., Menovschikova L.B., Mokrushina O.G., Shumihin V.S., Sklyarova T.A., Gurevich A.I. i soavt. Late resultsof endoscopic correction the pathology of the ureter-vesical segment in infants. *Rossiyskiy vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii = Russian journal of pediatric surgery, anesthesia and intensive care* 2012;2(3):41-50. (in Russian)].
8. Сизонов В.В., Макаров А.Г., Добросельский М.В., Макаров Г.А., Клюка И.В., Шалденко О.А. Тридцать лет применения объемобразующих препаратов в лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса (литературный обзор). *Вестник урологии* 2013(1):61-68. [Sizonov V.V., Makarov A.G., Dobroselskiy M.V., Makarov G.A., Klyuka I.V., Shaldenko O.A. Thirty years of use of bulking agents in treatment of vesicoureteral reflux (literature review). *Vestnik urologii = Urology herald* 2013(1):61-68. (in Russian)].
9. Kocaoglu C. Endoscopic treatment of grades IV and V vesicoureteral reflux with two bulking substances: Dextranomer hyaluronic acid copolymer versus polyacrylate polyalcohol copolymer in children. *J Pediatr Surg* 2016;51(10):1711-5.
10. Lemire F, Blais AS, Moore K, Bolduc S. Use of polyacrylamide hydrogel for vesico-ureteral reflux treatment, a review. *J Nephrol Sci* 2019;1(1):2-6.
11. Osipov I, Lebedev D, Sosnin E, Osipov A, Levandovsky A, Lifanova M, et al. Our experience in endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux in children. *Arch Ital Urol e Androl* 2005;77(3): 146-148.
12. Warchol S, Krzemien G, Szmigielska A, Bombiński P, Toth K, Dudek-Warchol T, et al. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using polyacrylate-polyalcohol copolymer (Vantris): 5-years of prospective follow-up. *Cent European J Urol* 2017(70):314-9.
13. Chertin B, Kocherov S, Chertin L, Natsheh A, Farkas A, Shenfeld OZ, Halachmi S. Endoscopic bulking materials for the treatment of vesicoureteral reflux: a review of our 20 years of experience and review of the literature. *Adv Urol* 2011;2011:309626.
14. Гасанов Д.А., Барская М.А., Терехин С.С. и соавт. Подход к эндоскопическому лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Современные проблемы науки и образования* 2016(6):148. [Gasanov D.A., Barskaya M.A., TerYohin S.S. i soavt. Approach to endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2016(6):148. (in Russian)].
15. Пирогов А.В., Сизонов В.В., Коган М.И. Сравнительная эффективность и безопасность трансуретральной и везикоскопической хирургии первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Вестник урологии* 2020;8(3):58-68. [Pirogov A.V., Sizonov V.V., Kogan M.I. Comparative effectiveness and the danger of transurethral and vesicoscopic surgery of the primary. Ureteral reflux in children. *Vestnik urologii = Urology herald* 2020;8(3):58-68. (in Russian)].
16. Текотов А.Н. Дифференцированный подход к выбору эндоскопического имплантата в лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Автореф. дисс. соиск. степ. к.м.н. Москва 2013;34 с. [Tekotov A.N. Differentiated approach to the choice of endoscopic implant in the treatment of vesicoureteral reflux in children. Autoref. diss. job search. step. Ph.D. Moscow 2013; 34 p.(in Russian)].
17. Yap TL, Chen Y, Nah SA, Ong CC, Jacobsen A, Low Y. STING versus HIT technique of endoscopic treatment for vesicoureteral reflux: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2016;51(12):2015-20. [(in Russian)].
18. Зоркин С.Н., Шахновский Д.С., Туров Ф.О., Галузинская А.Т., Дьяконова Е.Ю. Эффективность эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса высокой степени у детей. *Детская хирургия* 2020;24(5):292-296. [Zorkin S.N., Shahnovskiy D.S., Turov F.O., Galuzinskaya A.T., Dyakonova E.Yu. The effectiveness of endoscopic correction of vesicoureteral high reflux in children. *Detskaya hirurgiya = Russian journal of Pediatric Surgery* 2020;24(5):292-296. (in Russian)].
19. Яцк С.П., Буркин А.Г., Шарков С.М., Абрамов К.С. и соавт. Сравнительная оценка методов хирургической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2014;13(2):129-131. [Yatsiyk S.P., Burkin A.G., Sharkov S.M., Abramov K.S. i soavt. Comparative evaluation of methods of surgical correction of vesicoureteral reflux in children. *Voprosyi sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics* 2014;13(2):129-131. (in Russian)].
20. Ander AH. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. Abstract Book from 8 th Mediterranean video-endoscopic urology and European society of urological technology, Antalya, Turkey 2006;13-14 p.
21. Kirsh A, Heensle T, Scherz H. Injection therapy: Advancing the treatment of vesicoureteral reflux. *J Ped Urol* 2006(2):539-44.
22. Lakgren G. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: Current status. *Indian J Urol* 2009(25):34-9.
23. Caldamone AA. Injection therapy for vesicoureteral reflux. 5th ed. Kelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology. Docimo SG, editor-in-chief. *Informa Healthcare UK* 2007;691-710 p.
24. Cerwinka WH, Kirsch AJ. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. 7th ed. Glenn's Urologic Surgery. Graham Jr. SD, Keane TE, eds. *Wolters Kluwer* 2010;676-80 p.
25. Diamond DA, Mattoo TK. Endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2012;366(13):1218-26.
26. Hodges SJ. STING procedure for reflux. 3rd ed. Smith's Textbook of Endourology. Smith AD, Badlani GH, Preminger GM, Kavoussi LR, eds. *Wiley-Blackwell* 2012;1633-9 p.
27. Kalisvaart JE, Scherz HC, Cuda S, Kaye JD, Kirsch AJ. Intermediate to long-term follow-up indicates low risk of recurrence after double-HIT endoscopic treatment for primary vesico-ureteral reflux. *J Pediatr Urol* 2012;8(4):359-65.
28. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, Scherz HC, et al. The modified STING procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol* 2004;171(6):2413-2416.
29. Moliterno JA, Scherz H, Kirsch A. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using dextranomer hyaluronic acid copolymer. *J Ped Urol* 2008;4(3):221-8.
30. Cerwinka WH, Scherz HC, Kirsch AJ. Dynamic hydrodistention classification of the ureter and the double HIT method to correct vesicoureteral reflux. *Arch Esp Urol* 2008;61(8):882-7.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

