

УРОЛОГИЯ



**COVID-19: влияние на урологическую службу Российской Федерации**

**Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты**

**Перспективы лечения больных урогинекологического профиля в условиях пандемии COVID-19 и последующего снятия ограничительных мер**



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](http://www.shpharma.ru)

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.11.003.E.001615.04.19 от 24.04.2019

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№2 2020

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор	<b>О.И. Аполихин</b> , д.м.н., профессор, член-корр. РАН
Заместитель главного редактора	<b>А.В. Сивков</b> , к.м.н.
Научный редактор	<b>В.И. Кирпатовский</b> , д.м.н., профессор
Ответственный секретарь	<b>В.А. Комарова</b> к.м.н.
Редакторы	<b>Н.Г. Москалева</b> , к.м.н. <b>В.А. Шадеркина</b> <b>И.А. Шадеркин</b> , к.м.н. <b>Д.М. Монаков</b> , к.м.н.

**Б.Я. Алексеев**, д.м.н., профессор  
**И.А. Аполихина**, д.м.н., профессор  
**С.А. Голованов**, д.м.н.  
**В.В. Евдокимов**, д.м.н.  
**Е.А. Ефремов**, д.м.н.  
**Н.С. Игнашин**, д.м.н.  
**А.В. Казаченко**, д.м.н.

**М.И. Катиров**, д.м.н., профессор  
**А.А. Костин**, д.м.н., профессор  
**П.С. Кызласов**, д.м.н., профессор  
**Д.С. Меринов**, д.м.н.  
**Е.О. Осмоловский**, д.м.н.  
**В.Н. Ощепков**, к.м.н.  
**Т.С. Перепанова**, д.м.н., профессор

**В.В. Ромих**  
**Ю.Э. Рудин**, д.м.н.  
**Р.М. Сафаров**, д.м.н., профессор  
**В.Н. Синюхин**, д.м.н., профессор  
**И.В. Чернышев**, д.м.н., профессор  
**Л.А. Ходырева**, д.м.н.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

**Ф.А. Акилов**, д.м.н., профессор (республика Узбекистан)  
**М.К. Алчинбаев**, д.м.н., профессор (республика Казахстан)  
**С.Х. Аль-Шукри**, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)  
**А.В. Амосов**, д.м.н., профессор (Москва)  
**А.В. Гудков**, д.м.н., профессор (Томск)  
**И.В. Думбрэвяну**, д.м.н., доцент (Республика Молдова)  
**А.А. Еркович**, д.м.н., профессор (Новосибирск)  
**В.Н. Журавлев**, д.м.н., профессор (Екатеринбург)  
**Е.П. Какорина**, д.м.н., профессор (Москва)

**А.Д. Каприн**, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)  
**В.Л. Медведев**, д.м.н., профессор (Краснодар)  
**А.И. Неймарк**, д.м.н., профессор (Барнаул)  
**Д.М. Ниткин**, д.м.н. (Республика Беларусь)  
**В.Н. Павлов**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Уфа)  
**Н.И. Тарасов**, д.м.н., профессор (Челябинск)  
**А.Ч. Усупбаев**, д.м.н., профессор (Кыргызская Республика)  
**А.В. Шуляк**, д.м.н., профессор (Украина)

## РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Издательский дом «УроМедиа»

Руководитель проекта  
**В.А. Шадёркина**

Дизайнер  
**О.А. Белова**

Корректор  
**Ю.Г. Болдырева**

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

[www.ecuro.ru](http://www.ecuro.ru)

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология» включен в перечень ВАК  
(Перечень рецензируемых научных изданий от 01.12.2018 г.)

Бюллетень высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации, 2016, №3  
Тираж 5000 экз.

ISSN 2222-8543; DOI 10.29188/2222-8543

Перепечатка материалов разрешается только с письменного разрешения редакции  
Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-38690 от 22 января 2010 г.

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

## ОРГАНИЗАЦИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

**А.А. Никушина, А.В. Сивков, Е.В. Касатонова, О.И. Аполихин**  
Анализ уронефрологической заболеваемости детей в  
Российской Федерации за период 2000-2017 гг. .... 4

**Д.Ю. Пушкар, Г.Р. Касян, В.А. Малхасян, Н.А. Сазонова,  
И.А. Шадеркин, В.А. Шадеркина**  
COVID-19: влияние на урологическую службу  
Российской Федерации ..... 13

**А.В. Сивков, А.В. Корякин, А.А. Синягин, О.И. Аполихин,  
А.Д. Каприн**  
Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты. .... 18

**М.Ю. Гвоздев, В.А. Шадеркина, И.А. Шадеркин,  
М.Д. Джуряева, О.А. Арефьева**  
Перспективы лечения больных урогинекологического  
профиля в условиях пандемии COVID-19 и последующего  
снятия ограничительных мер ..... 24

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

**В.И. Кирпатовский, А.П. Иванов, Л.В. Кудрявцева,  
Е.В. Фролова**  
Влияние терапии  $\alpha$ -адреноблокаторами и комплексом  
противоишемических препаратов на обратимость  
гипертрофии детрузора и его дисфункции после ликвидации  
инфравезикальной обструкции. .... 34

**С.В. Иванов, Р.С. Овчинников, Б.Ю. Александров,  
Г.П. Кирющенко, Н.Д. Прудников, Р.И. Маришин,  
А.В. Краснов, С.С. Иванов, В.М. Митрохин,  
Ю.А. Матвиенко, И.А. Пятницкий, Е.Ю. Харламов**  
Гемодинамика в кавернозных артериях у обезьян при  
фармакологической стимуляции эрекции.  
Сравнение с человеком. .... 42

**С.С. Иванов, Б.Ю. Александров, С.В. Иванов, А.В. Краснов,  
Р.И. Маришин, Ю.А. Матвиенко, Р.С. Овчинников,  
И.А. Пятницкий, В.М. Митрохин, Г.П. Кирющенко,  
Н.Д. Прудников, Е.Ю. Харламов**  
Показатели гемодинамики полового члена в пробе с  
Алпростадиллом до и после курса тренировок мышц  
промежности. .... 50

**Е.В. Аниканова, К.Б. Колонтарев, Г.П. Генс, Е.А. Прилепская,  
М.В. Ковылина, Д.Ю. Пушкар**  
Электрохимический лизис в терапии рака предстательной  
железы (экспериментальное исследование). .... 58

## ОНКОУРОЛОГИЯ

**М.И. Катибов**  
Скрининг рака предстательной железы: современное  
состояние проблемы. .... 68

**С.В. Котов, А.Л. Хачатрян, Р.И. Гуспанов, С.А. Пульбере,  
С.В. Беломытцев, А.Г. Юсуфов, Д.П. Котова,  
А.К. Журавлева**  
Компаративный анализ применения протокола ускоренного  
восстановления (ERAS) при радикальной цистэктомии. .... 78

**Р.В. Новиков, О.И. Пономарева, С.С. Литинский, С.Н. Новиков**  
Анатомо-топографическое обоснование «сосудосохраняющей»  
лучевой терапии рака предстательной железы ..... 84

# EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

## HEALTHCARE IN UROLOGY

**A.A. Nikushina, A.V. Sivkov, E.V. Kasatonova, O.I. Apolikhin**  
Analysis of uronephrological diseases incidence in children in the  
Russian Federation for the period 2000-2017 ..... 4

**D.Yu. Pushkar, G.R. Kasyan, V.A. Malkhasyan, N.A. Sazonova,  
I.A. Shaderkin, V.A. Shaderkina**  
COVID-19: impact on the urological service of the  
Russian Federation ..... 13

**A.V. Sivkov, A.V. Koryakin, A.A. Sinyagin, O.I. Apolikhin,  
A.D. Kaprin**  
Genitourinary system and COVID-19: some aspects ..... 18

**M.Yu. Gvozdev, V.A. Shaderkina, I.A. Shaderkin,  
M.D. Dzhuraeva, O.A. Arefieva**  
Prospects for the treatment of patients with a urogynecological  
profile in conditions of the COVID-19 pandemic and subsequent  
lifting of restrictive measures ..... 24

## EXPERIMENTAL UROLOGY

**V.I. Kirpatovskiy, A.P. Ivanov, L.V. Kudryavtseva,  
E.V. Frolova**  
Influence of therapy by  $\alpha$ -adrenoblockers and anti-ischemic  
complex on the involvement of detrusor hypertrophy  
and its dysfunctions after elimination of infravesical  
obstruction. .... 34

**S.V. Ivanov, R.S. Ovchinnikov, B.Yu. Alexandrov,  
G.P. Kiryuschenkov, N.D. Prudnikov, R.I. Marishin,  
A.V. Krasnov, S.S. Ivanov, V.M. Mitrohin,  
Yu.A. Matvienko, I.A. Pyatnitskiy, E.Yu. Kharlamov**  
Hemodynamics in penile cavernosal arteries during  
pharmacologically induced erection in monkeys  
in comparison to humans. .... 42

**S.S. Ivanov, B.Yu. Alexandrov, S.V. Ivanov, A.V. Krasnov,  
R.I. Marishin, Yu.A. Matvienko, R.S. Ovchinnikov,  
I.A. Pyatnitskiy, V.M. Mitrohin, G.P. Kiryuschenkov,  
N.D. Prudnikov, E.Yu. Kharlamov**  
Penile hemodynamics with intracavernosal injection  
of Alprostadil before and after the course of perineal  
muscles strengthening exercises. .... 50

**E.V. Anikanova, K.B. Kolontarev, G.P. Gens, E.A. Prilepskaya,  
M.V. Kovylyina, D.Yu. Pushkar**  
Electrochemical lysis in the therapy of prostate cancer  
(experimental study). .... 58

## ONCOUROLOGY

**M.I. Katibov**  
Prostate cancer screening: current state of the  
problem. .... 68

**S.V. Kotov, A.L. Khachatryan, R.I. Guspanov, S.A. Pulbere,  
S.V. Belomytsev, A.G. Yusufov, D.P. Kotova,  
A.K. Zhuravleva**  
Comparative analysis of the usage ERAS protocol after radical  
cystectomy. .... 78

**R.V. Novikov, O.I. Ponomareva, S.S. Litinskiy, S.N. Novikov**  
Anatomical and topographical justification of «vessel-spare»  
radiation therapy of prostate cancer ..... 84

**А.Г. Арвин, А.А. Грицкевич, И.В. Мирошкина, Н.А. Карельская, А.А. Теплов**  
Роботическая хирургия в органосохраняющем лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря..... 92

**Г.Ю. Замулин, В.М. Дурлесхтер, А.Г. Пенжоян**  
Антирефлюксный уретероэнтероанастомоз при формировании ортотопического мочевого резервуара: за и против (обзор литературы)..... 98

**МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ**

**В.А. Круглов, Ф.Р. Асфандияров, С.В. Выборнов, К.С. Сеидов, Е.С. Калашников, В.В. Ляшенко**  
ЛитокINETическая терапия пациентов с мочекаменной болезнью..... 105

**АНДРОЛОГИЯ**

**А.А. Камалов, Р.П. Василевский, Д.А. Охоботов**  
Опыт лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и дефицитом тестостерона в амбулаторной практике..... 112

**Д.В. Саркисян, И.В. Виноградов, Е.В. Виноградова**  
Изучение клинической эффективности и безопасности метода склеротерапии в лечении кист придатка яичка..... 118

**С.В. Куликов, И.С. Шорманов, А.С. Соловьев**  
Структурные преобразования мочевого пузыря и его сосудистой системы у мужчин пожилого и старческого возраста..... 124

**РЕКОНСТРУКТИВНАЯ УРОЛОГИЯ**

**С.А. Серебряный, А.А. Качмазов, А.А. Григорьев, С.А. Маслов, Н.В. Поляков, Б.Я. Алексеев**  
Опыт ведения пациентов с разрывом уретроцистоанастомоза после радикальной позадилоной простатэктомии (клинический случай)..... 130

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

**Д.Э. Елисеев, Ж.Л. Холодова, Р.С. Абакумов, А.О. Атрошенко, А.А. Качмазов, Я.Д. Бекиев, Д.В. Сидоров, Е.Н. Черникова**  
Опыт многоэтапной хирургической реабилитации пациентки с лучевым пузырно-влагалищно-прямокишечным свищом: клинический случай..... 136

**УРОГИНЕКОЛОГИЯ**

**И.В. Кузьмин, Ю.А. Игнашов, М.Н. Слесаревская, С.Х. Аль-Шукри**  
Синдром болезненного мочевого пузыря у женщин: критерии эффективности и прогнозирование результатов лечения..... 142

**Д.Э. Елисеев, Ш.Ш. Гурбанов, Д.С. Огай**  
Мочеточниково-влагалищные свищи: от этиологии к тактике лечения..... 150

**А.Ю. Цуканов, А.А. Мирзакадиев, А.В. Дункурс**  
Первый опыт инъекционного введения объем-образующих веществ при стрессовом недержании мочи легкой степени у женщин репродуктивного возраста..... 158

**ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**И.Ю. Торшин, И.А. Аполихина, А.Н. Громов, О.А. Громова**  
Свойства D-маннозы: противовоспалительный и противоопухолевый эффекты ..... 164

**ЮБИЛЕИ**

Аполихин Олег Иванович. 60 лет..... 172

**A.G. Arevin, A.A. Gritskovich, I.V. Miroshkina, N.A. Karelskaya, A.A. Teplov**  
Robotic surgery organ-preserving treatment of muscle-invasive of bladder cancer..... 92

**G.Yu. Zamulin, V.M. Durlshter, A.G. Penzhoyan**  
Antireflux ureterointestinal anastomosis in the formation of orthotopic urinary reservoir: pro and contra (a review of the literature)..... 98

**UROLITHIASIS**

**V.A. Kruglov, F.R. Asfandiyarov, S.V. Vybornov, K.S. Seidov, E.S. Kalashnikov, V.V. Lyashenko**  
Lithokinetic therapy of patients with urolithiasis..... 105

**ANDROLOGY**

**A.A. Kamalov, R.P. Vasilevskiy, D.A. Okhobotov**  
Experience in treating patients with benign prostatic hyperplasia and testosterone deficiency in outpatient practice ..... 112

**D.V. Sarkisyan, I.V. Vinogradov, E.V. Vinogradova**  
The study of sclerotherapy clinical efficacy and safety in the treatment of the epididymal cysts ..... 118

**S.V. Kulikov, I.S. Shormanov, A.S. Solovyev**  
Structural transformations of the bladder and its vascular system in the elderly and senile age patients..... 124

**RECONSTRUCTIVE UROLOGY**

**S.A. Serebryany, A.A. Kachmazov, A.A. Grigoriev, S.A. Maslov, N.V. Polyakov, B.Ya. Alekseev**  
Experience in the management of patients with rupture of urethrocyctoanastomosis after radical retropubic prostatectomy (clinical case)..... 130

**CLINICAL CASE**

**D.E. Eliseev, J.L. Kholodova, R.S. Abakumov, A.O. Atroshchenko, A.A. Kachmazov, Ya.D. Bekiev, D.V. Sidorov, E.N. Chernikova**  
The experience of multi-stage surgical rehabilitation of a patient with a radial vesicovaginal rectal fistula: a clinical case..... 136

**UROGYNECOLOGY**

**I.V. Kuzmin, Yu.A. Ignashov, M.N. Slesarevskaya, S.H. Al-Shukri**  
Bladder pain syndrome in women: performance criteria and prognosis of treatment outcomes..... 142

**D.E. Eliseev, Sh.Sh. Gurbanov, D.S. Ogai**  
Ureteric-vaginal fistula: from etiology to treatment tactics ..... 150

**A.Yu. Tsukanov, A.A. Mirzakadiev, A.V. Dunkurs**  
The first experience of injecting of bulking agents in mild stress incontinence in reproductive age womens ..... 158

**URINARY TRACT INFECTION**

**I.Yu. Torshin, I.A. Apolikhina, A.N. Gromov, O.A. Gromova**  
Concerning the properties of D-mannose: anti-inflammatory and antitumor effects ..... 164

**ANNIVERSARIES**

Аполихин Олег Иванович. 60 years..... 171

# Анализ уронефрологической заболеваемости детей в Российской Федерации за период 2000-2017 гг.

**А.А. Никушина, А.В. Сивков, Е.В. Касатонова, О.И. Аполихин**

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

**Ответственный за контакт с редакцией:** Никушина Анна Алексеевна, [nikushina@mail.ru](mailto:nikushina@mail.ru)

**Введение.** Большое внимание вопросам эпидемиологии урологических заболеваний в СССР и Российской Федерации уделяли в НИИ урологии МЗ РФ, руководимым акад. РАМН, профессором Н.А. Лопаткиным. В настоящее время в институте проводится постоянный мониторинг урологической заболеваемости в рамках исследований, утвержденных Государственным заданием.