31. Kirsch AJ, Kaye JD, Cerwinka WH, Watson JM, Elmore JM, Lyles RH, et al. Dynamic hydrodistention of the ureteral orifice: a novel grading system with high interobserver concordance and correlation with vesicoureteral reflux grade. *J Urol* 2009(182):1688-93.
32. Chertin B, Colhoun E, Velayudham M, Puri P, et al. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: 11 to 17 years of followup. *J Urol* 2002;167(3):1443-5.
33. Chertin B, Kocherov S. Long-term results of endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with different tissue-augmenting substances. *J Pediatr Urol* 2010;6(3):251-6.
34. Puri P, Chertin B, Velayudham M, Dass L, Colhoun E, et al. Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: preliminary results. *J Urol* 2003;170(4):1541-4.
35. Routh JC, Vandersteen DR, Pfeifferle H, Wolpert JJ, Reinberg Y, et al. Single center experience with endoscopic management of vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2006;175(5):1889-93.
36. Зоркин С.Н., Борисова С.А. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Лечащий врач* 2013(1). [Zorkin S.N., Borisova S.A. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children. *Lechaschiy vrach = Journal attending physician* 2013(1). (in Russian)].
37. Сизонов В.В., Каганцов И.М., Пирогов А.В. и соавт. Факторы риска формирования обструктивных осложнений эндоскопического лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса с использованием кополимера полиалкоголя полиакрилата: мультицентровое исследование. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019(1):128-31. [Sizonov V.V., Kagantsov I.M., Pirogov A.V. i soavt. Risk factors for monitoring of obstructive complications of endoscopic treatment of ocular-ureteral reflux using copolymer polyalcohol polyacrylate: a multicenter study. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2019(1):128-31. (in Russian)].
38. Сизонов В.В., Акрамов Н.Р., Бондаренко С.Г., Долгов Б.Л., Дубров В.И., Каганцов И.М. и соавт. Обструктивные осложнения эндоскопического лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Детская хирургия* 2016;20(4):181-4. [Sizonov V.V., Akramov N.R., Bondarenko S.G., Dolgov B.L., Dubrov V.I., Kagantsov I.M. i soavt. Obstructive complications of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux of children. *Detskaya hirurgiya = Russian journal of Pediatric Surgery* 2016;20(4):181-4. (in Russian)].
39. Sizonov VV, Kagantsov IM, Mayr JM et al. Risk factors for obstructive complications after endoscopic correction of vesico-ureteral reflux using polyacrylate polyalcohol copolymer. *Medicine* 2020;99:22(e20386).
40. Chertin B, Mele E, Kocherov S, Zilber S, Nappo SG, Capozza N, et al. What are the predictive factors leading to ureteral obstruction following endoscopic correction of VUR in the pediatric population? *J Pediatr Urol* 2018;14(6):538.e1-538.e7.
41. Henrotin Y, Deberg M, Mathy-Hartert M, Deby-Dupont G. Biochemical biomarkers of oxidative collagen damage. *Adv Clin Chem* 2009(49):31-55.
42. Thibar A, Persson B, Jensen HE. Mechanisms of action of an intraarticular 2.5% polyacrylamide hydrogel (Arthramid Vet) in a goat model of osteoarthritis: preliminary observations. *J Biomed Eng* 2017;3(3):1022-8.
43. Wenger Y, Schneider RJ, Reddy GR, Kopelman R, Jolliet O, Philbert MA, et al. Tissue distribution and pharmacokinetics of stable polyacrylamide nanoparticles following intravenous injection in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;251(3):181-90.
44. Приказ Минздрава России от 09.01.2014 N 2н «Об утверждении Порядка проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий» (с изменениями и дополнениями от 22.04.2019). [Приказ Минздрава России от 09.01.2014 N 2н «Об утверждении Порядка проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий» (с изменениями и дополнениями от 22.04.2019). (in Russian)].
45. Приказ Минздрава России от 15.09.2020 N 980н «Об утверждении Порядка осуществления мониторинга безопасности медицинских изделий». [Приказ Минздрава России от 15.09.2020 N 980н «Об утверждении Порядка осуществления мониторинга безопасности медицинских изделий». (in Russian)].
46. Приказ Минздрава России от 19.10.2020 N 1113н «Об утверждении Порядка сообщения субъектами обращения медицинских изделий обо всех случаях выявления побочных действий, не указанных в инструкции по применению или руководстве по эксплуатации медицинского изделия, о нежелательных реакциях при его применении, об особенностях взаимодействия медицинских изделий между собой, о фактах и об обстоятельствах, создающих угрозу жизни и здоровью граждан и медицинских работников при применении и эксплуатации медицинских изделий». [Приказ Минздрава России от 19.10.2020 N 1113н «Об утверждении Порядка сообщения субъектами обращения медицинских изделий обо всех случаях выявления побочных действий, не указанных в инструкции по применению или руководстве по эксплуатации медицинского изделия, о нежелательных реакциях при его применении, об особенностях взаимодействия медицинских изделий между собой, о фактах и об обстоятельствах, создающих угрозу жизни и здоровью граждан и медицинских работников при применении и эксплуатации медицинских изделий». (in Russian)].
47. Бабанин И.Л., Гельдт В.Г., Казанская И.В. Метод профилактики миграции синтетических имплантатов при эндоскопическом лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Детская хирургия* 2012(4):15-8. [Babanin I.L., Geldt V.G., Kazanskaya I.V. Migration prevention method synthetic implants for endoscopic treatment of vesicoureteral reflux of children. *Russian journal of Pediatric Surgery* 2012(4):15-8. (in Russian)].
48. Барсегян Е.Р., Зоркин С.Н. Сравнительная оценка результативности применения различных полимеров при эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Детская хирургия* 2014(5):4-8. [Barsegyan E.R., Zorkin S.N. Sravnitel'naya otsenka rezultativnosti primeneniya razlichnykh polimerov pri endoskopicheskoy korrektsii puzyrirno-mochetochnikovogo refluksa u detey. *Detskaya hirurgiya = Russian journal of Pediatric Surgery* 2014(5):4-8. (in Russian)].
49. Осипов И.Б., Лебедев Д.А., Левандовский А.Б. Эндоскопическое лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Учебное пособие для врачей. М.: «Научный центр «Биоформ» 2006; 80 с. [Osipov I.B., Lebedev D.A., Levandovskiy A.B. Endoscopic treatment vesicoureteral reflux of children. A textbook for doctors. M.: "Scientific Center" Bioform "2006; 80 p. (in Russian)].