В последние годы рост детской заболеваемости болезнями мочеполовой системы (МПС) в России несколько стабилизировался. Однако с возрастом болезни переходят в хронические формы и снижают качество жизни, что не может не сказаться на жизни страны.

С целью детальной оценки распространенности урологической заболеваемости у детского населения Российской Федерации было проведено настоящее исследование.

**Материалы и методы.** Собрана и обобщена информация по основным показателям уронефрологической заболеваемости детского населения России с 2000 по 2017 годы по данным официальной статистики Минздрава России, Росстата и ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. Необходимо отметить, что в официальных статистических источниках до 2004 года расчет заболеваемости производили для детей 0-17 лет. С 2004 года этот показатель рассчитывают для детей 0-14 лет.

**Результаты.** За исследуемый период (2009-2017гг.) в России абсолютный прирост составил: 4726466 всех зарегистрированных заболеваний у детей (темп роста – 109%); абсолютный прирост зарегистрированных заболеваний органов МПС – 79492 случаев (темп роста – 106,4%). Число зарегистрированных заболеваний МПС у детей первого года жизни в 2016 году составило 100,3 тысяч случаев, а в 2005 году – 59,3 тысячам случаев. За период 2005-2016 гг. абсолютный прирост зарегистрированных болезней МПС составил 41 тысячу случаев, темп роста – 169%, а темп прироста – 69%. За период 2010-2017 гг. частота встречаемости изучаемых заболеваний снизилась: гломерулярных, тубуло-интерстициальных, других болезней почки и мочеточника – на 25% (темп роста данного показателя составил 74,9%); почечной недостаточности – на 17% (темп роста составил 83%); мочекаменной болезни – на 4% (темп роста составил 96%); других болезней мочевой системы – на 2,4% (темп роста составил 97,6%).

Самый высокий показатель заболеваемости органов МПС в 2017 году зарегистрирован в Саратовской области (9119,0), самый низкий отмечен в Республике Адыгея (1710,3), что, вероятно, связано с проблемами диагностики болезней органов МПС.

**Заключение.** Анализ официальной статистики является важным инструментом не только для изучения заболеваемости, но и для оценки эффективности мероприятий по совершенствованию системы оказания медицинской помощи детям. Все это особенно актуально в ситуации проводимой модернизации первичного звена здравоохранения.

**Ключевые слова:** детская заболеваемость, болезни органов мочеполовой системы, регионы Российской Федерации, официальная статистика, абсолютный прирост, темп роста.

**Для цитирования:** Никушина А.А., Сивков А.В., Касатонова Е.В., Аполихин О.И. Анализ уронефрологической заболеваемости детей в Российской Федерации за период 2000-2017 гг. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):4-12

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-4-12

## Analysis of urological diseases incidence in children in the Russian Federation for the period 2000-2017

**A.A. Nikushina, A.V. Sivkov, E.V. Kasatonova, O.I. Apolikhin**

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

**Contacts:** Nikushina Anna Alekseevna, [nikushina@mail.ru](mailto:nikushina@mail.ru)

**Introduction.** A great attention was paid to the urological diseases epidemiology in the USSR and then in the Russian Federation at the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, led by RAMS Academician, Professor N.A. Lopatkin. Currently, the Institute carries out a constant monitoring of urological morbidity during researches approved by the State Assignment.

In recent years, the increase in the incidence of genitourinary system diseases in children in Russia has slightly stabilized. However, over the years the diseases become chronic and affect the quality of life, which affects the life of the country in general.

This study was conducted for a detailed assessment of the urological morbidity prevalence in child population of the Russian Federation.

**Materials and methods.** The information on the main indicators of the urological morbidity of the child population of Russia from 2000 to 2017 was collected and summarized according to official statistics of the Russian Ministry of Health, Federal State Statistic Service and the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation. One should note, that in the official statistical sources until 2004, the morbidity incidence was calculated for children 0-17 years old. Since 2004, this incidence has been calculated for children 0-14 years old.

**Results.** For the researched period of time (2009-2017) in Russia, the absolute morbidity increase reached 4726466 of all registered diseases in children (growth ratio - 109%); the absolute increase in registered urogenital diseases was 79492 cases (growth ratio - 106.4%). The number of registered urogenital diseases in children of the first year of life in 2016 amounted to 100.3 thousand cases, in 2005 it accounted 59.3 thousand cases. For the period of time from 2005 to 2016 the absolute increase in registered urogenital diseases was 41 thousand cases, the growth ratio was 169%, and the growth rate was 69%. For the period of time from 2010 to 2017 the diseases incidence decreased: for glomerular, tubulo-interstitial, other diseases of the kidney and ureter - by 25% (the growth ratio of this indicator was 74.9%); for renal failure - by 17% (growth ratio was 83%); for urolithiasis - by 4% (growth ratio was 96%); for other diseases of the urinary system - by 2.44% (growth ratio was 97.6%).

The highest incidence of urogenital diseases in general in Russia in 2017 was recorded in the Saratov Region (9119.0), the lowest recorded - in the Republic of Adygea (1710.3), which is likely due to problems in urogenital diseases diagnosis.

**Conclusion.** The official statistics analysis is an important tool not only for the incidence research, but also for assessing the effectiveness of measures to improve the system of children medical care. This is especially relevant in the situation of primary health care ongoing modernization.

**Key words:** childhood morbidity, diseases of the genitourinary system, regions of the Russian Federation, official statistics, absolute growth, growth rate.

**For citation:** Nikushina A.A., Sivkov A.V., Kasatonova E.V., Apolikhin O.I. Analysis of urological diseases incidence in children in the Russian Federation for the period 2000-2017. Experimental and clinical urology 2020;(2):4-12

Одной из основных задач государства, как отмечено в Концепции демографической политики России на период до 2025 года, утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 г. №1351, является сохранение и укрепление здоровья населения, увеличение продолжительности активной жизни, создание условий и формирование мотивации для ведения здорового образа жизни.

В резолюции XIV Конгресса педиатров России отмечено, что заболеваемость детей в разных возрастных группах отличается и, если заболеваемость детей в возрасте до 14 лет с 2000 г. увеличилась на 8,5%, то среди детей в возрасте 15-17 лет ее рост составил 69,5%. Среди детей всех возрастов отмечается преимущественный рост хронических заболеваний, доля которых в структуре всех нарушений здоровья в настоящее время превышает 30% [1].

Говоря о необходимости раннего выявления и предупреждения заболеваний, заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации Т.В. Яковлева рассказала на XVIII Конгрессе педиатров России о результатах диспансеризации: «Мы завершили диспансеризацию 2014 года, обследовали 17,7 миллиона детей. 85% детей отнесены к первой и второй группам здоровья, то есть эти дети либо здоровы, либо имеют функциональные нарушения. А мы очень хорошо знаем, что истоки большинства болезней взрослых лежат в детском возрасте» [2].

Организм ребенка, постоянно находящийся в процессе развития, наиболее восприимчив к воздействию всех неблагоприятных факторов окружающей среды, поэтому показатели детской заболеваемости являются не только ведущими критериями оценки состояния здоровья детей, но и показателями социального и экологического благополучия любого общества.

Изучение заболеваемости выходит далеко за рамки интересов академической науки. В его результатах заинтересовано множество потребителей: медицинские учреждения, органы управления здравоохранением, страховщики, территориальные фонды обязательного медицинского страхования (ОМС), фармпроизводители и др.

Сама сущность заболеваемости – важного критерия, характеризующего здоровье детей, – всегда интересовала лучшие умы российского здравоохранения. Одной из первых работ, посвященных заболеваемости и смертности детей, было письмо М.В. Ломоносова обер-камергеру И.И. Шувалову «О размножении и сохранении российского народа» (1761 г.). В нем великий русский ученый излагал проблемы, связанные с часто встречающимися в то время болезнями детского возраста («грыжи», «оспа», «сухотка», «черви в животе») и меры по их предупреждению [3].

Состояние здоровья детей и подростков в России, представляющих ближайший репродуктивный, социальный, экономический, военный, интеллектуальный и культурный резерв общества, вызывает беспокойство [4,5]. За период с 1990 по 2005 гг. в нашей стране было отмечено снижение удельного веса детского населения с 22,9 до 15,2%

в общей структуре населения и сокращение численности детей за указанный период времени более чем на 10 миллионов человек [6]. Высокий уровень заболеваемости детей, особенно в раннем возрасте, как и сохранение высоких показателей детской инвалидности, способствовали разработке и внедрению в 2005 г. приоритетного Национального проекта «Здоровье».

В 2017 году зарегистрировано 44 919 013 заболевших детей с впервые в жизни выявленными диагнозами, что в пересчете на 100 000 детского населения составляет 175 817,4 зарегистрированных случаев заболевания. Показатели инвалидности у детей остаются на высоком уровне, в 2017 году по данным Минтруда России впервые признаны инвалидами 76 088 детей до 18 лет, в том числе по болезням мочеполовой системы (МПС) – 1 031 ребенок [7].

По информации Федеральной службы государственной статистики в 1990 году в России было зарегистрировано 34 030 000, а в 2017 году – 25 548 000 детей в возрасте 0-14 лет. Убыль составляет – 25%! За период с 1989 по 2009 г. численность детей от 0 до 17 лет в России сократилась на 12,2 млн. или 28%!

Рост детской заболеваемости болезнями МПС с некоторой стабилизацией показателей в последние годы, высокий удельный вес хронических состояний и несомненное участие данного класса болезней в структуре причин инвалидности и смерти у детей, а также то, что значительная часть нозологий данного класса «уходят» с ребенком во взрослую жизнь, в том числе становясь причиной бесплодия и снижая качество жизни взрослого населения, определяют медико-социальное значение болезней МПС.

Настоящее исследование продолжает ряд публикаций НИИ урологии по анализу статистических показателей, в том числе детской урологической заболеваемости [8,9]. Анализ проведен по данным официальной статистики и охватывает 17-летний период. Эта объективная информация необходима как для широкой медицинской общественности, так и для научных исследований в области организации детской урологической помощи в России.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Собрана и обобщена информация по основным показателям уронефрологической заболеваемости детского населения России с 2000 по 2017 годы по данным официальной статистики Минздрава России, Росстата и ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России [10,11]. Необходимо отметить, что в официальных статистических источниках до 2004 года расчет заболеваемости производили для детей 0-17 лет. С 2004 года этот показатель рассчитывают для детей 0-14 лет.

Показатель общей заболеваемости детского населения России статистически прослеживается с 2009 года, ранее учитывали заболевания детей только первого года жизни. Отдельно зафиксированы данные по впервые в жизни установленному диагнозу. ■

Проведен анализ информации по статистическим категориям: заболевания МПС; гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почки и мочеточника; почечная недостаточность; мочекаменная болезнь; другие болезни мочевой системы, в абсолютных числах и на 100 000 населения.

Проанализирована заболеваемость детей по Федеральным округам России; в 2014 – 2017 гг. дополнительно внесен в статистическую обработку – девятый – Крымский федеральный округ (ФО), который с 2016 года введен в состав Южного ФО.

Расчеты проводили по формулам:

1) Рост = Темп роста = (Показатель текущего периода) / (Показатель предыдущего периода) × 100%.

2) Прирост = (Показатель текущего периода) / (Показатель предыдущего периода) × 100% – 100%.

Абсолютный прирост = (Показатель текущего периода) – (Показатель предыдущего периода).

3) Темп прироста = ((Показатель текущего периода) / (Показатель предыдущего периода) - 1) × 100% = Темп роста – 100%.

Темп прироста – самый универсальный и наглядный сравнительный показатель эффективности, он показывает, на сколько процентов вырос или снизился один показатель по сравнению с аналогичным показателем более раннего периода. Если получили отрицательное значение показателя – то можно говорить о темпе снижения (убыли), а если положительное – то о темпе роста (приросте).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Зарегистрированные заболевания органов мочеполовой системы (МПС) у детей в РФ за период 2009-2017 гг.

Заболевания органов МПС у детей не занимают лидирующего положения в перечне. В 2009 году в РФ среди детского населения 0-14 лет было зарегистрировано

51 762 834 случая заболевания, из них болезнью МПС – 1 241 767 случаев. На протяжении 9 лет отмечено постепенное повышение числа болеющих детей, как по всем болезням, так и по болезням МПС (табл. 1).

Так, в 2017 году у 25 548 000 детей в возрасте 0-14 лет абсолютное число зарегистрированных случаев заболевания составило 56 489 300, т.е. в среднем – два случая заболевания на одного ребенка в год, из них зарегистрированных случаев заболеваний органов МПС – 1 321 259, т.е. каждый 25 ребенок сейчас нуждается в наблюдении специалиста-уролога.

За исследуемый период (2009-2017 гг.) в России абсолютный прирост составил: 4 726 466 всех зарегистрированных случаев заболеваний у детей (темп роста – 109%); абсолютный прирост зарегистрированных заболеваний МПС – 79 492 случаев (темп роста – 106,4%). При изучении показателей на 100 000 детского населения 0-14 лет темп роста ниже и составил 88,5%, что свидетельствует об улучшении качества обследования и раннего выявления болезней (рис. 1-2).

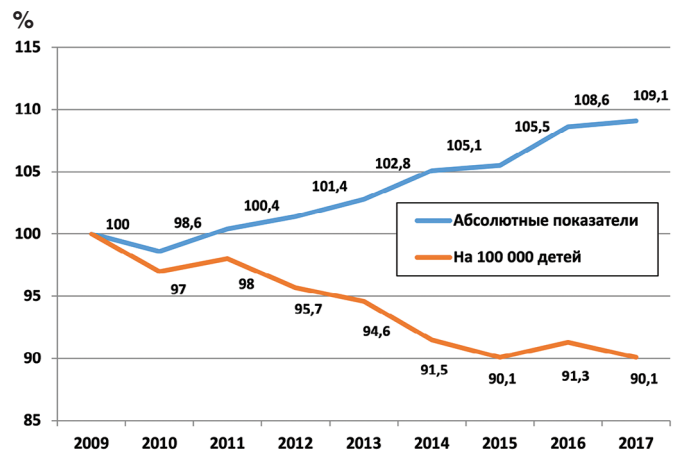


Рис. 1. Динамика общей заболеваемости детей 0-14 лет в 2009-2017 гг в абсолютных показателях и на 100 000 детей, выраженная в %, относительно 2009 года.

Fig. 1. The dynamics of the overall morbidity of children 0-14 years old in 2009-2017 in absolute terms and per 100 000 children, expressed in %, relative to 2009

Таблица 1. Общая заболеваемость детей в возрасте 0-14 лет в 2009-2017 гг.