50. Alizadeh F, Mazdak H, Khorrami MH, Khalighinejad P, Shoureshi P, et al. Post-operative ureteral obstruction after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with polyacrylate polyalcohol copolymer (Vantris®). *J Pediatr Urol* 2013 Aug;9(4):488-92.
51. Şencan A, Yildirim H, Ozkan KU, Basak Uçan, Karkiner A, Hoşgor M. Late ureteral obstruction after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with polyacrylate polyalcohol copolymer. *Ped Urology* 2014;84(5):1188-93.
52. NASHA™ – The monograph. Q-Med AB. Sweden, Uppsala 2008; 28 p.
53. Kocherov S, Nikolaev S, Gaber G et al. Incidence of UVJ obstruction during long-term follow-up after endoscopic correction of VUR utilizing polyacrylate polyalcohol copolymer (PPC). *J Pediatr Surg* 2020(2):183-7.
54. Elzayat EA, Karsenty G, Bismar TA, et al. Volume changes and histological response to injected dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Zuidex) and collagen (Contigen) in rats. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008 Feb;19(2):247-52.
55. Sabetkish S, Mohseni MJ, Sabetkish N, Kajbafzadeh AM. Local tissue reaction and histopathological characteristics of three different bulking agents: a rabbit model. *Int Braz J Urol* 2021;47(2):322-32.
56. Inoue K, Nakamoto T, Usui A, Usui T. Evaluation of antibody class in response to endoscopic subureteral collagen injection in patients with vesicoureteral reflux. *J Urol Baltimore* 2001;165(2):555-8.
57. Christensen LH, Nielsen JB, Mouritsen L, Sorensen M, Lose G. Tissue Integration of Polyacrylamide Hydrogel: An Experimental Study of Periurethral, Perivesical, and Mammary Gland Tissue in the Pig. *Dermatol Surg* 2008;34(1):68-77.
58. Abid HA, Almarzooqi S. Pathological changes associated with DEFLUX use in vesicoureteric reflux. *Int J Case Rep Images* 2019(10):101044Z01HA2019.
59. Kazuto S, Yanai T, Kawakami H, et al. Deterioration of autoimmune condition associated with repeated injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: A case report. *J Pediatr Surg Case Rep* 2016(4):10-2.
60. Rayahin JE, Buhman JS, Zhang Y, Koh TJ, Gemeinhart RA. High and low mo-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- lecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation. *ACS Biomater Sci Eng* 2015;1(7):481-93.
61. Rubenwolf PC, Ebert AK, Ruemmele P, Ruemmele P, Rosch WH. Delayed-onset ureteral obstruction after endoscopic dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux) injection for treatment of vesicoureteral reflux in children: a case series. *Urology* 2013;81(3):659-62.
62. Stenberg A, Larsson E, Lackgren G. Endoscopic treatment with dextranomer-hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: histological findings. *J Urol* 2003;169(3):1109-13.
63. Życzkowski M, Prokopowicz G, Zajęcki W, Paradysz A. Complications following endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with Deflux® – two case studies. *Centr Eur J Urol* 2012;65(4):230-1.
64. Nepple KG, Knudson MJ, Cooper CS, Austin JC. Symptomatic calcification of subureteral collagen ten years after injection. *Urology* 2007;69(5):982.e1-2.
65. Феррапонтов Н.Б., Токмачев М.Г., Гагарин А.Н. и соавт. Влияние свойств полимеров на условия их набухания в воде и в водных растворах. *Сорбционные и хроматографические процессы* 2014;14(5):795-812. [Ferrapontov N.B., Tokmachev M.G., Gagarin A.N. i soavt. Influence of properties of polymers on the conditions of their swelling in water and in aqueous solutions. *Sorbtsionnyye i hromatograficheskie protsessy = Sorption and chromatography processes* 2014;14(5):795-812. (in Russian)].
66. Liu T, Jiao C, Peng X, Chen YN, Chen Y, He C. et al. Super-strong and tough poly(vinyl alcohol)/poly(acrylic acid) hydrogels reinforced by hydrogen bonding. *J Mater Chem B* 2018(6):8105-14.
67. Byun H, Hong B, Nam SY, et al. Swelling Behavior and Drug Release of Poly(vinyl alcohol) Hydrogel Cross-Linked with Poly(acrylic acid). *Macromol Res* 2008;16(3):189-93.
68. Cheng H, Hu Y, Xu M, Qin M, Lan W, Huang D, et al. High strength Polyvinyl alcohol/Polyacrylic acid (PVA/PAA) hydrogel fabricated by Cold-Drawn method for cartilage tissue substitutes. *J Biomat Science, Polymer Edition* 2020;31(14):1836-51.
69. De Boule K, Glogau R, Kono T, Nathan M, Tezel A, Roca-Martinez JX, et al. A review of the metabolism of 1,4-butanediol diglycidyl ether-crosslinked hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg* 2013;39(12):1758-66.
70. Khunmanee S, Jeong Y, Park H. Crosslinking method of hyaluronic-based hydrogel for biomedical applications. *J Tissue Engin* 2017(8):1-16.
71. Lopatin VV, Askadskii AA. Influence of the preparation mode on structure and properties of gels based on poly(acrylamide). *Russ Polymer News* 2003;8(3):47-53.
72. Lopatin VV, Askadskii AA, Peregudov AS. Spectral analysis of water gels based on poly(acrylamide) prepared by different ways. *Russ Polymer News* 2003;8(4):8-14.
73. Lapasin R, Segatti F, Mercuri D, et al. Rheological studies dedicated to the development of a novel injectable polymeric blend for viscosupplementation treatment. *Chem Biochem Eng Q*. 2015;29(4):511-18.
74. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.
75. Ormaechea M, Paladini M, Pisano R. Vantris®, a biocompatible, synthetic, non-biodegradable, easy-to-inject bulking substance: evaluation of local tissular reaction, localized migration and long-distance migration. *Arch Esp Urol* 2008;61(2):263-8.
76. Меновщикова Л.Б., Коварский С.Л., Николаев С.Н. и соавт. Использование нового объемобразующего синтетического материала Вантрис для лечения первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Детская хирургия* 2012(4):12-5. [Menovschikova L.B., Kovarskiy S.L., Nikolaev S.N. i soavt. Use new bulking synthetic material Vantris for treatment of primary vesicoureteral reflux in children. *Children surgery. Detskaya hirurgiya = Russian journal of Pediatric Surgery* 2012(4):12-5. (in Russian)].
77. Capozza N, Nappo S, Caione P. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in the previously reimplanted ureter: technical aspects and results. *Arch Esp Urol* 2008;61(2):249-253.
78. Kim SW, Lee YS, Han SW. Endoscopic injection therapy. *Investig Clin Urol* 2017;58(1):38-45.
79. Nakamura S, Tanabe K, Hyuga T, Kubo T, Inoguchi S, Kawai S, et al. Mid-Term Safety and Efficacy of the Modified Double Hydrodistention Implantation Technique (HIT), Termed Systematic Multi-Site HIT (SMHIT), for Patients with Primary Vesicoureteral Reflux. *Res Rep Urol* 2020(12):517-25.