Table 1. The total morbidity of children aged 0-14 years in 2009-2017

Годы Years	Абсолютные показатели Absolute number		Показатель на 100 000 детей Number per 100 000 children	
	Все болезни All diseases	Болезни органов мочеполовой системы Diseases of the urogenital system (UGS)	Все болезни All diseases	Болезни органов мочеполовой системы Diseases of the urogenital system (UGS)
2009	51 762 834	1 241 767	243 629,7	5 844,6
2010	51 016 661	1 248 940	236 353,8	5 786,2
2011	51 982 094	1 266 869	238 788,1	5 819,6
2012	52 481 271	1 290 795	233 124,0	5 733,8
2013	53 230 160	1 300 967	230 429,0	5 631,8
2014	54 376 784	1 319 669	222 926,2	5 410,2
2015	54 619 374	1 327 707	221 238,3	5 377,9
2016	56 196 868	1 338 944	222 419,0	5 299,3
2017	56 489 300	1 321 259	221 104,6	5 171,5



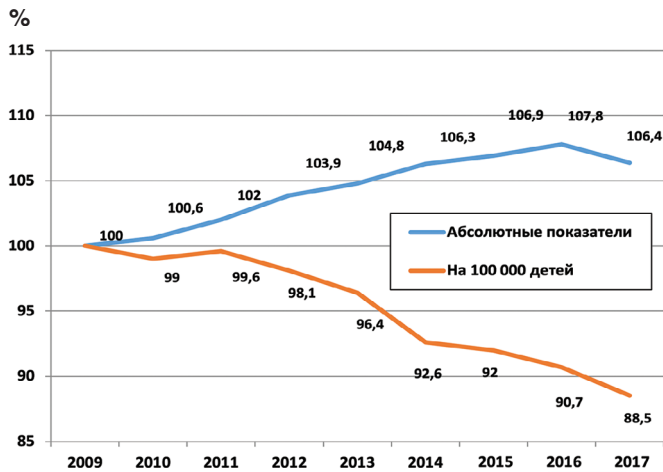


Рис. 2. Динамика заболеваемости болезнями МПС детей 0-14 лет в 2009-2017 гг в абсолютных показателях и на 100 000 детей, выраженная в %, относительно 2009 года

Fig. 2. Dynamics of the urogenital system morbidity in children 0-14 years old in 2009-2017 in absolute terms and per 100 000 children, expressed in %, relative to 2009

**2. Заболеваемость детей первого года жизни в 2005-2016 гг.**

Показатели здоровья детей первого года жизни связаны с периодом новорожденности, возрастом и здоровьем матери, характером вскармливания ребенка, экологией, социально-экономической обстановкой, со стандартизованными подходами к диспансерному обследованию и наблюдению за детьми. Поэтому заболеваемость детей первого года жизни широко исследуют.

По данным Т.А. Соколовской в 2011-2013 годы отмечен рост болезней органов МПС в Дальне-Восточном федеральном округе (ДВФО) (+27,34%). В 2014-2016 гг. увеличилась общая заболеваемость детей первого года жизни в абсолютных показателях. Темп прироста показателя

по болезням МПС наибольший в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) +29,50%. За период 2011-2016 гг. отмечен положительный темп прироста показателей по болезням МПС в 4-х федеральных округах, максимальный – в Северо-Кавказском ФО (СКФО) +25,52% [12].

По данным официальной статистики в 2005 году число зарегистрированных случаев заболеваний у детей первого года жизни составило 3 625,4 тыс. случаев, тогда как в 2016 году – уже 4 761,6 тыс. случаев. Темп роста всех случаев заболеваний составил 131,3%, а темп прироста – 31,3% (табл. 2).

Число зарегистрированных больных с заболеваниями органов МПС у детей первого года жизни в 2016 году составило 100,3 тысяч случаев, а в 2005 году он был равен 59,3 тысячам случаев. За период 2005-2016 гг. абсолютный прирост этого показателя составил 41 тысячу случаев, темп роста – 169%, а темп прироста – 69%.

**3. Заболеваемость детей (на 100 000 детского населения) по уронефрологическим нозологиям за период 2010-2017 гг.**

Проведен сбор и анализ данных о заболеваниях МПС у детей за период 2010-2017 гг. по основным нозологиям: гломерулярные (N00-N08) и тубулоинтерстициальные (N10-N16) болезни почек, другие болезни почки и мочеточника (N23-N29); почечная недостаточность (N17-N19); мочекаменная болезнь (МКБ) (N20-N23); другие болезни мочевой системы (N30-N39). Очевидна тенденция снижения числа зарегистрированных больных на 100 000 детского населения по этим нозологиям (табл. 3).

**Таблица 2. Заболеваемость детей первого года жизни в 2005-2016 гг. (тыс. случаев)**

**Table 2. The morbidity of children in their first year of life in 2005-2016 ( thousands)**

Параметр Parameter	Годы Years					
	2005	2010	2013	2014	2015	2016
Зарегистрировано больных всего Total patients registered	3 625,4	4 419,3	4 449,7	4 421,2	4 399,5	4 761,6
из них: с болезнями органов МПС of which: with diseases of UGS	59,3	84,3	88,3	87,7	89,4	100,3

**Таблица 3. Уронефрологическая заболеваемость детей в 2010-2017 гг. (на 100 000 детей)**

**Table 3. Uronephrological morbidity of children in 2010-2017 (per 100 000 children)**

Год Year	Болезни органов МПС всего Diseases of the UGS	Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почки и мочеточника Glomerular, tubulointerstitial kidney disease, other diseases of the kidney and ureter	Почечная недостаточность Kidney failure	МКБ Urolithiasis	Другие болезни органов МПС Other diseases of the organs of UGS
2010	5 786,2	1 807,4	8,3	25,7	1 306,4
2011	5 819,6	1 730,2	9,4	25,4	1 285,7
2012	5 733,8	1 660,9	7,6	23,0	1 271,0
2013	5 701,7	1 606,7	8,8	23,2	1 278,2
2014	5 410,2	1 467,8	7,9	24,2	1 258,8
2015	5 443,1	1 479,3	6,7	24,8	1 326,5
2016	5 299,3	1 396,5	11,5	25,8	1 290,6
2017	5 171,5	1 354,2	6,9	24,7	1 274,5

За период 2010-2017 гг. частота встречаемости изучаемых заболеваний снизилась:

– гломерулярных, тубуло-интерстициальных, других болезней почки и мочеточника – на 25% (темп роста данного показателя составил 74,9%);

- почечной недостаточности – на 17% (темп роста составил 83%);

- мочекаменной болезни – на 4% (темп роста составил 96%);

- других болезней мочевой системы» – на 2,4% (темп роста составил 97,6%).

Другие нозологии из уронефрологических заболеваний не охвачены официальной статистикой. Хотя, динамика заболеваемости по ним была бы интересна и полезна для развития и совершенствования современной урологической службы.

#### 4. Впервые в жизни установленные диагнозы болезней органов МПС у детей в РФ в 2000 – 2015 гг.

При анализе числа заболевших детей болезнями органов МПС заметен рост показателей. В период с 2000 по 2014 годы число впервые установленных диагнозов детям

выросло на 204 тысячи. В 2015 году наметилась тенденция к их снижению по сравнению с 2014 годом, число впервые в жизни установленных диагнозов болезней органов МПС детям уменьшилось на 44 600 (около 6%). Статистически более оправдано изучение изменений показателей заболеваемости на 100 000 детского населения (табл. 4).

В динамике с 2000 по 2011 годы заметно увеличение числа впервые в жизни установленных диагнозов болезней органов МПС у детей с 2062,4 до 3187,5, с 2012 года начинается постепенное снижение этого показателя, в 2015 году он составил 2829,5 на 100 000 детей (т.е. каждый 35-ый ребенок).

#### 5. Уронефрологическая заболеваемость детей в федеральных округах РФ за период 2010-2017 гг.

В РФ в 2010 году у детей в возрасте 0-14 лет было зарегистрировано всех заболеваний МПС 1 248 940 случаев, а в 2017 году – уже 1 321 259. Абсолютный прирост зарегистрированных заболеваний органов МПС у детей составил 72 319 (табл. 5).

Изучив статистические показатели всех зарегистрированных случаев болезней органов МПС у детей

Таблица 4. Заболеваемость детей в возрасте 0-14 лет с впервые в жизни установленным диагнозом в 2000 - 2015 гг. (в абсолютных числах и на 100 000 детей)

Table 4. The morbidity of children aged 0-14 years with the first-ever established diagnosis in 2000 - 2015 (in absolute numbers and per 100 000 children)

Параметр Parameter		Годы Years							
		2000	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Все болезни All diseases	в тыс. in thous.	38 225,7	36 837,3	40 903,5	42 055,8	42 549,7	43 155,1	44 157,6	43 843,0
	на 100 000 детей per 100 000 child.	146 235,6	171 774,8	188 686,8	191 265,3	189 007,4	186 815,1	183 499,4	177 588,1
Болезни органов МПС The diseases of UG S	в тыс. in thous.	539,1	627,7	674,8	700,9	711,7	719,0	743,0	698,5
	на 100 000 детей per 100 000 child.	2 062,4	2 927,0	3 113,0	3 187,5	3 161,4	3 112,6	3 087,7	2 829,5

Таблица 5. Число зарегистрированных случаев заболеваний органов МПС у детей в возрасте 0-14 лет в 2010 - 2017 гг. по ФО (в абсолютных значениях)

Table 5. The number of registered cases of diseases of UGS in children aged 0-14 years in 2010 - 2017 years in federal regions (in absolute values)

Федеральный округ Federal region	Годы Years							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Российская Федерация Russian federation	1 248 940	1 266 869	1 290 795	1 300 967	1 319 669	1 327 707	1 338 944	1 321 259
Центральный (ЦФО) Central (CFR)	275 742	282 815	288 824	284 867	285 285	284 258	286 751	282 513
Северо-Западный (СЗФО) Northwestern (NWFR)	119 398	120 993	123 750	123 342	127 653	136 544	140 888	141 749
Южный (ЮФО) Southern (SFR)	106 010	108 662	111 238	109 289	105 201	103 409	118 875	120 158
Северо-Кавказский (СКФО) North Caucasian (NKFR)	82 749	90 338	97 746	103 525	103 599	106 737	107 430	105 952
Приволжский (ПФО) Volga (VFR)	296 152	295 887	301 167	300 247	304 844	304 608	307 116	302 354
Уральский (УФО) Ural (UFR)	113 645	112 494	118 114	117 941	119 985	124 427	122 639	120 518
Сибирский (СФО) Siberian (Sib FR)	189 957	189 318	184 657	192 592	194 212	191 186	192 836	187 340
Дальневосточный (ДФО) Far Eastern (FEFR)	62 594	63 561	62 243	65 775	63 904	61 340	60 379	58 598
Крымский (КФО) Crimean (CrFR)	-	-	-	-	12 395	12 779	-	-

по субъектам в федеральных округах РФ, заметим, что в 2010 году максимальные значения были отмечены в Москве (81 164), Московской области (43 084), Ростовской области (42 974) и Санкт-Петербурге (38 770); минимальные – в Ненецком АО (740). В 2017 году сохраняется также тенденция: максимальные показатели были зарегистрированы в Москве (101 432), Московской области (40 931), Санкт-Петербурге (62 735), республиках Татарстан (50 989) и Дагестан (48 093). Минимальные значения – в Чукотском АО (329) и Ненецком АО (636).

К 2017 году абсолютный прирост всех зарегистрированных случаев болезней органов МПС увеличился в следующих ФО: Центральном (+6 771), Северо-Западном (+22 351), Южном (+14 148), Северо-Кавказском

(+23 203), Приволжском (+6 202), Уральском (+6 873). В Сибирском и Дальневосточном ФО он снизился: -2 617 и -3 996, соответственно.

Динамика показателя заболеваемости детей 0-14 лет болезнями МПС по ФО представлена в таблице 6.

Результаты анализа данных ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России за 2017 год по всем заболеваниям МПС у детей в возрасте 0-14 лет по федеральным округам на 100 000 детского населения с учетом максимальных и минимальных показателей представлены в таблице 7.

Самый высокий показатель заболеваемости органов МПС в целом по России в 2017 году зарегистрирован в Саратовской области (9 119,0): т.е. каждый десятый ребенок в этом регионе имеет заболевание органов МПС. 🇷🇺

**Таблица 6. Число зарегистрированных заболеваний органов МПС у детей в возрасте 0-14 лет в 2010 - 2017 гг. по ФО (на 100 000 детей)**

**Table 6. The number of registered diseases of UGS in children aged 0-14 years in 2010 - 2017 in the Federal District (per 100 000 children)**

Федеральный округ Federal region	Годы Years							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<b>Российская Федерация</b> Russian federation	<b>5 786,2</b>	<b>5 819,6</b>	<b>5 733,8</b>	<b>5 701,7</b>	<b>5 410,2</b>	<b>5 443,1</b>	<b>5 299,3</b>	<b>5 171,5</b>
Центральный (ЦФО) Central (CFR)	5 598,8	5 647,7	5 560,1	5 401,6	5 105,5	5 087,1	4 916,2	4 776,2
Северо-Западный (СЗФО) Northwestern (NWFR)	6 503,1	6 577,8	6 465,9	6 346,4	6 160,6	6 589,6	6 495	6 441,3
Южный (ЮФО) Southern (SFR)	5 150,3	5 216,9	5 187,4	5 034,2	4 597,8	4 519,5	4 318,6	4 313,4
Северо-Кавказский (СКФО) North Caucasian (NKFR)	4 074,7	4 286,5	4 554,6	4 793,7	4 692,7	4 834,8	4 803,4	4 709,4
Приволжский (ПФО) Volga (VFR)	6 562,9	6 542,0	6 466,3	6 368,8	6 164,7	6 159,9	6 012	5 860,1
Уральский (УФО) Ural (UFR)	5 787,0	5 720,1	5 721,4	5 609,4	5 348	5 546	5 249,5	5 097,4
Сибирский (СФО) Siberian (Sib FR)	5 905,2	5 890,3	5 533,0	5 685,8	5 432,5	5 347,8	5 224,3	5 028,8
Дальневосточный (ДФО) Far Eastern (FEFR)	6 009,2	6 182,7	5 905,6	6 175,2	5 761,7	5 530,5	5 299,4	5 102,6
Крымский (КФО) Crimean (CrFR)					3 405,8	3 511,4		

**Таблица 7. Регионы с максимальными и минимальными показателями заболеваемости органов МПС у детей 0-14 лет в 2017 году**

**Table 7. Regions with maximum and minimum children (0-14 years old) morbidity of UGS s in 2017**

Федеральный округ Federal region	Максимальный показатель (на 100000 детского населения) Maximum rate (per 100,000 children)	Минимальный показатель (на 100000 детского населения) Minimum rate (per 100,000 children)
Центральный (ЦФО) Central (CFR)	Тульская обл. (Tula reg.) - 5 959,4	Московская обл. (Moscow reg.) - 3 389,6
Северо-Западный (СЗФО) Northwestern (NWFR)	Респ. Коми (Komi Republic) - 8 853,4	Ленинградская область (Leningrad reg.) - 3 153,3
Южный (ЮФО) Southern (SFR)	Ростовская обл. (Rostov reg.) - 6 221,1	Респ. Адыгея (Republic of Adygea) - 1 710,3
Северо-Кавказский (СКФО) North Caucasian (NKFR)	Респ. Дагестан (Dagestan Republic) - 6 401,3	Чеченская Республика (Chechen Republic) - 2 508,7
Приволжский (ПФО) Volga (VFR)	Саратовская обл. (Saratov reg.) - 9 119,0	Кировская область (Kirov reg.) - 3 772,9
Уральский (УФО) Ural (UFR)	Ханты-Манс. АО – Югра (Khanty-Mans. AR – Ugra) - 5 981,4	Тюменская обл. (Tyumen reg.) - 3 531,9
Сибирский (СФО) Siberian (Sib FR)	Иркутская обл. (Irkutsk reg.) - 6 183,5	Респ. Тыва (Tyva Republic) - 2 323,7
Дальневосточный (ДФО) Far Eastern (FEFR)	Приморский кр. (Primorsky Krai) - 6 936,4	Магаданская область (Magadan reg.) - 2 746,3

Самый низкий уровень – отмечен в Республике Адыгея (1 710,3), что, вероятно, связано с проблемами диагностики болезней МПС. В любом случае, причины как высокой, так и низкой заболеваемости нуждаются в дополнительном изучении.

*Темп прироста заболеваемости детей по основным уронефрологическим заболеваниям*

Статистическую информацию в регионах РФ также учитывают по основным нозологиям: гломерулярные (N00-N08) и тубулоинтерстициальные (N10-N16) болезни почек, другие болезни почки и мочеточника (N23-N29); почечная недостаточность (N17-N19); мочекаменная болезнь (N20-N23); другие болезни мочевой системы (N30-N39) (табл. 8). Сравним показатели 2010 и 2017 годов.

По «гломерулярным, тубулоинтерстициальным болезням почек, другим болезням почки и мочеточника», как в целом по России, так и в семи ФО, темп прироста был отрицательным и лишь в Северо-Кавказском ФО он показал незначительную положительную динамику.

По показателю «почечная недостаточность» у детей в целом по России и в 5 федеральных округах темп прироста отрицательный, однако в СФО, ЮФО, УФО, СЗФО отмечено нарастание показателя, причем в последних двух – на 41,73 и 85,19%, соответственно. Такая динамика требует отдельного рассмотрения.

Картина заболеваемости детей мочекаменной болезнью выглядит иначе: в целом по России и в шести ФО темп прироста – положительный, с максимальным значением в ЮФО и только в ПФО и ДФО ФО – он отрицательный.

По категории «другие болезни мочевой системы» наблюдаем также положительный темп прироста как в России в целом, так и в большинстве ФО. Обращает на себя внимание отрицательный темп прироста в Сибирском ФО.

**6. Детская смертность за период 2005-2016 гг.**

В сентябре 2010 года Организацией Объединенных Наций представлена Глобальная стратегия охраны здоровья женщин и детей. В ней, в частности, отмечено: «Ежегодно около 8 миллионов детей погибают от причин, которые могут быть предупреждены. За период с 2011 по 2015 год мы могли бы предотвратить смерть более 15 миллионов детей в возрасте до пяти лет, включая более 3 миллионов новорожденных. Можно было бы предотвратить задержку развития еще 88 миллионов детей в возрасте до пяти лет, а также пневмонию у 120 миллионов детей» [13].

Согласно новым оценкам, обнародованным ЮНИСЕФ, Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), в Российской Федерации в 2014 году коэффициент смертности (число смертей на 100 000 человек соответствующего населения) составил в возрастных груп-

**Таблица 8. Динамика абсолютного числа зарегистрированных уронефрологических заболеваний у детей 0-14 лет в федеральных округах РФ в 2010-2017 гг**

**Table 8. Dynamics of the absolute number of registered uronephrological diseases in children 0-14 years old in the federal regions of the Russian Federation in 2010-2017**

Регион Region	Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почки и мочеточника Glomerular, tubulointerstitial kidney disease, other diseases of the kidney and ureter			Почечная недостаточность Kidney failure			Мочекаменная болезнь Urolithiasis			Другие болезни мочевой системы Another UGS diseases		
	2010	2017	Темп прироста	2010	2017	Темп прироста	2010	2017	Темп прироста	2010	2017	Темп прироста
<b>Российская Федерация</b> Russian federation	390 134	345 988	-11,3	1 790	1 760	-1,7	5 557	6 309	13,5	281 974	325 624	15,5
Центральный (ЦФО) Central (CFR)	91 549	74 515	-18,6	336	321	-4,7	1 083	1 168	7,8	58 607	73 591	25,6
Северо-Западный (СЗФО) Northwestern (NWFR)	32 818	28 708	-12,52	54	100	85,19	325	404	24,3	37 809	41 121	8,8
Южный (ЮФО) Southern (SFR)	32 650	30 031	-8,02	139	182	30,94	326	583	78,8	18 827	24 033	27,6
Северо-Кавказский (СКФО) North Caucasian (NKFR)	28 501	28 651	0,53	451	352	-28,1	967	1 275	31,8	21 100	25 531	21
Приволжский (ПФО) Volga (VFR)	92 701	87 351	-5,77	392	325	-20,6	1 184	1 181	-0,2	62 360	71 953	15,4
Уральский (УФО) Ural (UFR)	38 571	33 369	-13,45	127	180	41,7	582	591	1,5	26 467	33 740	27,5
Сибирский (СФО) Siberian (Sib FR)	55 240	48 857	-11,56	218	238	9,2	737	782	6,1	42 722	40 851	-4,4
Дальневосточный (ДФО) Far Eastern (FEFR)	17 395	14 011	-19,45	73	60	-17,8	350	311	-1,1	13 792	14 450	4,8

пах: младше 1 года – 751,0; 1-4 года – 44,6; 5-14 лет – 26,4 [14].

Росстат опубликовал число умерших детей в 2016 году (на 1000 человек соответствующей возрастной группы) по возрастным коэффициентам смертности, которые рассчитываются как отношение соответственно числа умерших в данном возрасте в течение календарного года к среднегодовой численности лиц данного возраста по текущей оценке [15]. Эти коэффициенты характеризуют средний уровень смертности в каждой возрастной группе в календарном году.

Так, коэффициент смертности среди детей от 0 до 4 лет составил у мальчиков – 1,6, у девочек – 1,3; среди детей от 5 до 9 лет коэффициент смертности у мальчиков и у девочек одинаков – 0,2; среди детей от 10 до 14 лет коэффициент смертности у мальчиков – 0,3, у девочек – 0,2 (рис. 3).

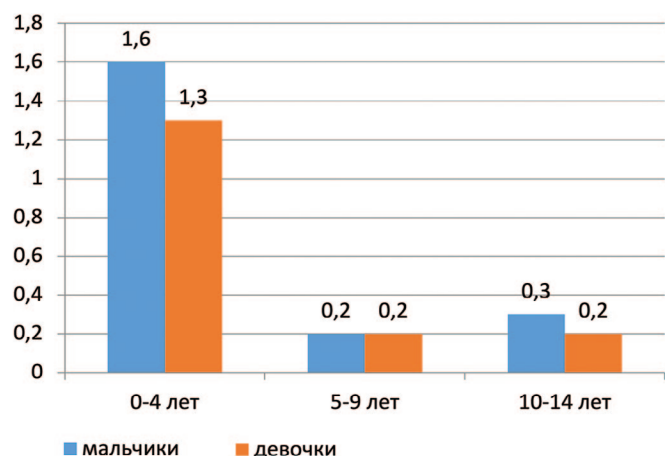


Рис. 3. Возрастной коэффициент смертности в 2016 г. детей в возрасте 0-14 лет (на 1000 детей)

Fig. 3. Age-specific mortality rate in 2016 for children aged 0-14 years (per 1000 children)

В Российской Федерации по данным официальной статистики прослеживается тенденция к сокращению числа умерших детей в возрасте 0-14 лет на 100 000 детей. Если в 2005 году всего умерло 120,1 на 100 000 детей, то в 2016 году – уже 70,9. Однако, смертность детей от болезней МПС остается стабильной на протяжении 15 лет и составляет 0,2 на 100 000 детей (табл. 9).

Другими словами, в 2016 году из 25 548 000 детей 0-14 лет в Российской Федерации всего умерло 18 113 детей, из них 51 ребенок – от болезней органов МПС. Отдельные нозологии из уронефрологических причин смерти не охвачены официальной статистикой.

## ВЫВОДЫ

1. В 2017 году из 25 548 000 детей в возрасте 0-14 лет каждый 25-ый ребенок нуждался в наблюдении уролога или нефролога;

2. В 2009-2017 гг. в России абсолютный прирост зарегистрированных заболеваний МПС составил 79 492 случаев, а темп роста – 106,4%. В расчете на 100 000 детского населения 0-14 лет темп роста ниже и составил 88,5%, что свидетельствует об улучшении качества обследования и раннего выявления болезней;

3. За период 2005-2016 гг. абсолютный прирост зарегистрированных болезней органов МПС у детей первого года жизни составил 41 тысячу случаев, темп роста – 169%, а темп прироста – 69%;

4. В период 2010-2017 гг. частота встречаемости гломерулярных, тубуло-интерстициальных болезней почек, других болезней почки и мочеточника уменьшилась на 25% (темп роста – 74,9%); частота почечной недостаточности у детей уменьшилась на 17% (темп роста составил 83%); частота мочекаменной болезни – также снизилась на 4% (темп роста составил 96%), а «другие болезни мочевой системы» – на 2,4% (темп роста составил 97,6%);

5. В 2000-2011 гг. отмечено увеличение числа впервые в жизни установленных диагнозов болезней МПС с 2 062,4 до 3 187,5, а с 2012 г. – постепенное снижение этого показателя. В 2015 году он составил 2 829,5 на 100 000 детей (т.е. каждый 35-ый ребенок);

6. С 2010 по 2017 годы у детей в возрасте 0-14 лет абсолютный прирост зарегистрированных заболеваний МПС составил 72 319;

7. Прослеживается тенденция к сокращению числа всех умерших детей в возрасте 0-14 лет на 100 000 детского населения. В 2016 году из 25 548 000 всего умерло 18 113 детей, из них – 51 ребенок от болезней МПС.

Анализ официальной статистики является важным инструментом не только для изучения заболеваемости, но и для оценки эффективности мероприятий по усовершенствованию системы оказания медицинской помощи детям. Все это особенно актуально в ситуации проводимой модернизации первичного звена здравоохранения [16]. Мы надеемся, что все вышеперечисленное позволит значительно повысить качество оказания медицинской помощи детям, достичь повсеместного охвата детского населения профилактическими осмотрами и получения необходимого своевременного лечения. ■

Таблица 9. Смертность детей в возрасте 0-14 лет (на 100 000 детей)

Table 9. Mortality in children aged 0-14 years (per 100 000 children)

Параметр Parameter	Годы Years					
	2005	2010	2013	2014*	2015	2016
Всего умерших Total dead	120,1	97,1	96,8	89,3	78,1	70,9
Умерших от болезней МПС Died of UGS disease	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2

\*В целях обеспечения статистической сопоставимости относительные показатели рассчитаны без учета данных по Республике Крым и г. Севастополю.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Резолюция XIV конгресса педиатров России с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии". *Вопросы современной педиатрии* 2010; 9(2):185-189. [Resolution of the XIV Congress of Pediatricians of Russia with international participation "Actual problems of pediatrics." *Voprosy sovremennoy pediatrii* = *Current pediatrics* 2010; (2):185-189. (In Russian)]
2. XVIII Конгресс педиатров России 13-15 февраля 2015 г. Выступление заместителя министра Татьяны Яковлевой. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2015/02/16/2233-zamestitel-ministra-tatyana-yakovleva-vystupila-na-xviii-kongresse-pediatrov-rossii>. [XVIII Congress of Russian Pediatricians February 13-15, 2015. Speech by Deputy Minister Tatyana Yakovleva. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2015/02/16/2233-zamestitel-ministra-tatyana-yakovleva-vystupila-na-xviii-kongresse-pediatrov-rossii>. (In Russian)].
3. Баранов А.А., Модестов А.А., Винярская И.В., Волков И. М., Альбицкий В.Ю., Косова С.А., Бондарь В.И. Социальная педиатрия. Заболеваемость детского населения России. Выпуск 18. ПедиатрЪ. М., 2013, 310 с. [Baranov A.A., Modestov A.A., Vinyarskaya I.V., Volkov I.M., Albitsky V.Yu., Kosova S.A., Bondar V.I., Social pediatrics. The incidence of the child population of Russia. Issue 18. *Pediatric*. M., 2013, 310 p. (In Russian)]
4. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Медицинские и социальные аспекты адаптации современных подростков к условиям воспитания, обучения и трудовой деятельности. М., «ГЕОТАР-Медиа», 2006. 350 с. [Baranov A.A., Kuchma V.R., Sukhareva L.M. Medical and social aspects of adaptation of modern adolescents to the conditions of education, training and work. M., "GEOTAR-Media", 2006. 350 p. (In Russian)]
5. Потапов А.И., Ракитский В.Н., Новичкова Н.И., Романова Е.А. Проблемы охраны здоровья детского населения России. *Здравоохранение Российской Федерации* 2008;(3):3-5. [Potapov A.I., Rakitsky V.N., Novichkova N.I., Romanova E.A. Problems of protecting the health of the children's population of Russia. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii* = *Health care of Russian Federation* 2008;(3):3-5.
6. Российский статистический ежегодник. 2010. Стат. сб. Росстат. М., 2010. 813 с. [Russian statistical yearbook 2010. Statistical handbook. M., 2010. 813 p. (In Russian)]
7. Распределение впервые признанных инвалидами детей в возрасте до 18 лет по формам болезней. Минтруд России, официальный сайт. URL: [https://rosmintrud.ru/opendata/7710914971-structure\\_of\\_primary\\_disability\\_by\\_class\\_of\\_illness\\_among\\_children](https://rosmintrud.ru/opendata/7710914971-structure_of_primary_disability_by_class_of_illness_among_children). [Distribution of children under 18 years of age first recognized as disabled by disease forms. URL: [https://rosmintrud.ru/opendata/7710914971-structure\\_of\\_primary\\_disability\\_by\\_class\\_of\\_illness\\_among\\_children](https://rosmintrud.ru/opendata/7710914971-structure_of_primary_disability_by_class_of_illness_among_children). (In Russian)]
8. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости детей в Российской Федерации по данным официальной статистики *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(2): 4-10. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solnceva T.V., Komarova V.A. Analysis of uronephrological incidence in children in the Russian Federation according to official statistics. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* = *Experimental and clinical urology* 2010;(2): 4-10. (In Russian)]
9. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости детей в Российской Федерации по данным официальной статистики (1999-2009гг.). *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;(4):4-11. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Komarova V.A. Analysis of urological and nephrological disease incidence in kids in Russian Federation due to official statistics (1999-2009). *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* = *Experimental and clinical urology* 2011;(4):4-11. (In Russian)]
10. Федеральная служба государственной статистики, официальный сайт. URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/do\\_c\\_1135087342078](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/do_c_1135087342078). [Federal State Statistics Service, official website. URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/do\\_c\\_1135087342078](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/do_c_1135087342078). (In Russian)]
11. Статистика заболеваемости. Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения. URL: <http://mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya.html> URL: [http://old.mednet.ru/index.php?option=com\\_user&view=login&return=aHR0cDovL29sZC5tZWZuZXQucnUvc3RhdGlzdGlrYS5odG1sP2xhbmc9cnU=](http://old.mednet.ru/index.php?option=com_user&view=login&return=aHR0cDovL29sZC5tZWZuZXQucnUvc3RhdGlzdGlrYS5odG1sP2xhbmc9cnU=) [Morbidity statistics. Central Research Institute of Organization and Health Information. URL: [http://old.mednet.ru/index.php?option=com\\_user&view=login&return=aHR0cDovL29sZC5tZWZuZXQucnUvc3RhdGlzdGlrYS5odG1sP2xhbmc9cnU=](http://old.mednet.ru/index.php?option=com_user&view=login&return=aHR0cDovL29sZC5tZWZuZXQucnUvc3RhdGlzdGlrYS5odG1sP2xhbmc9cnU=) (In Russian)]
12. Соколовская Т.А. Динамика заболеваемости детей первого года жизни в Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2018;(1):1-13. [Dynamics of morbidity of children of first year of life in the Russian Federation. *Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki* = *Current problems of health care and medical statistics* 2018;(1):1-13. (in Russian)]
13. Глобальная стратегия охраны здоровья женщин и детей ООН, 2010 г. URL: [https://www.who.int/pmnch/activities/jointactionplan/20100910\\_gswch\\_russian.pdf](https://www.who.int/pmnch/activities/jointactionplan/20100910_gswch_russian.pdf) [UN Global Strategy for Women's and Children's Health, 2010. URL: [https://www.who.int/pmnch/activities/jointactionplan/20100910\\_gswch\\_russian.pdf](https://www.who.int/pmnch/activities/jointactionplan/20100910_gswch_russian.pdf) 14. Unicef, Мониторинг положения детей и женщин в Европе и Центральной Азии. URL: <http://transmonee.org/ru/database-ru/>. [Unicef, Monitoring the situation of children and women in Europe and Central Asia. URL: <http://transmonee.org/ru/database-ru/>. (In Russian)].
15. Федеральная служба государственной статистики, официальный сайт. URL: [stat\\_main/rosstat/ru/staold.gks.ru/wps/wcm/connect/rostistics/population/healthcare/#](http://stat_main/rosstat/ru/staold.gks.ru/wps/wcm/connect/rostistics/population/healthcare/#) [Federal State Statistics Service, official website. URL: [stat\\_main/rosstat/ru/staold.gks.ru/wps/wcm/connect/rostistics/population/healthcare/#](http://stat_main/rosstat/ru/staold.gks.ru/wps/wcm/connect/rostistics/population/healthcare/#)]
16. Заседание президиума Госсовета о задачах субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения, 2019 г. [Meeting of the Presidium of the State Council on the tasks of the constituent entities of the Russian Federation in the field of healthcare, 2019. URL: <http://kremlin.ru/events/president/news/61942>. (In Russian)]