Сведения об авторах:

Байбиков Р.С. – к.м.н., заведующий урологическим отделением, врач детский уролог-андролог ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», ас. кафедры ультразвуковой диагностики КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Казань, Россия; rashit.b@rambler.ru; РИНЦ AuthorID: 809416

Шадеркина В.А. – научный редактор урологического информационного портала Uroweb.ru; Москва, Россия; viktoriashade@uroweb.ru; РИНЦ Author ID 880571

Погодина М.А. – научный консультант компании Bionltra SA, врач хирург; Москва, Россия; md@bioform.ru

Успенский С.А. – к.х.н., ст. научн. сотр. лаборатории твердофазных химических реакций, ФГБУН Институт Синтетических Полимерных Материалов им. Н.С. Ениколопова РАН; Москва, Россия

Миронова М.Г. – химик-аналитик аналитической лаборатории Филиала Бионлтра АО, химик-технолог биологически-активных соединений; Москва, Россия

Вклад авторов:

Байбиков Р.С. – дизайн исследования, определение научного интереса, 15%
Шадеркина В.А. – дизайн исследования, определение научного интереса, 15%
Погодина М.А. – аналитика проблемы, написание текста, 40%
Успенский С.А. – литературный обзор, написание текста, 15%
Миронова М.Г. – литературный обзор, написание текста, 15%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Статья опубликована при поддержке компании Bionltra SA

Статья поступила: 15.09.21

Результаты рецензирования: 25.10.21

Исправления получены: 12.11.21

Принята к публикации: 22.11.21

Information about authors:

Baybikov R.S. – Ph.D., head of the urological department, pediatric urologist-andrologist State Autonomous Institution of Healthcare «Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan»; Kazan, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3643-1828

Shaderkina V.A. – MD, Scientific editor of the urological information portal UroWeb.ru; Moscow, Russia; viktoriashade@uroweb.ru; https://orcid.org/0000-0002-8940-4129

Pogodina M.A. – Scientific consultant of Bionltra SA, surgeon; Moscow, Russia; md@bioform.ru

Uspenskiy S.A. – Ph.D., Art. scientific. sotr. laboratory of solid-phase chemical reactions, FSBI Institute of Synthetic Polymer Materials named after N.S. Enikolopov Russian Academy of Sciences; Moscow, Russia

Mironova M.G. – Analytical Chemist of the Analytical Laboratory of the Bionltra AO Branch, Chemist-Technologist of Biologically Active Compounds; Moscow, Russia

Authors' contributions:

Baybikov R.S. – research design, definition of scientific interest, 15%
Shaderkina V.A. – research design, definition of scientific interest, 15%
Pogodina M.A. – problem analytics, text writing, 40%
Uspenskiy S.A. – literature review, text writing, 15%
Mironova M.G. – literature review, text writing, 15%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published with the support of Bionltra SA.