## Сведения об авторах:

Никущина А.А. – к.м.н., ученый секретарь, зав. организационно-методическим отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; [nikushina@mail.ru](mailto:nikushina@mail.ru), AuthorID 396650  
Nikushina A.A. – PhD, Scientific Secretary, head of organizational and methodological department 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; [nikushina@mail.ru](mailto:nikushina@mail.ru)

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [uinfo@yandex.ru](mailto:uinfo@yandex.ru), AuthorID 622663

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 Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; [uinfo@yandex.ru](mailto:uinfo@yandex.ru), ORCID 0000-0001-8852-6485

Касатанова Е.В. – сотрудник отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [kasatonova@yandex.ru](mailto:kasatonova@yandex.ru), AuthorID 681948  
Kasatonova E.V. – Researcher at the Department of andrology 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; [kasatonova@yandex.ru](mailto:kasatonova@yandex.ru), ORCID 0000-0003-3279-2682

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [sekr.urology@gmail.com](mailto:sekr.urology@gmail.com), AuthorID 683661

Apolikhin O.I. – Dr. Sc., professor, corresp.-member of RAS, Director of N. A. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation; [sekr.urology@gmail.com](mailto:sekr.urology@gmail.com), ORCID 0000-0003-0206-043X

## Вклад авторов:

Никущина А.А. – сбор и анализ статистических данных, разработка дизайна исследования, написание основного текста статьи, составление таблиц и рисунков, 60%.  
Сивков А.В. – анализ научных приоритетов исследования, редактирование, 20%.  
Касатанова Е.В. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 10%.  
Аполихин О.И. – общее руководство, подведение итогов исследования, 10%.

## Authors' contributions:

Nikushina A.A. – collection and analysis of statistical data, development of research design, writing the main text of the article, drawing up tables and figures, 60%.  
Sivkov A.V. – analysis of scientific research priorities, editing, 20%.  
Kasatonova E.V. – search and review of publications on the research topic, 10%.  
Apolikhin O.I. – general management, summarizing the study, 10%.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
*Financing.* The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 02.04.20  
*Received:* 02.04.20

**Принята к публикации:** 19.05.20  
*Accepted for publication:* 19.05.20

# COVID-19: влияние на урологическую службу Российской Федерации

Д.Ю. Пушкарь<sup>1</sup>, Г.Р. Касян<sup>1</sup>, В.А. Малхасян<sup>1</sup>, Н.А. Сазонова<sup>1</sup>, И.А. Шадеркин<sup>2</sup>, В.А. Шадеркина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кафедра урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127473, г. Москва, ул. Дедегатская, д.20, стр.1

<sup>2</sup> Институт цифровой медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; Россия, 119146, Москва, Большая Пироговская ул., 19, стр. 1

<sup>3</sup> Урологический информационный портал UroWeb.ru; Россия, 111020, Москва, ул. Боровая 18, стр.1, оф. 304

**Ответственный за контакт с редакцией:** Сазонова Наталья, kalinina@outlook.com

**Введение.** В условиях пандемии COVID19 системы здравоохранения всех стран претерпевают высокую нагрузку и вынуждены изменяться в зависимости от эпидемиологической ситуации.

**Материалы и методы.** Для улучшения помощи пациентам с урологическими заболеваниями авторы провели опрос врачей-урологов, а также руководителей клиник. В опросе приняли участие 1023 урологов из Российской Федерации. Опрос проводился на российском урологическом информационном портале Uroweb.ru в период с 5 по 7 апреля 2020 года. Урологам было предложено ответить на 6 вопросов, касающихся их работы в период пандемии COVID-19.

**Результаты.** 19% урологов отметили полное прекращение оказания урологической помощи, при этом 43% урологов стали оказывать консультативную дистанционно. Резко снизилось количество плановых оперативных вмешательств, лишь у 8% прошедших анкетирование оперативная деятельность не снижена, а у 55% – не выполняется в настоящее время. 75% врачей считают, что тестирование на COVID-19 необходимо проводить до госпитализации пациента, 6% – в условиях стационара, лишь 17% опрошенных считают это необязательным пунктом.

**Выводы.** Стандарты оказания медицинской помощи урологическим больным претерпевают изменения вследствие активного распространения коронавирусной инфекции. На сегодняшний день не существует строгих рекомендаций по срокам выполнения плановых оперативных вмешательств. Необходимо минимизировать нагрузку на оборудование, коечный фонд учреждений, а также на врачей, оказывающих помощь. Немаловажным является профилактика осложнений у пациентов, чье лечение может быть отсрочено, поэтому решение о переносе операций должно быть тщательно обдуманым и рациональным.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, урологическая помощь в период пандемии, опрос, пандемия COVID-19.

**Для цитирования:** 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

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-13-17

## COVID-19: impact on the urological service of the Russian Federation D.Yu. Pushkar<sup>1</sup>, G.R. Kasyan<sup>1</sup>, V.A. Malkhasyan<sup>1</sup>, N.A. Sazonova<sup>1</sup>, I.A. Shaderkin<sup>2</sup>, V.A. Shaderkina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20 Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russia

<sup>2</sup>Institute of Digital Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 19 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119146, Russia

<sup>3</sup>The urological information portal UroWeb.ru; 18, Borovaya st. Moscow 111020, Russia

**Contacts:** Sazonova Natalia, kalinina@outlook.com

**Introduction.** In a pandemic of COVID-19 the health systems of all countries are under high pressure and are forced to change depending on the epidemiological situation.

**Materials and methods.** To improve care for patients with urological diseases, the authors created a survey for urologists and for heads of clinics. 1023 urologists from the Russian Federation took in this survey. The survey was posted on the Russian urological information portal Uroweb.ru during the period from 5th April to 7th April 2020. Urologists were asked to answer 6 questions about their work during the COVID-19 pandemic.

**Results.** 19% of urologists noted a complete cessation of care, and 43% of urologists started to provide it remotely. The number of planned surgery has sharply decreased, only 8% of surveyed didn't note reducing of surgeries, and 55% answered that surgeries are not currently performing. 75% of doctors believe that testing for COVID-19 should be carried out before hospitalization of the patient, 6% – in a hospital setting, only 17% of respondents consider it is not necessary.

**Conclusion.** Medical care standards for urological patients are undergoing changes due to the active spread of coronavirus infection. For today there are no strict recommendations on the timing of planned surgery. It is necessary to minimize the pressure on equipment, hospital bed capacity as well as on assisting doctors. Prevention of complications in patients whose treatment may be delayed is important so the decision to postpone operations should be carefully considered and rational.

**Key words:** coronavirus infection, urological care during a pandemic, survey, pandemic of COVID-19.

**For citation:** 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. Experimental and clinical urology 2020;(2):13-17

**П**ервое сообщение о появлении в декабре 2019 года в китайском городе Ухань нетипичной пневмонии, вызываемой неизвестным агентом, было опубликовано в начале 2020 года китайскими учеными [1]. Уже 7 января 2020 года в мазке из зева у одного пациента был идентифицирован новый образец коронавируса SARS-CoV-2, обуславливающий возникновение тяжелого острого респираторного синдрома. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила об эпидемическом заболевании, вызванном SARS-CoV-2, как коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). В настоящее время COVID-19 широко распространился по всему миру, затрагивая более семидесяти стран. Китай, ставший источником этого вируса, принял решительные меры по контролю за распространением и повышению эффективности лечения COVID-19 [2].

Интересно, что до 2003 года коронавирусы (CoVs) не считались высокопатогенными для человека, но именно в том году они стали причиной вспышки тяжелого острого респираторного синдрома. Далее, в 2012 году уже новый CoVs вызвал большое количество случаев респираторной инфекции на Ближнем Востоке. Настоящая эпидемия – уже третья по счету – также вызвана коронавирусом CoVs [3].

SARS-CoV-2 отличается от ранее известных коронавирусов, вызывающих острые респираторные заболевания, протекающих в легкой форме и не имеющих фатальных последствий. За период с 31 декабря 2019 года по 5 марта 2020 года в 197 странах были зафиксированы более чем 414 179 подтвержденных случаев COVID-19, в том числе 81 848 случаев в Китае и 332 331 за его пределами. За этот период смертность от COVID-19 составила 18 440 случая: 3 287 случаев были из Китая и 15 153 из всех остальных стран. 113 802 пациентов выздоровели и были выписаны из стационаров [4].

Объявленная ВОЗ пандемия неминуемо трансформирует стандарты оказания медицинской помощи и систему здравоохранения в каждой стране. В научной литературе уже имеются публикации по изменению организации медицинской помощи в период пандемии, в них описываются сложности и проблемы, с которыми могут столкнуться как врачи, так и пациенты (организация карантинных мер, нехватка имеющихся ресурсов – стационарных коек, аппаратов искусственной вентиляции легких (ИВЛ), дезинфицирующих препаратов, средств индивидуальной защиты), и что самое важное – нехватка медицинского персонала [5].

Реорганизация рутинной практики коснулась также и врачей-урологов, работающих во всех звеньях оказания медицинской помощи. Персонализированный подход к лечению пациента претерпевает изменения: решение о плановых оперативных вмешательствах принимается на основании занятости врачей анестезиологов-реаниматологов, коечного фонда, в частности в отделе-

нии реанимации и интенсивной терапии конкретного лечебного учреждения в соответствии с соблюдением эпидемиологических режимов [6].

Приоритеты в лечении наиболее распространенных состояний в урологии не расставлены, и данный вопрос является дискуссионным. K.D. Stensland и соавт. предложили рекомендации по приоритету урологических операций во время пандемии COVID-19 [7]. Авторы разделяют пациентов на следующие категории:

- больным с онкологическими заболеваниями лечение во время пандемии рекомендовано и должно быть выполнено;
- пациенты, чье лечение может быть отложено в случае отсутствия у пациента жалоб;
- пациенты, оперативные вмешательства которых могут быть заменены альтернативным методом лечения без использования общей анестезии, например, аблативные методики при раке предстательной железы и почки, радио-, химиотерапия или гормональная терапия.

Другие рекомендации были предложены экспертами международных научных сообществ, в которых обсуждаются две основные проблемы оказания помощи в период пандемии: максимальная защита медицинских работников с целью предотвращения печального опыта итальянских коллег, когда среди 69 176 заболевших 4 824 составили сотрудники лечебных учреждений [8], и минимизация ущерба для пациентов, нуждающихся в лечении любого заболевания, не связанного с COVID-19 [9].

Отдельного внимания заслуживают пациенты, поступившие по скорой медицинской помощи, особенно при необходимости оперативных вмешательств. Предпочтение следует отдавать малоинвазивным методам лечения, выполнение которых возможно под местной анестезией. Операции должны осуществлять опытные хирурги по принятым стандартам для уменьшения времени вмешательства [10].

С целью минимизации контактирования пациента с медицинским персоналом активное развитие получило направление телемедицины в форматах «врач-врач», «врач-пациент». Телемедицина обеспечивает медицинские консультации удаленно, благодаря использованию инструментов коммуникации, гаджетов для дистанционного мониторинга [11]. Привычная очная консультация специалиста может быть заменена беседой посредством аудио- или видеосообщения. В условиях пандемии и чрезвычайной ситуации (ЧС) применение телемедицинских технологий позволяет привлекать к консультированию и мониторингу пациентов с легкими формами COVID-19 и выздоравливающих, находящихся в домашних условиях, врачей любых специальностей. Это снижает рабочую нагрузку на врачей инфекционистов, терапевтов и пульмонологов, которые являются наиболее востребованными для лечения пациентов COVID-19, предотвращает их профессиональное



выгорание. За рубежом созданы платформы с использованием смартфонов или компьютеров с веб-камерами, позволяющими наблюдать и даже обследовать пациентов с признаками респираторных нарушений [12].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первый случай заражения коронавирусом в России отмечен 31 января 2020 года и к 31 мая зафиксировано 405 843 заболевших [13]. Для оперативного принятия решений по внесению изменений в стандарты оказания помощи пациентам на кафедре урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова создан опросник для врачей-урологов, а также для руководителей клиник [14]. В опросе приняли участие 1023 специалиста из Российской Федерации, среди которых были представители федеральных/муниципальных и частных лечебных учреждений различных регионов России. Опрос проводился на российском урологическом информационном портале Uroweb.ru в период с 5 по 7 апреля 2020 года. Урологам было предложено ответить на 6 вопросов, касающихся их работы в период пандемии COVID-19.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

С момента объявления пандемии и принятия мер по ограничению распространения коронавирусной инфекции значительно снизилось число консультаций, а у 19% опрошенных они прекращены вовсе (рис. 1).

При этом в среднем у 43% опрошенных есть возможность консультировать пациентов дистанционно (рис. 2.)

Резко снизилось количество плановых оперативных вмешательств, лишь у 8% прошедших анкетирование оперативная деятельность не снижена, а у 55% – не выполняется в настоящее время (рис. 3).

Немаловажным является понимание проблемы распространения коронавирусной инфекции не только врачами, но и пациентами. В спорных ситуациях решение о переносе операции должны приниматься совместно после подробного разъяснения пациентам сути их заболевания, возможных последствиях и путях решения данной проблемы (рис. 4).

Среди прошедших опрос урологов у большинства нет понимания, насколько они могут быть вовлечены

Есть ли снижение в количестве урологических консультаций в Вашей клинике?

Ответили: 1,023 Пропустили: 2

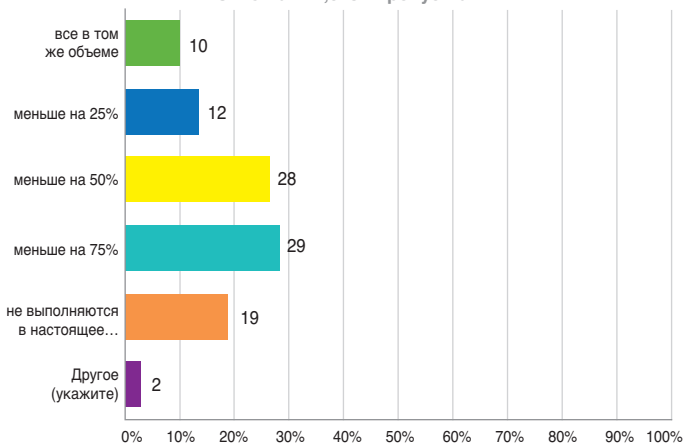


Рис. 1. Изменение количества консультаций, %  
Fig. 1. Change in the number of consultations, %

Есть ли возможность консультирования пациентов при помощи телемедицины?