Received: 15.09.21

Peer review: 25.10.21

Corrections received: 12.11.21

Accepted for publication: 22.11.21

REFLUXSYN

Стабильный имплантат — стабильный болюс



Контролируемое объёмообразование при
эндоскопической коррекции ГМР у детей

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ФАКТОРЫ УСПЕШНОЙ КОРРЕКЦИИ
ДОКАЗАННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ



<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-132-136>

Гипергонадотропный гипогонадизм у мальчиков-подростков: роль уролога и эндокринолога

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.Н. Щедров¹, И.С. Шорманов², Е.В. Щедрова¹, В.В. Туз¹, Д.Ю. Гарова²

¹ ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»; д. 27, Тутаевское шоссе, Ярославль, 150042, Россия

² ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; д. 5, ул. Революционная, Ярославль, 150000, Россия

Контакт: Гарова Дарья Юрьевна, dar.garova@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Гипергонадотропный гипогонадизм – сложная и многогранная проблема, находящаяся на стыке нескольких специальностей, основными из которых являются: урология, андрология и эндокринология. Данное состояние требует принятия решения и проведения соответствующих лечебных мероприятий еще до наступления паспортной зрелости, что сделает возможным максимальную половую и социальную адаптацию.

Материалы и методы. В данной работе представлено описание случая этапного лечения пациента-подростка с последующей комплексной реабилитацией.

Результаты. В статье приведен клинический случай коррекции гипергонадотропного гипогонадизма. Необходимость обеспечения реабилитации пациента поставила следующие задачи: формирование приемлемого вида мошонки, формирование мужского фенотипа, сохранение роста-весовых параметров, соответствующих среднестатистическим. Многокомпонентное лечение позволило скорректировать все указанные задачи.

Заключение. Начатая в оптимальные сроки заместительная гормональная терапия и своевременная этапная коррекция наружных половых органов при комплексной работе эндокринологов и урологов позволяют к наступлению паспортной зрелости полностью обеспечить гормональную компенсацию и скорректировать дефект половых органов.

Ключевые слова: гипергонадотропный гипогонадизм; заместительная терапия; комплексное лечение; протезирование яичка; дети.

Для цитирования: Щедров Д.Н., Шорманов И.С., Щедрова Е.В., Туз В.В., Гарова Д.Ю. Гипергонадотропный гипогонадизм у мальчиков-подростков: роль уролога и эндокринолога. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(4):132-136; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-132-136>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-132-136>

Hypergonadotropic hypogonadism in adolescent boys: the role of urologist and endocrinologist

CLINICAL CASE

D.N. Shchedrov¹, I.S. Shormanov², E.V. Shchedrova¹, V.V. Tuz¹, D.Yu. Garova²

¹ Regional Children's Clinical Hospital. Tutaevskoe highway, 27, Yaroslavl, 150042, Russia

² «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; st. Revolutionary, 5, Yaroslavl, 150000, Russia

Contacts: Daria Yu. Garova, dar.garova@yandex.ru

Summary:

Introduction. Hypergonadotropic hypogonadism is a complex and multifaceted problem located at the junction of several specialties, the main of which are: urology, andrology and endocrinology. This condition requires making a decision and carrying out appropriate therapeutic measures even before the onset of passport maturity, which will make possible maximum sexual and social adaptation.

Materials and methods. This paper describes the case of a staged treatment of a teenage patient with subsequent comprehensive rehabilitation.

Results. The article presents a clinical case of correction of hypergonadotropic hypogonadism. The need to ensure the rehabilitation of the patient posed the following tasks: the formation of an acceptable type of scrotum, the formation of a male phenotype, the preservation of growth-weight parameters corresponding to the average. Multicomponent treatment made it possible to correct all these tasks.

Conclusion. Hormone replacement therapy initiated at the optimal time and timely staged correction of the external genitalia with the complex work of endocrinologists and urologists make it possible to fully provide hormonal compensation and correct the defect of the genitals by the onset of passport maturity.

Key words: hypergonadotropic hypogonadism; substitution therapy; complex treatment; testicular prosthetics; children.

For citation: Shchedrov D.N., Shormanov I.S., Shchedrova E.V., Tuz V.V., Garova D.Yu. Hypergonadotropic hypogonadism in adolescent boys: the role of urologist and endocrinologist. *Experimental and Clinical Urology*, 2021;14(4):132-136; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-132-136>

ВВЕДЕНИЕ

Гипергонадотропный гипогонадизм встречается у 0,1% пациентов с задержкой пубертата, является многогранной проблемой, находящейся на стыке нескольких медицинских областей [1]. Данная патология ставит ряд серьезных вопросов перед представителями различных врачебных специальностей и, в первую очередь, перед урологом и эндокринологом [2]. Урологу необходимо провести адекватную коррекцию внешнего вида половых органов, выбрав для этого наиболее рациональные сроки; эндокринологу – решить вопрос своевременного начала и последующей адекватной коррекции заместительной гормональной терапией, обеспечив максимально выгодное достижение показателей физического развития, фенотипического и гормонального баланса [3]. Каждое из этих решений не имеет однозначного общепринятого стандарта, оставляя и сегодня почву для дискуссии, что подчеркивает чрезвычайную актуальность проблемы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В результате проведенного поиска обнаружен недостаток описания случаев комплексного лечения гипогонадизма в подростковом возрасте.

В статье приведены данные собственного опыта обследования и лечения пациента, страдающего гипергонадотропным гипогонадизмом, с применением комплексного мультидисциплинарного подхода.

Описание клинического случая

Больной В., 2004 г.р. Наблюдается с рождения по поводу гипоплазии мошонки. Ребенок от 1 беременности нормального течения. Масса тела при рождении 2450 (-2,77 SD), длина тела при рождении 46 см (-2,55 SD) (табл. 1). Рост матери – 163 см, рост отца – 163 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Осматривался генетиком – хромосомная патология исключена, кариотип 46 XY.