Ответили: 1,021 Пропустили: 4

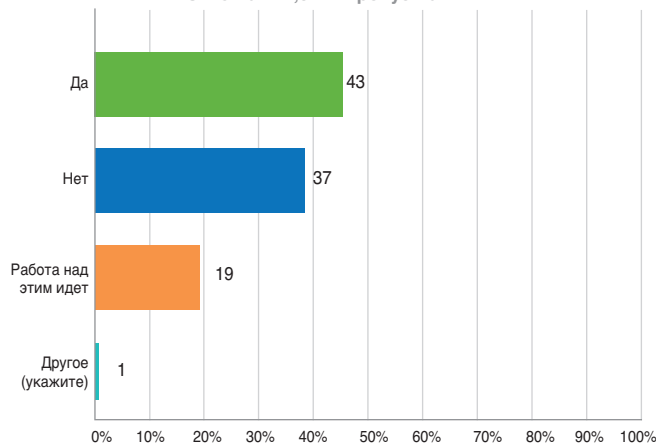


Рис. 2. Консультации с использованием телемедицинских технологий, %  
Fig. 2. Consultations using telemedicine technologies, %

Есть ли снижение в количестве плановых урологических оперативных вмешательств в Вашей клинике?

Ответили: 1,020 Пропустили: 5

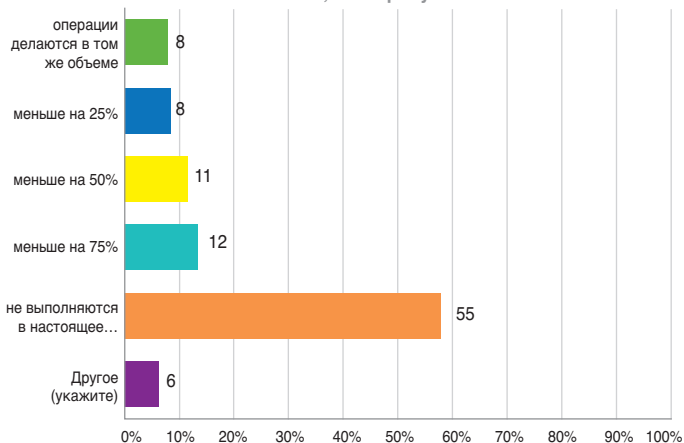


Рис. 3. Изменение количества операций  
Fig. 3. Change in the number of operations

Готовы пациенты отсрочить консультации или хирургическое лечение

Ответили: 409 Пропустили: 1

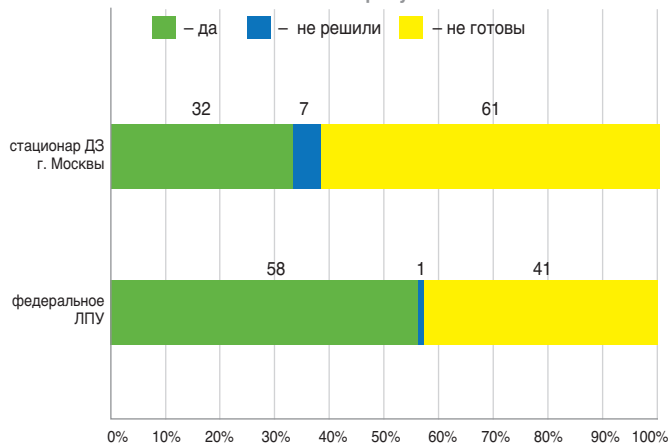
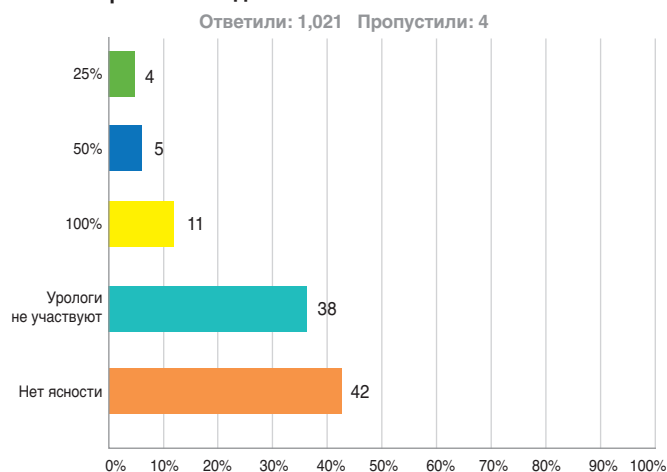


Рис. 4. Готовность пациенток перенести оперативное лечение  
Fig. 4. The readiness of patients to undergo surgical treatment

Количество врачей-урологов, которые могут быть привлечены для лечения больных с COVID-19

Рис. 5. Привлечение урологов к лечению больных COVID-19, %  
Fig. 5. Urologists in the treatment of patients with COVID-19, %

в процесс оказания помощи больным COVID-19, не связанным с их основной деятельностью (рис. 5).

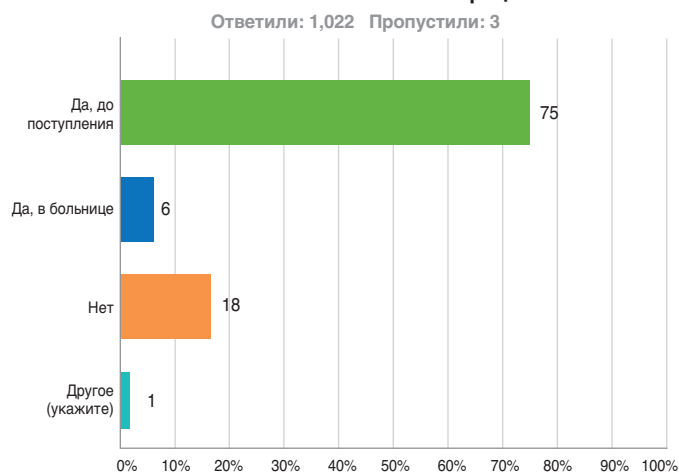
75% врачей считают, что тестирование на COVID-19 необходимо проводить до госпитализации пациента, 6% – в условиях стационара, лишь 17% опрошенных считают это необязательным пунктом (рис. 6).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции внесла изменения в привычную работу систем здравоохранения всех стран, столкнувшихся с данной проблемой, в том числе, в работу врачей-урологов. Все силы и ресурсы направлены на прекращение распространения вируса и борьбу с последствиями. Для оценки готовности урологов к оказанию помощи больным COVID-19, а также к принятию решений по ведению пациентов урологического профиля, на кафедре урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова был создан опросник, опубликованный в открытом доступе на портале Uroweb.ru.

В целом ответы специалистов коррелируют с общемировой тенденцией к снижению плановой оперативной активности и консультаций, а также к необходимости выявления коронавирусной инфекции на догоспитальном этапе или в кратчайшие сроки после поступления в стационар. Отражена готовность

Нужно ли проводить скрининг пациентов COVID-19 перед выполнением плановых операций?

Рис. 6. Скрининг пациентов на COVID-19 – мнение урологов  
Fig. 6. Screening patients for COVID-19 – the opinion of urologists

коллек к использованию телемедицинских технологий, в последующем, это может послужить стимулом для развития данного направления, что сделает помощь узких специалистов более доступной для любого жителя страны.

К сожалению, в сложившихся условиях решения принимаются исходя из эпидемиологических и материально-технических характеристик, более подробный анализ возможен ретроспективно.

## ВЫВОДЫ

1. Стандарты оказания медицинской помощи урологическим больным претерпевают изменения вследствие активного распространения коронавирусной инфекции;
2. На сегодняшний день не существует строгих рекомендаций по срокам выполнения плановых оперативных вмешательств;
3. Необходимо минимизировать нагрузку на оборудование, коечный фонд учреждений, а также на врачей, оказывающих помощь;
4. Немаловажным является профилактика осложнений у пациентов, чье лечение может быть отсрочено, поэтому решение о переносе операций должно быть тщательно обдуманным и рациональным. 📌

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Na Zhu N, Zhang D, M.D., Wang W, Li X, , Bo Yang B, Song J. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–33 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Huipeng Ge, Xiufen Wang, Xiangning Yuan, Gong Xiao, Chengzhi Wang, Tianci Deng, et al. The epidemiology and clinical information

about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020 Jun;39(6):1011-1019 doi: 10.1007/s10096-020-03874-z

3. Erika Sifuentes-Rodríguez, Deborah Palacios-Reyes. COVID-19: The Outbreak Caused by a New Coronavirus. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2020;77(2):47-53. doi:10.24875/BMHIM.20000039

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Saira Baloch, Mohsin Ali Baloch, Tianli Zheng, Xiaofang Pe, The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Tohoku J Exp Med* 2020 Apr;250(4):271-278. doi: 10.1620/tjem.250.271
- Steinberg E, Balakrishna A, Habboushe J, Shawl A, Lee J. Calculated Decisions: COVID-19 Calculators During Extreme Resource-Limited Situations. *Emerg Med Pract* 2020;22(4 Suppl):CD1-CD5
- Малхасян В.А., Касян Г.Р., Ходырева Л.А., Колонтарев К.Б., Говоров А.В., Васильев А.О., Пушкар Д.Ю. Оказание стационарной помощи пациентам урологического профиля в условиях пандемии коронавируса COVID-19. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(1):4-11. doi: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-4-11 [Malkhasyan V. A., Kasyan G. R., Khodyreva L. A., Kolontarev K. B., Govorov A.V., Vasiliev A. O., Pushkar D. Yu. providing inpatient care to urological patients in the context of the COVID-19 coronavirus pandemic. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2020;(1):4-11. (In Russian)]
- Stensland KD, Morgan TM, Moinezadeh A, Lee CT, Briganti A, Catto J, Canes D. Considerations in the triage of urologic surgeries during the COVID-19 pandemic. *Eur Urol* 2020 in press 2020;77(6):663-666. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.027
- Un contagio su dieci tra medici e infermieri, in trincea con mascherine inadatte e pochi tamponi. URL: <https://www.ilssole24ore.com/art/un-contagio-dieci-0Amedici-e-infermieri-trincea-mascherine-inadatte-e-pochi-tamponi-ADqwiFF>
- EAU Robotic Urology Section (ERUS) guidelines during COVID-19 emergency. <https://uroweb.org/eau-robotic-urology-section-erus-guidelines-during-covid-19-emergency/>, accessed on March 29, 2020.
- Ficarra V, Novara G, Abrate A, Bartoletti R, Crestani A, de Nunzio C, et al. Urology practice during COVID-19 pandemic. *Minerva Urol Nefrol* 2020 Mar 23. doi: 10.23736/S0393-2249.20.03846-1.
- Hollander J, Car B. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1679-1681 DOI: 10.1056/NEJMp2003539
- Bobak Moazzami, Niloofar Razavi-Khorasani, Arash Dooghaie Moghadam, Ermia Farokhi, Nima Rezaei. COVID-19 and telemedicine: immediate action required for maintaining healthcare providers well-being *J Clin Virol* 2020 May;126:104345. doi: 10.1016/j.jcv.2020.10434513. <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
- Урологи и COVID-19. URL: <https://www.uroweb.ru/news/urologi-i-covid-19>

**Сведения об авторах:**

Пушкар Д.Ю. – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист-уролог Министерства здравоохранения Российской Федерации, [pushkardm@mail.ru](mailto:pushkardm@mail.ru), AuthorID 417122  
Pushkar D.Yu. – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Urology, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimova of the Ministry of Health of the Russian Federation, [pushkardm@mail.ru](mailto:pushkardm@mail.ru), ORCID 0000-0002-6096-5723

Малхасян В.А. – доктор медицинских наук, доцент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, [vigenmalkhasyan@gmail.com](mailto:vigenmalkhasyan@gmail.com), AuthorID 943857

Malkhasyan V.A. – Dr. Sc., Associate Professor of the Department of Urology, Department of Urology A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, [vigenmalkhasyan@gmail.com](mailto:vigenmalkhasyan@gmail.com), ORCID 0000-0002-2993-884X

Касян Г.Р. – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, [g.kasyan@gmail.com](mailto:g.kasyan@gmail.com), AuthorID 686514

Kasyan G.R. – Dr. Sc., Professor, Department of Urology, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimova, Ministry of Health of the Russian Federation, [g.kasyan@gmail.com](mailto:g.kasyan@gmail.com), ORCID 0000-0001-7919-2217

Сазонова Н.А. – ординатор кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, [kalinina@outlook.com](mailto:kalinina@outlook.com), Author ID 57205710804

Sazonova N.A. – postgraduate student, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of the Russian Federation, [kalinina@outlook.com](mailto:kalinina@outlook.com), ORCID 0000-0003-1673-1089

Шадеркин И.А. – к.м.н., заведующий лабораторией электронного здравоохранения Института цифровой медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; [info@uroweb.ru](mailto:info@uroweb.ru), Author ID 695560  
Shaderkin I.A. – PhD, Head of the Laboratory of Electronic Health, Institute of Digital Medicine, Sechenov University, [info@uroweb.ru](mailto:info@uroweb.ru), ORCID 0000-0001-8669-2674

Шадеркина В.А. – научный редактор урологического информационного портала UroWeb.ru, [viktoriashade@uroweb.ru](mailto:viktoriashade@uroweb.ru), Author ID 880571

Shaderkina V.A. – Scientific editor of the urological information portal UroWeb.ru, [viktoriashade@uroweb.ru](mailto:viktoriashade@uroweb.ru), ORCID 0000-0002-8940-4129

**Вклад авторов:**

Пушкар Д.Ю. – выдвижение идеи, контроль над проведением исследования, создание опроса для урологов, 30%

Касян Г.Р. – выдвижение идеи, создание опроса для урологов, сбор и статистический анализ данных, 20%

Малхасян В.А. – написание литературного обзора, 20%

Сазонова Н.А. – написание литературного обзора и текста статьи, 10%

Шадеркин И.А. – сбор статистических данных, организация опроса урологов, 10%

Шадеркина В.А. – сбор статистических данных, написание литературного обзора, 10%

**Authors' contributions:**

Pushkar D.Yu. – novator of idea, study control, creating, creating survey of urologists, 30%

Kasyan G.R. – novator of idea, creating survey of urologists, data collection and statistical analysis, 20%

Malkhasyan V.A. – writing a literature review, 20%

Sazonova N.A. – writing a literature review, writing the text of the article, 10%

Shaderkin I.A. – collection of statistical data, organization of a survey of urologists, 10%

Shaderkina V.A. – collection of statistical data, writing a literature review, 10%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

*Financing.* The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 28.04.20

*Received:* 28.04.20

**Принята к публикации:** 20.05.20

*Accepted for publication:* 20.05.20

# Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты

**А.В. Сивков, А.В. Корякин, А.А. Синягин, О.И. Аполихин, А.Д. Каприн**

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

**Ответственный за контакт с редакцией:** Корякин Андрей Викторович, [vatatava@yandex.ru](mailto:vatatava@yandex.ru)

**Введение.** Пандемия COVID-19 стала испытанием для мировой системы здравоохранения. На лечение COVID-19 брошены значительные силы, при этом взаимодействие вируса с различными органами и системами организма человека изучено пока весьма скудно.

**Материалы и методы.** При написании обзора были использованы данные из научных работ, опубликованных в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), и сайтах профессиональных медицинских ассоциаций. Поиск в базах данных проводили по ключевым словам «coronavirus disease», «COVID-19», «urogenital system», «renal failure», «kidney cancer», «bladder cancer», «prostate cancer». После чего, исходя из актуальности данных, достоверности источников, импакт-факторов журналов и последовательности изложения материала в рукописи, непосредственно для цитирования в обзоре были отобраны 39 печатных работ.

**Результаты.** SARS-CoV-2 – новый высоко контагиозный вирус, основные пути передачи: контактный и воздушно-капельный. Инкубационный период для SARS-CoV-2 составляет 2–14 дней.

Воздействие SARS-CoV-2 на почки и мочевыводящие пути. Представлены данные о том, что мочевыводящая система подвержена высокому риску коронавирусной инвазии с развитием острой почечной недостаточности (ОПН), которая так же может быть и результатом «цитокинового шторма». ОПН при COVID-19 встречается в 5-15% случаев и ассоциирована с высокой смертностью. Схемы лечения больных после пересадки почки могут быть как с частичной отменой иммуносупрессивной терапии, так и без модификации стандартной схемы. Пациентам, находящимся на программном гемодиализе при COVID-19, дозировка и режим применения лекарственных препаратов должны тщательно подбираться.

Онкоурологические аспекты и COVID-19. В условиях пандемии стандартные и хорошо отработанные онкологические протоколы требуют коррекции, при этом выживаемость пациентов остается приоритетом номер один.

COVID-19 и рак предстательной железы. Опубликованы данные о нетипично низкой заболеваемости среди пациентов с раком предстательной железы, которым проводится андрогенная депривация.

Мочевой пузырь, моча, эякулят. Вирус обнаружен в моче и эякуляте, что может иметь как диагностическое значение для выявления COVID-19, так и прогностическое – для оценки рисков развития ранних и поздних урогенитальных осложнений.

**Заключение.** В данном обзоре мы постарались обобщить имеющиеся на сегодняшний день данные по воздействию SARS-CoV-2 на урогенитальную систему, об особенностях урологических проявлений COVID-19, а также тактических вопросах ведения онкоурологических пациентов.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, COVID-19, урогенитальная система, почечная недостаточность, онкоурологические заболевания, рак предстательной железы, ведение пациентов.

**Для цитирования:** 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

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-18-23

## Genitourinary system and Covid-19: some aspects

**A. V. Sivkov, A. V. Koryakin, A. A. Sinyagin, O. I. Apolikhin, A. D. Kaprin**

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

**Contacts:** Koryakin Andrey Viktorovich, [vatatava@yandex.ru](mailto:vatatava@yandex.ru)

**Objective.** The COVID-19 pandemic has become a test for the global healthcare system. Significant forces have been invested in the treatment of COVID-19, while the interaction of the virus with various organs and systems of the human body has been studied very poorly.

**Materials and methods.** When writing the review, we used data from scientific papers published in PubMed databases and websites of professional medical associations. 39 publications were selected directly for citation in the review.

When writing the review, we used data from scientific papers published in PubMed databases (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) and the websites of professional medical associations. Databases were searched using the keywords «coronavirus disease», «COVID-19», «urogenital system», «renal failure», «kidney cancer», «bladder cancer», «prostate cancer». After that, based on the relevance of the data, the reliability of the sources, impact factors of the journals and the sequence of presentation of the material in the manuscript, 39 publications were selected directly for citation in the review.

**Results.** SARS-CoV-2 is a new virus, it is highly contagious, the main transmission routes are contact and airborne. The incubation period for SARS-CoV-2 is from 2 to 14 days.

The effects of SARS-CoV-2 on the kidneys and urinary tract. There is evidence that the urinary system is at high risk for coronavirus invasion with the development of acute renal failure (ARF), which may also be the result of a «cytokine storm». ARF with COVID-19 occurs in 5-15% of cases and is associated with high mortality. Treatment regimens for patients after a kidney transplant can be either with partial cancellation of immunosuppressive therapy, or without modification of the standard regimen. Patients undergoing hemodialysis with COVID-19, the dosage and regimen of drugs should be carefully selected.

Oncological aspects and COVID-19. In a pandemic, standard and well-established cancer protocols require correction, while patient survival remains the number one priority.

COVID-19 and prostate cancer. Published data demonstrates atypically low incidence among patients with prostate cancer who undergo androgen deprivation. Bladder, urine, ejaculate. The virus is found in urine and ejaculate, which can be both diagnostic for the detection of COVID-19, and prognostic for assessing the risks of early and late urogenital complications.

**Conclusion.** In this review, we tried to summarize the currently available data on the effects of SARS-CoV-2 on the urogenital system, the features of the urological manifestations of COVID-19, as well as the tactical issues of managing oncological patients.

**Key words:** Coronavirus disease, COVID-19, urogenital system, renal failure, oncological diseases, prostate cancer, patient management.

**For citation:** Sivkov A.V., Koryakin A.V., Sinyagin A.A., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Genitourinary system and COVID-19: some aspects. Experimental and clinical urology 2020;(2):18-23

## ВВЕДЕНИЕ

В декабре 2019 года правительство Китая сообщило о вспышке пневмонии неизвестной этиологии в городе Ухань (провинция Хубэй), начавшейся, предположительно, на рынке морепродуктов [1]. Уже в начале марта 2020 года ВОЗ сообщила, что число подтвержденных случаев заболевания за пределами Китая увеличилось в 13 раз (37 364 пациента), а число пострадавших стран выросло в три раза (113 стран) в течение 2 недель. Таким образом, ВОЗ объявила новую коронавирусную инфекцию (COVID-19, SARS-CoV-2) пандемией [2].

COVID-19, возможно, является самой большой проблемой, стоящей перед медиками и учеными во всем мире в современную эпоху. Высокая контагиозность и тяжелое течение заболевания стали серьезным испытанием для мировой системы здравоохранения. Во всем мире приняты беспрецедентные меры, направленные на ограничение распространения заболевания, вплоть до перепрофилирования многопрофильных и специализированных клиник для увеличения возможностей оказания неотложной медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией, приостановки выполнения плановых операций, ограничения стационарного и амбулаторного обслуживания тяжелобольных пациентов, в том числе урологического профиля [3,4]. На лечение COVID-19 брошены значительные силы, при этом взаимодействие вируса с различными органами и системами организма человека изучено пока весьма скудно.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При написании обзора были использованы данные из научных работ, опубликованных в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), и сайтах профессиональных медицинских ассоциаций. Поиск в базах данных проводили по ключевым словам «coronavirus disease», «COVID-19», «urogenital system», «renal failure», «kidney cancer», «bladder cancer», «prostate cancer». После чего, исходя из актуальности данных, достоверности источников, импакт-факторов журналов и последовательности изложения материала в рукописи, непосредственно для цитирования в обзоре были отобраны 39 печатных работ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Что такое SARS-CoV-2?

Коронавирусы – это одноцепочечные РНК-вирусы, подразделяющиеся на четыре основных класса: А-, В-, С- и D [5]. Как правило, большинство коронавирусов поражают различные виды животных, однако некоторые из них способны заражать людей (в основном А- и В-коронавирусы), вызывая легкую респираторную симптоматику.

SARS-CoV-2 это новый вирус, относящийся к В-коронавирусам, предположительно возникший у летучих мышей, однако, промежуточное звено между ними и человеком еще

не определено [6]. Он высоко контагиозен, основные пути передачи: контактный и воздушно-капельный. Вирусосодержащие аэрозоли, возникающие в результате кашля или чихания инфицированных людей, считаются главным источником инфекции, кроме того, скрытая передача может происходить от бессимптомных пациентов [7]. Инкубационный период для SARS-CoV-2 колеблется от 2 до 14 дней [8].

У пациента с COVID-19 обычно наблюдают лихорадку (98,6%), утомляемость (69,6%), сухой кашель (59,4%), миалгию (34,8%), одышку (31,2%), а также тошноту и диарею (10,1%) [9].

Согласно китайскому опыту, примерно 80% пациентов имеют легкое или умеренное течение заболевания, у 13,8% наблюдается тяжелая симптоматика, а у 6,1% – жизнеугрожающая дыхательная недостаточность, септический шок или полиорганная недостаточность [10]. Примечательно, что в Италии показатели были другими: 24,9% пациентов имели тяжелые симптомы и 5,0% – опасные для жизни состояния. Кроме того, показатели летальности в Италии были значительно выше, чем в Китае: 7,2% против 3,8% [11].

### Воздействие SARS-CoV-2 на почки и мочевыводящие пути

SARS-CoV-2 имеет специфическую трехмерную структуру белка, которая определяет его сильное сродство к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2). В этом случае клетки человека, экспрессирующие АПФ-2, могут выступать в качестве клеток-мишеней для SARS-CoV-2 [12].

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 (АПФ-2- положительные клетки в уротелии мочевого пузыря составили 2,4%) и почки (АПФ-2 положительные клетки в проксимальных извитых канальцах – 4%) могут быть подвержены высокому риску вирусной инвазии, что объясняет нередко возникающее острое повреждение почек при COVID-19 [13].

Кроме того, острая почечная недостаточность у пациентов с коронавирусной инфекцией может быть результатом повреждений вследствие синдрома «цитокинового шторма», или иммунно-опосредованным поражением почек [14]. Следует отметить, что по данным С. Fan и соавт., рецепторы АПФ-2 обнаружены также в тканях яичка и клетках Лейдига, что также может говорить о потенциальном риске их повреждения [15].

Острая почечная недостаточность (ОПН) при COVID-19 встречается в 5-15% случаев и ассоциирована с высокой смертностью. По данным группы исследователей под руководством Y. Cheng, из 710 пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, у 44% выявили протеинурию и гематурию, а у 26,7% гематурию отмечали уже при поступлении. Повышение уровней креатинина

и азотистых шлаков в сыворотке крови наблюдали у 15,5% и 14,1% больных, соответственно [16].

Это коррелирует с данными L. Zhen и соавт., проанализировавших данные около 200 пациентов с COVID-19, у 59% которых уже при госпитализации была протеинурия, у 44% – гематурия, у 14% – повышение азотистых шлаков и у 10% – креатинина. При этом, на этапе поступления данных за ОПН не было, она развивалась позже. При многофакторном регрессионном анализе авторы выяснили, что протеинурия, гематурия, рост уровня азотистых шлаков, а также D-димера, ассоциированы с повышенной летальностью. Кроме того, смертность у пациентов с развившейся ОПН была в 5,3 раза выше, чем у лиц без ее проявлений [17].

Стоит отметить, что о токсическом воздействии коронавируса на почки известно уже достаточно давно. В публикации К.Н. Chu и соавт. от 2005 г. описано возникновение ОПН в большой группе больных с SARS, вызванным коронавирусом. При развитии ОПН летальность составила более 90% [18].

Еще один важный аспект – лечение пациентов с почечными трансплантатами, а также готовящихся к трансплантации. Опубликованных данных по таким больным немного и, в основном, они представлены описаниями клинических случаев. То, что пациенты находятся на иммуносупрессивной терапии, переводит их в группу риска, однако, при этом, единая тактика ведения этой когорты не сформирована. Описаны схемы лечения, как с частичной отменой иммуносупрессивной терапии, так и без модификации стандартной схемы [19,20].

Несмотря на отсутствие каких-либо доказательств передачи COVID-19 с донорскими органами, этим нельзя пренебрегать, так как вирус примерно в 15% случаев обнаруживают в крови инфицированных пациентов [21,22].

Пациенты на программном гемодиализе – важная и непростая группа больных, характеризующаяся повышенным риском инфицирования. Однако Y. Xiao с соавт. отметили интересную особенность течения COVID-19 в наблюдаемой ими группе: заболевание протекало без типичной симптоматики – лихорадки, кашля и слабости, а диагноз был установлен на основании данных компьютерной томографии [23].

Важно учитывать особенности фармакологической терапии COVID-19 у подобных пациентов – в фармакодинамике многих препаратов почки играют значительную роль, поэтому дозировка и режим применения лекарственных препаратов должны тщательно подбираться. Кроме того, препараты могут быстрее выводиться при гемодиализе, что также необходимо учитывать.

#### **Онкоурологические аспекты и COVID-19**

Онкоурологическая помощь является важнейшей частью повседневной медицинской практики, а задержка проведения онкоурологических операций и медикаментозного лечения может оказывать отрицательное влия-

ние на выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями [24]. В связи с возникшей ограниченной доступностью аппаратов искусственной вентиляции легких, урологических и онкологических коек, которые вынужденно перепрофилируют в инфекционные, а также высокой востребованностью анестезиологов-реаниматологов в борьбе с COVID-19, возникла необходимость в планировании рисков и определении необходимости и очередности плановых операций.

V. Ficarra с коллегами разделили онкоурологические хирургические вмешательства в условиях пандемии на четыре категории:

1. Не подлежащие отсрочке – включают все процедуры, задержка которых может отрицательно повлиять на онкологические и функциональные результаты лечения;
2. Операции, которые можно условно отсрочить – например, с промежуточным и высоким риском рака предстательной железы;
3. Отложенные онкоурологические операции;
4. Смена тактики лечения на нехирургическую [25].

K.D. Stensland и соавт. высказали похожее мнение, но с рекомендацией отложить большинство радикальных простатэктомий или предложить этим пациентам лучевую терапию [26].

Большинство опубликованных рекомендаций говорят о необходимости строгого предоперационного скрининга на COVID-19 и наблюдения за пациентами многопрофильными группами в составе хирургов, онкологов, инфекционистов, пульмонологов и анестезиологов. Кроме того, онкологические пациенты с COVID-19 должны быть помещены в изолированные палаты [27-29].

#### **COVID-19 и рак предстательной железы**

По мере того как пандемия COVID-19 распространилась по всему миру, проявились половые различия в течении заболевания. Но почему у мужчин гораздо более вероятен тяжелый исход от COVID-19, чем у женщин? Высказаны предположения, что эстрогены могут обладать защитным действием против COVID-19 у женщин и/или влияние андрогенов ухудшает результаты COVID-19 у мужчин.

В регионе Венето (Италия) среди инфицированных COVID-19 было 44% мужчин и 56% женщин. При этом у мужчин, по сравнению с женщинами, развились более тяжелые осложнения, они чаще подлежали госпитализации (60% против 40%), чаще нуждались в интенсивной терапии (78% против 22%) и у них был хуже клинический исход: летальность 68% и 38%, соответственно. В то же время, итальянские исследователи обнаружили, что больные раком предстательной железы (РПЖ) в состоянии андрогенной депривации реже заражались COVID-19 и реже умирали от этого заболевания по сравнению с другими группами мужчин, включая других пациентов с РПЖ. Авторами изучены данные 9280 пациентов (4532 мужчин) из области Венето с лабораторно подтвержденной инфекцией

SARS-CoV-2. В пересчете на мужскую популяцию региона (2,4 млн. мужчин) показано, что COVID-19 чаще возникал у пациентов с онкологическими заболеваниями, по сравнению с не имеющими таковых ( $p < 0,0001$ ). Однако у больных РПЖ, находившихся на гормональной терапии, отмечен значительно более низкий риск развития инфекции SARS-CoV-2, по сравнению с пациентами, которые не получали ее (OR 4,05; 95% CI 1,55-10,59). Еще большие различия выявлены при сравнении больных РПЖ на фоне андрогенной депривации с пациентами, имеющими другие онкологические заболевания (OR 5,17; 95% CI 2,02-13,40). Более детальное исследование групп пациентов с РПЖ в изучаемом регионе показало, что только 4 из 5273 мужчин, получавших гормональную терапию, заразились SARS-CoV-2 и ни один из них не умер. С другой стороны, из 37161 больных РПЖ, не получавших андрогенно-депривационную терапию, у 114 развился COVID-19, а 18 – скончались [30].

Полученные данные свидетельствуют о том, что андрогены каким-то образом делают вирус более вирулентным, что усугубляет тяжесть заболевания у мужчин. Возможное объяснение связано с тем, что поступление в клетки вируса SARS-CoV-2 зависит от связывания белков вирусного шипа (S-белки) с АПФ-2 и от прайминга S-белков и гена *TMPRSS2*.