Таблица 1. Динамика физического развития
Table 1. Dynamics of physical development

Возраст Age	Рост, см Height, cm	Масса, кг Weight, kg	SDS роста, SD SDS Height, SD	ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	SDS ИМТ, SD SDS BMI, SD	ППТ, м ² BSA, m ²
При рождении At birth	46	2,450	-2,55	–	-2,77	–
15 лет 8 мес 15 years 8 months	161,8	50,0	-0,94	19,1	-0,17	1,51
17 лет 7 мес 17 years 7 months	169,0	59,7	-0,51	20,9	+0,37	1,68

Таблица 2. Динамика половой формулы
Table 2. Dynamics of the sexual formula

Возраст Age	Половое развитие по Таннер Sexual development on the Tanner scale					
15 лет 8 мес 15 years 8 months	V ₁	P ₂	L ₀	G ₁	Ax ₀	F ₀
17 лет 7 мес 17 years 7 months	V ₂	P ₅	L ₀	G ₁	Ax ₄	F ₃

В возрасте 7, 18 и 36 месяцев проводились курсы лечения хорионическим гонадотропином по 500 Ед. В возрасте 3 лет ребенку проведено оперативное лечение – ревизия пахового канала с двух сторон. Интраоперационно установлено отсутствие правой гонады, слева – гонада в состоянии выраженной атрофии размерами 5*3 мм, выполнена орхэктомия. Клинический диагноз – анорхизм.

В 2019 г. в возрасте 15 лет проведено эндокринологическое обследование в условиях стационара. Рост пациента – 161,8 см, масса тела – 50,0 кг. Standard Deviation Score – коэффициент стандартного отклонения (SDS роста) = -0,94 SD, индекс массы тела (ИМТ) – 19,1 кг/м², SDS ИМТ = -0,17; площадь поверхности тела (ППТ) – 1,51 м² (табл. 1). По внутренним органам без видимых изменений. Андрологический статус: кавернозные тела длиной 2,7 см, половое развитие по Таннер V1 P2 L0 G1 Ax 0 F0 (табл. 2).

Гормональный профиль: тиреотропный гормон (ТТГ) – 1,29 мМЕ/мл (0,27-4,7); тироксин свободный (Т4 свободный) – 17,89 пг/мл (0,00-20,00); антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО) – 48 МЕ/мл (0-60); антитела к тиреоглобулину (АТ ТГ) – 22,8 МЕ/мл (0-60); эстрадиол – 11,8 пг/мл (0,0-39,8); тестостерон – 0,3 нг/мл (2,41-8,27); кортизол – 14,75 нг/мл (4,3-22,4); альфа-фетопроtein (АФП) – 1,2 нг/мл (0-8); бета-субъединица хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ) – 0,94 мЕд/мл (0 – 2,67); лютеинизирующий гормон (ЛГ) – 42,45 мМЕ/мл (0-6); фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) – 127,06 мМЕ/мл (1,4-18,1).

Ультразвуковое исследование щитовидной железы: контуры ровные, четкие; капсула тонкая, ровная; перешеек 2,3 мм, не утолщен. Правая доля 1,4*4,1*1,2 см, объем – 3,3 см³. Левая доля 1,3*4,2*1,1 см, объем – 2,8 см³. Суммарный объем – 6,1 см³. Эхогенность паренхимы средняя. Структура однородная. Сосудистый рисунок в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) не изменен. Регионарные лимфатические

узлы не увеличены. Область паращитовидных желез не изменена.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, надпочечников, органов мочевыводящей системы – в пределах нормы.

Ультразвуковое исследование органов мошонки – яички отсутствуют в мошонке, паховых каналах.

Ультразвуковое исследование предстательной железы: размеры 1,36*1,06*1,38 см, объем – 1,04 см³. Паренхима однородная. Заключение: снижение объема (гипоплазия?) предстательной железы.

Рентгенография не доминантной (левой) кисти: костный возраст соответствует 14 годам, расчетные данные костного возраста стандартное отклонение (SD) = -1,3.

Диагноз: гипергонадотропный гипогонадизм. Аноризм. Микропенис. Снижение объема предстательной железы.

Начата заместительная гормональная терапия: Сустанон-250 0,2 мл (50 мг) в/м каждые 28 дней с контролем уровня тестостерона на 6 день после инъекции и за 2 дня перед последующей инъекцией.

В последующем регулярное обследование каждые 6 месяцев для оценки гормонального статуса.

Через год после начала заместительной терапии проведено этапное имплантирование тестикулярных протезов.

03.07.2020 – имплантирование слева паховым доступом импланта «Promedon» T-Large.

10.11.2020 – имплантирование справа паховым доступом импланта «Promedon» T-Large.

В ходе выполнения вмешательства обращал на себя внимание малый объем мошонки, что создавало риск нарушения трофики тканей вследствие напряжения оболочек мошонки над имплантом. С целью снижения риска осложнений принято решение о выполнении протезирования отдельно с временным интервалом 4 месяца, что обеспечивало адаптацию тканей к наличию импланта и полное заживление раны к моменту выполнения протезирования с контралатеральной стороны.

Последняя госпитализация в отделение в августе 2021 года (17 лет, 7 месяцев). Рост 169 см, масса тела – 59,7 кг. SDS роста -0,51 SD; ИМТ – 20,9 кг/м², SDS ИМТ= +0,37 ППТ= 1,68 м² (табл. 1). Половые органы развиты по мужскому типу, кавернозные тела развиты удовлетворительно, размерами 6 см. Половое развитие по Таннер V2 P5 L0 G1 Aх 4 F3 (табл. 2).

Гормональный профиль: тиреотропный гормон (ТТГ) – 2,25 мМЕ/мл (0,7-6,5); тироксин свободный (Т4 свободный) – 1,18 пг/мл (0,88-1,76); антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО) – <28 МЕ/мл (0-60); антитела к тиреоглобулину (АТ ТГ) – <15 МЕ/мл (0-60); эстрадиол – 58 пг/мл (10,1-46); тестостерон – 1,49 нг/мл (1,36-12,01); инсулин – 7,61 мкМЕ/мл (2,6-11,1); корти-

зол – 16,88 нг/мл (4,3-22,4); глобулин связывающий половые гормоны (ГСПГ) – 44,9 нмоль/л (10,46-75,25); индекс свободного тестостерона – 11,52% (15,5-102); альфа-фетопроtein (АФП) – 0 нг/мл (0-8); бета-субъединица хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ) – 1,94 мЕд/мл (0 – 2,67).

Ультразвуковое исследование щитовидной железы: контуры ровные, четкие, капсула тонкая, ровная; перешеек 4 мм, не утолщен. Левая доля 1,54*4,92*1,36 см, объем – 4,93 см³. Правая доля 1,41*5,07*1,55 см, объем – 5,3 см³. Суммарный объем – 10,23 см³ (норма 7,43-14,39 см³). Эхогенность паренхимы средняя. Структура однородная. Сосудистый рисунок в режиме ЦДК не изменен. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Область паращитовидных желез не изменена.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, надпочечников, органов мочевыводящей системы – в пределах нормы.

Ультразвуковое исследование органов мошонки – яички отсутствуют в мошонке и паховых каналах. В мошонке определяются два эндопротеза.

Ультразвуковое исследование предстательной железы: размеры 1,48*1,28*1,56 см, объем – 3,09 см³. Паренхима однородная. Заключение: снижение объема предстательной железы.

Диагноз клинический: гипоплазия единственного яичка, состояние после орхэктомии. Гипергонадотропный гипогонадизм.

В настоящее время получает поддерживающую терапию: тестостерон 0,4 мл (100 мг) в/м (Сустанон-250) через 14 дней с контролем уровня тестостерона на 5-7 день после и за 2 дня до введения препарата.

Гормональный статус соответствует должному, фенотип – мужской, пациент удовлетворен своим внешним видом, социально адаптирован. Мошонка соответствует должному внешнему виду, полностью имитируя собственные гонады (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время необходимость проведения заместительной терапии у данной категории пациентов не является предметом дискуссии. Обсуждаемы лишь сроки начала терапии, при этом превалирует мнение о целесообразности назначения терапии не ранее 13,5-14 лет [1, 2].

Критериями эффективности проводимой терапии являются: развитие вторичных половых признаков, развитие костной и мышечной массы, достижение приемлемых показателей роста и веса [3].

Необходимый возраст к моменту протезирования является одним из спорных вопросов. Ряд авторов говорят о протезировании гонад во взрослом возрасте, приводя значительные по объему серии наблюдений, не рассматривая вопрос протезирования у

подростков в принципе или касаясь его очень поверхностно. По их мнению, тестикулярное протезирование является преимущественно делом урологии взрослого возраста и касается пациентов прежде всего с опухолями органов мошонки, предстательной железы, утраты гонады после травмы и т.д. [4, 5]. Между тем в литературе последних лет обобщен мультицентровой опыт протезирования в детском и подростковом возрасте, охватывающий несколько сотен случаев и рассматривающий протезирование до 18 лет как этап комплексной социальной и половой реабилитации, однако он освещает преимущественно опыт у пациентов с перекрутом яичка, его гипоплазией или



Рис. 1. Внешний вид мошонки после протезирования второго яичка. С момента установки первого импланта прошло 9 месяцев
Fig. 1. The appearance of the scrotum after prosthetics of the second testicle. 9 months have passed since the first implant was installed

монорхизмом [6]. Коррекция мошонки у пациентов эндокринными заболеваниями, нарушениями формирования пола носит характер единичных вмешательств, не подлежащих обобщенному опыту.

В подавляющем большинстве случаев протезирование выполняется с одной стороны при сохраненной контралатеральной гонаде, т.к. чаще всего, причина ее утраты или отсутствия носит односторонний характер – перекрут, крипторхизм, монорхизм, травма [7]. Сложности протезирования возрастают при необходимости билатерального вмешательства и обусловлены травматичностью операции, а также малым объемом скротальной полости, что обуславливает повышенный риск осложнений. Возможное натяжение тканей в данной ситуации делает нецелесообразным трансскротальный доступ [8]. Вышесказанное предопределяет проведение операции протезирования с разделением на этапы.

Следует отметить, что протезирование яичка преследует своей целью не просто воссоздание мошонки анатомически правильной формы, но и социальную реабилитацию пациента. Качественное выполнение протезирования позволяет максимально компенсировать дефект и получить результат, наиболее приемлемый для пациента с точки зрения адаптации его в социальной и половой сфере [9, 10]. В случае отсутствия второго собственного яичка социальная значимость протезирования существенно возрастает.

ВЫВОДЫ

Начатая в оптимально выбранные сроки заместительная гормональная терапия и своевременная этапная хирургическая коррекция наружных половых органов при скоординированной работе специалистов различных профилей позволяют к наступлению паспортной зрелости полностью компенсировать эндокринный статус и фенотип, ликвидировать косметический дефект половых органов и обеспечить адекватную социальную реабилитацию. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. М.: «Универсум Паблишинг» 2006; 600 с. 1. [Dedov I.I., Peterkova V.A. Pediatric Endocrinology Guide. M.: «Universum Publishing» 2006; 600 p. (In Russian)].
2. Bin-Abbas B., Conte F.A., Grumbach M.M., Kaplan S.L. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size why sex reversal is not indicated. *J. Pediatr* 1999; May;134(5):579-583. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70244-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70244-1).
3. Dissaneevate P., Warne G.L., Zacharin M.R. Clinical evaluation in isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 1998; Sep-Oct;11(5):631-638. <https://doi.org/10.1515/jpem.1998.11.5.631>.
4. Mohammed, A., Yassin M., Ytndry D., Walker G. Contemporary of testicular prosthesis insertion. *Arab. J. Urol* 2015;13(4):282-286. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2015.09.001>.
5. Hayon S., Michael J., Coward R.M. The modern testicular prosthesis: patient selection and counseling, surgical technique, and outcomes. *Asian*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Journal of Andrology* 2020(22):64-69. https://doi.org/10.4103/aja.aja_93_19.
6. Шорманов И.С., Щедров Д.Н., Куликов С.В., Комарова С.Ю., Сизонов В.В., Каганцов И.М. и др. Опыт протезирования яичка в детском и подростковом возрасте: результаты мультицентрового исследования. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018(3):84-90. [Shormanov I.S., Schedrov D.N., Kulikov S.V., Komarova S.Yu., Sizonov V.V., Kagantsov I.M. et al. Experience of testicular prosthetics in children and adolescents: the results of a multicenter study. *Experimentalnaya i klinicheskaya urologiya=Experimental and Clinical Urology* 2018(3):84-90. (In Russian)].
7. Marshal S.M.D. Potential problems with testicular prostheses. *Urology* 1986;28(5):388-390. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(86\)90068-3](https://doi.org/10.1016/0090-4295(86)90068-3).
8. Шорманов И.С., Щедров Д.Н., Морозов Е.В., Писарева М.В., Гарова Д.Ю. Варианты осложнений при синдроме острой мошонки у детей. *Урология* 2020(3):77-80. [Shormanov I.S., Schedrov D.N., Morozov E.V., Pisareva M.V., Garova D.Yu. Complications of the «acute scrotum syndrome» in children. *Urologiya=Urology* 2020(3):77-80. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.3.77-80>.
9. Шорманов И.С., Щедров Д.Н. Особенности протезирования яичка у пациентов, перенесших орхэктомию в аспекте медико-социальной реабилитации. *Урологические ведомости* 2018;8(2):43-52. [Shormanov I.S., Schedrov D.N. Medical and social rehabilitation following testicular prosthesis in post-orchietomy patients. *Urologicheskie ведомosti=Urological statements* 2018;8(2):43-52. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved8243-52>.
10. Trost L. Future considerations in prosthetic urology. *Asian Journal of Andrology* 2020(22):70-75. https://doi.org/10.4103/aja.aja_103_19.

Сведения об авторах:

Щедров Д.Н. – д.м.н., заведующий отделением детской уроандрологии ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»; Ярославль, Россия; shedrov.dmitry@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 1038429

Шорманов И.С. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ярославль, Россия; i-s-shormanov@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 584874

Щедрова Е.В. – врач-детский эндокринолог ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»; Ярославль, Россия; babuninaelena@mail.ru

Туз В.В. – заведующая отделением детской эндокринологии ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»; Ярославль, Россия; главный детский эндокринолог ДЗиФ ЯО; nvtm@yandex.ru

Гарова Д.Ю. – клинический ординатор кафедры детской хирургии ФГБОУ ЯО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ярославль, Россия; dar.garova@yandex.ru

Вклад авторов:

Щедров Д.Н. – определение научного интереса, выполнение хирургических операций, написание текста статьи, редакция текста статьи, 20%
 Шорманов И.С. – определение научного интереса, выполнение хирургических операций, написание текста статьи, редакция текста статьи, 20%
 Щедрова Е.В. – определение научного интереса, составление обзора литературы, написание текста статьи, редакция текста статьи, 20%
 Туз В.В. – составление обзора литературы, написание текста статьи, 20%
 Гарова Д.Ю. – участие в хирургических операциях, обзор литературы, написание текста статьи, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 14.10.21

Результаты рецензирования: 24.11.21

Исправления получены: 29.11.21

Принята к публикации: 2.12.21

Information about authors:

Shchedrov D.N. – Dr. Sc., chief of urological department of Yaroslavl Regional Pediatric Clinical Hospital, Russia; shedrov.dmitry@yandex.ru; Yaroslavl, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0686-0445>

Shormanov I.S. – Dr. Sc., professor, chief of the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Russia; i-s-shormanov@yandex.ru; Yaroslavl, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>

Shchedrova E.V. – pediatrician-endocrinologist of Yaroslavl Regional Pediatric Clinical Hospital, Russia; babuninaelena@mail.ru; Yaroslavl, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3464-2904>

Tuz V.V. – chief of Pediatric Endocrinology department of Yaroslavl Regional Pediatric Clinical Hospital, Russia, Chief Pediatric Endocrinologist of the Department of Health and Pharmacy of the Yaroslavl Region; nvtm@yandex.ru; Yaroslavl, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9867-1659>

Garova D.Y. – clinical Resident of the Department of Pediatric Surgery of the Yaroslavl State Medical University, Russia; dar.garova@yandex.ru; Yaroslavl, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4457-9694>

Authors' contributions:

Shchedrov D.N. – definition of scientific interest, performing surgical operations, writing the text of the article, editing the text of the article, 20%
 Shormanov I.S. – definition of scientific interest, performing surgical operations, writing the text of the article, editing the text of the article, 20%
 Shchedrova E.V. – definition of scientific interest, compilation of a literature review, writing the text of the article, editing the text of the article, 20%
 Tuz V.V. – compiling a literature review, writing the text of the article, 20%
 Garova D.Yu. – participation in surgical operations, literature review, writing the text of the article, 20%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 14.10.21

Peer review: 24.11.21

Corrections received: 29.11.21

Accepted for publication: 2.12.21

БАЛАНЕКС

1-ОЕ СРЕДСТВО

ДЛЯ МЕСТНОГО ТАРГЕТНОГО
ЛЕЧЕНИЯ БАЛАНОПОСТИТА



- Крем-гель с антибактериальным и противовоспалительным эффектом
- Уникальная комбинация 5-ти активных компонентов
- Может применяться длительное время, не вызывая резистентности

SHPHARMA
source of healing

+7 495 178 0823

info@shpharma.ru

shpharma.ru



Москва 2021
www.esuro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»
включен в обновленный Перечень ВАК от 2018 года.
DOI 10.29188/2222-8543



ISSN 2222-8543

210004

9 772222 854006 >