Интересно, что *TMPRSS2* – это андроген-регулируемый ген, функция которого нарушается при РПЖ, в том числе за счет частых генетических транслокаций с геном *ERG*. Имеются данные о связи этого гена с прогрессированием РПЖ. Препараты первого или второго поколения андрогенно-депривационной терапии приводят к снижению уровня *TMPRSS2*. Экспрессию *TMPRSS2* также наблюдают в непростатических тканях, например в легких. Ингибирование *TMPRSS2* может блокировать или уменьшить тяжесть инфекции COVID-19.

Авторы считают, что андрогенная депривация может снижать агрессивность COVID-19. Они идут еще дальше и предполагают мужчинам без РПЖ с высоким риском развития COVID-19 назначать антиандрогенную терапию для предотвращения инфекции, а мужчинам, которые уже заражены коронавирусом – для уменьшения тяжести симптомов. Учитывая, что эффекты антагонистов рецепторов андрогенов являются обратимыми, «их можно было бы использовать временно (например, 1 месяц) у пациентов, страдающих COVID-19, тем самым снижая риск побочных эффектов из-за длительного приема», заключают авторы [30].

Другая теория, объясняющая различия в тяжести течения COVID-19 у мужчин и женщин, заключается в возможной роли эстрогенов.

S. Nachman и соавт. изучают использование трансдермального эстрогенового пластыря у пациентов с COVID-19 в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Авторы проводят тестирование на SARS-CoV-2 всех пациентов, но начинают лечение эстрогенами сразу, не дожидаясь результата теста. Цель исследова-

ния – оценить, может ли трансдермальный пластырь, нанесенный на кожу в течение 7 дней, уменьшить частоту интубации у мужчин и женщин, инфицированных COVID-19, по сравнению со стандартным лечением. Препарат представляет собой одноразовый трансдермальный эстрадиоловый пластырь, назначаемый женщинам в постменопаузе. Его используют в той же безопасной дозе. После удаления пластыря пациента будут наблюдать в течение следующих 45 дней для оценки уменьшения тяжести симптомов, и если да, то у каких пациентов [31].

#### **Мочевой пузырь, моча, эякулят**

Несмотря на достаточно большое количество рецепторов АПФ-2 в уретели, о механизмах воздействия SARS-CoV-2 на мочевой пузырь пока неизвестно.

Важной находкой оказалось выделение вируса с мочой – на сегодняшний день имеются 2 основных предположения: это попадание вируса с кровью в мочу при повреждении почечных канальцев вследствие цитокинового шторма; вирус выделяется в мочу непосредственно из уретели в связи с высоким числом рецепторов АПФ-2 в проксимальных извитых канальцах почек [32].

По данным L. Peng и соавт. РНК SARS-CoV-2 присутствовала во всех типах исследованных образцов (соскобы из верхних дыхательных путей, кровь, моча, анальный соскоб), хотя не все типы образцов были положительными одновременно. Наличие вирусной РНК не обязательно ассоциировалось с клиническими симптомами, например, наличие вирусной РНК в моче не обязательно предсказывало симптомы со стороны мочевыводящих путей. Тестирование различных типов образцов может быть полезно для мониторинга изменений и прогрессирования заболевания, а также для установления прогноза [33].

Ранее группа авторов под руководством W.J. Guan также определила наличие коронавируса в слюне, желудочно-кишечном тракте, кале и моче [34].

Исследователи из Медицинского университета Гуанчжоу (Китай), сообщили, что они выделили SARS-CoV-2 из мочи пациента с COVID-19. В более ранних сообщениях об идентификации SARS-CoV-2 в различных жидкостях организма показывали лишь факт выявления РНК коронавируса с помощью ПЦР-тестирования. Однако в этой работе исследователи проверили и подтвердили, что выделенный ими коронавирус был все еще способен заражать клетки. «Следует принять соответствующие меры предосторожности, чтобы избежать передачу инфекции с мочой» – указывают авторы [35].

В другом, более крупном исследовании проверили 72 образца мочи больных COVID-19 на коронавирус и обнаружили, что ни один тест не дал положительного результата. Таким образом, одного сообщения о случаях заражения клеток вирусом из мочи недостаточно, чтобы изменить клиническую практику, даже для COVID-19, особенно учитывая противоречивые данные более крупного исследования [36]. ■

Вирус SARS-CoV-2 может присутствовать в эякуляте пациентов с COVID-19, как выздоравливающих, так и страдающих острым заболеванием, свидетельствуют результаты небольшого исследования, опубликованного в JAMA в мае 2020 г. В исследование было включено 38 мужчин старше 15 лет, с подтвержденным инфицированием COVID-19. Все они после подписания информированного согласия сдали образцы спермы на исследование. Из них 23 (60,5%) пациента находились в стадии выздоровления, а 15 (39,5%) – в острой фазе болезни. В результате у 6 (15,8%) пациентов тест на SARS-CoV-2 в сперме оказался положительным, включая 4 (26,7%) из 15 больных в остром периоде и, что особенно примечательно, у 2 (8,7%) из 23 выздоровевших. Авторы считают, что вирус SARS-CoV-2 может присутствовать в сперме пациентов с COVID-19 и может быть обнаружен в сперме выздоравливающих пациентов. Корона-вирус способен обсеменить мужской репродуктивный тракт, особенно при наличии системного местного воспаления. Даже если вирус не может размножиться в мужской репродуктивной системе, он способен сохраняться в ней определенное время [37].

До сих пор в сперме человека обнаруживали 27 вирусов, ассоциированных с вiremией. Но присутствие вирусов в сперме может оказаться более распространенным явлением, чем принято считать в настоящее время, а традиционные вирусы, не передающиеся половым путем, могут присутствовать в выделениях из гениталий. Если в будущих исследованиях будет доказано, что SARS-CoV-2 передается половым путем, то предохранение могло бы стать важной частью профилактики рас-

пространения инфекции. В связи с этим также возникают вопросы контроля развития плода [38,39].

Однако, анализируя данные исследования необходимо учитывать, что авторы проверили только наличие вирусных компонентов (РНК) и что полученные результаты не подтверждают их инфекционной опасности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические проявления COVID-19 преимущественно представлены симптомами поражения дыхательной системы, но урогенитальным проявлениям и/или осложнениям следует уделять особое внимание – это имеет, в том числе, доказанное прогностическое значение и помогает правильно оценить тяжесть больного. Пациенты с хронической болезнью почек подвергаются повышенному риску тяжелой инфекции, а ОПН ассоциируется с высокой смертностью.

Таким образом, мониторинг функции почек у пациентов с тяжелой формой COVID-19 имеет большое значение, а экстренные меры для защиты функции почек и купирования цитокинового шторма у пациентов, находящихся в критическом состоянии, может иметь решающее значение для улучшения состояния. Обнаружение РНК вируса в моче и сперме требует дальнейшего изучения – пока оно доказательно не подтверждает путь передачи COVID-19 через эти жидкости, однако может иметь большое значение для определения прогноза течения как острой фазы заболевания, так и функции почек и фертильности у реконвалесцентов. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020;91: 264–6. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51 [Internet]. 11 March 2020. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10). Accessed March 2020
- Iacobucci G. Covid-19: all non-urgent elective surgery is suspended for at least three months in England. *BMJ* 2020;368:m1106. doi: 10.1136/bmj.m1106.
- Naspro R, Da Pozzo LF. Urology in the time of corona. *Nat Rev Urol* 2020 [Epub ahead of print]. doi: 10.1038/s41585-020-0312-1.
- Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(5):327–47. doi: 10.1038/nrd.2015.37
- He F, Deng Y, Li W. Coronavirus Disease 2019: what we know? *J Med Virol* 2020 [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/jmv.25766
- Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun* 2020; 102434 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102434.
- Zumla A, Niederman MS. The explosive epidemic outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the persistent threat of respiratory tract infectious diseases to global health security. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26(3):193–6. doi: 10.1097/MCP.0000000000000676.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Kupferschmidt K, Cohen J. China's COVID-19 strategy work elsewhere? *Science* 2020;367(6482): 1061–2. doi: 10.1126/science.367.6482.1061.
- Livingston E, Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA* 2020 Mar 17. doi: 10.1001/jama.2020.4344
- 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):727–32. doi: 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. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0
- Yang XH, Sun RH, Chen DC. [Diagnosis and treatment of COVID-19: acute kidney injury cannot be ignored] [Article in Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2020;100(16):1205–1208. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200229-00520. Chinese
- Fan C, Li K, Ding Ya, Lu WL, Wang J. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection. *MedRxiv* 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *Kidney*



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Int* 2020;97(5):829-838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
17. Zhen L, Ming W, Jiwei Ya, Jie G, Xiang L, Siji S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients (3/19/2020). *MedRxiv* 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>
18. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int* 2005;67(2):698 – 705. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x
19. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant* 2020; doi: 10.1111/ajt.15869.
20. Wang J, Li X, Cao G, Wu X, Wang Z, Yan T. COVID-19 in a Kidney Transplant Patient. *Eur Urol* 2020 pii: S0302-2838(20)30211-6. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.036
21. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. *Nephron* 2020 [Epub ahead of print]. doi: 10.1159/000507305.
22. Kumar D, Manuel O, Natori Y, Egawa H, Grossi P, Han SH, et al. COVID-19: a global trans-plant perspective on successfully navigating a pandemic. *Am J Transplant* 2020 [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/ajt.15876.
23. Xiao Y, Qian K, Luo Y, Chen S, Lu M, Wang G, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Renal Failure Patients: A Potential Covert Source of Infection. *Eur Urol* 2020 Apr 9. pii: S0302-2838(20)30200-1. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.02
24. Stensland KD, Morgan TM, Moinzadeh A, Lee CT, Briganti A, Catto JWF, et al. Considerations in the triage of urologic surgeries during the COVID-19 pandemic. *Eur Urol* 2020 Apr 9. pii: S0302-2838(20)30202-5. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.027
25. Ficarra V, Novara G, Abrate A, Bartoletti R, Crestani A, De Nunzio C, et al. Urology practice during COVID-19 pandemic. *Minerva Urol Nefrol* 2020 Mar 23. doi: 10.23736/S0393-2249.20.03846-1
26. Stensland KD, Morgan TM, Moinzadeh A, Lee CT, Briganti A, Catto JWF, et al. Considerations in the triage of urologic surgeries during the COVID-19 pandemic. *Eur Urol* 2020. pii: S0302-2838(20)30202-5. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.027.
27. Luo Y, Zhong M. Standardized diagnosis and treatment of colorectal cancer during the outbreak of novel coronavirus pneumonia in Renji hospital. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2020; Feb 22;23(3):E003. doi: 10.3760/cma.j.cn441530-20200217-00057
28. Wu F, Song Y, Zeng HY, Ye F, Chen B, Rong WQ, et al. Discussion on diagnosis and treatment of hepatobiliary malignancies during the outbreak of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2020 Mar 23;42(3):187-191. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20200227-00137
29. Liu BL, Ma F, Wang JN, Fan Y, Mo HN, Xu BH. [Health management of breast cancer patients outside the hospital during the outbreak of 2019 novel coronavirus disease]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2020;42(4):288-291. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20200221-00110.
30. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Ruge M, Zorzi M, Catapano CV, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n=4532). *Ann Oncol* 2020, pii: S0923-7534(20)39797-0. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.479.
31. Androgens May Explain Male Vulnerability to COVID-19. *Medscape* May 07. 2020 URL: [https://www.medscape.com/viewarticle/930128#vp\\_2](https://www.medscape.com/viewarticle/930128#vp_2)
32. Wu ZS, Zhang ZQ, Wu S. Focus on the Crosstalk Between COVID-19 and Urogenital Systems. *J Urol* 2020 Apr 3. doi: 10.1097/JU.0000000000001068.
33. Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, Chen D, Lei Z, et al. SARS-CoV-2 Can Be Detected in Urine, Blood, Anal Swabs, and Oropharyngeal Swabs Specimens. *J Med Virol* 2020 Apr 24. doi: 10.1002/jmv.25936.
34. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
35. Sun J, Zhu A, Li H, Zheng K, Zhuang Z, Chen Z, et al. Isolation of Infectious SARS-CoV-2 from Urine of a COVID-19 Patient. *Emerg Microbes Infect* 2020; 28:1-8. doi: 10.1080/22221751.2020.1760144.
36. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* Mar 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786
37. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open* 2020; 3(5):e208292. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8292
38. Mead PS, Duggal NK, Hook SA, Delorey M, Fischer M, Olzenak McGuire D, et al. Zika virus shedding in semen of symptomatic infected men. *N Engl J Med* 2018;378(15):1377-1385. doi:10.1056/NEJMoa1711038
39. Feldmann H. Virus in semen and the risk of sexual transmission. *N Engl J Med* 2018;378(15):1440-1441. doi:10.1056/NEJMe1803212

**Сведения об авторах:**

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; [uoinfo@yandex.ru](mailto:uoinfo@yandex.ru), AuthorID 622663

Sivkov A.V. – PhD, deputy director on scientific work 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; [uoinfo@yandex.ru](mailto:uoinfo@yandex.ru), ORCID 0000-0001-8852-6485

Корякин А.В. – к.м.н., научный сотрудник отдела онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; [vatatava@yandex.ru](mailto:vatatava@yandex.ru), AuthorID 636115

Koryakin A.V. – researcher of the oncological department 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; [vatatava@yandex.ru](mailto:vatatava@yandex.ru), ORCID 0000-0001-6595-8234

Синягин А.А. – врач-уролог отделения онкологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Sinyagin A.A. – urologist of the oncological department 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

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; [sekr.urology@gmail.com](mailto:sekr.urology@gmail.com), AuthorID 683661

Apolikhin O.I. – Dr. Sc., professor, cor.-member of RAS, director 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; [sekr.urology@gmail.com](mailto:sekr.urology@gmail.com), ORCID 0000-0003-0206-043X

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [contact@nmicr.ru](mailto:contact@nmicr.ru), AuthorID 96775

Kaprin A.D. – Dr. Sc., professor, academican of RAS, general director of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, [contact@nmicr.ru](mailto:contact@nmicr.ru), ORCID 0000-0001-8784-8415.

**Вклад авторов:**

Сивков А.В. – редактирование текста статьи, 35%.

Корякин А.В. – написание текста статьи, 25%.

Синягин А.А. – поиск и анализ публикаций в базах данных, 20%.

Аполихин О.И. – общее руководство, 10%.

Каприн А.Д. – разработка целей и задач написания литературного обзора, 10%.

**Authors' contributions:**

Sivkov A.V. – editing the text of the article, 35%.

Koryakin A.V. – writing the text of the article, 25%.

Sinyagin A.A. – search and analysis of publications in databases, 20%.

Apolikhin O.I. – general management, 10%.

Kaprin A.D. – development of the goals and objectives of writing a literary review, 10%.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 03.05.20

**Received:** 03.05.20

**Принята к публикации:** 03.06.20

**Accepted for publication:** 03.06.20

# Перспективы лечения больных урогинекологического профиля в условиях пандемии COVID-19 и последующего снятия ограничительных мер (клиническая лекция)

**М.Ю. Гвоздев<sup>1</sup>, В.А. Шадеркина<sup>2</sup>, И.А. Шадеркин<sup>3</sup>, М.Д. Джураева<sup>1</sup>, О.А. Арефьева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Кафедра урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, ул. Десятская, д.20, стр.1, г. Москва, Россия

<sup>2</sup>Урологический информационный портал UroWeb.ru, 111020, ул. Боровая 18, стр.1, оф. 304, Москва, Россия

<sup>3</sup>Институт цифровой медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Россия, 119146, Большая Пироговская ул., 19, стр. 1, Москва, Россия

**Ответственный за контакт с редакцией:** Шадеркина Виктория Анатольевна, [viktoriashade@uroweb.ru](mailto:viktoriashade@uroweb.ru)

**Введение.** Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 заставила мировую медицину полностью изменить стратегию оказания помощи целому ряду пациентов. В данной публикации рассматриваются вопросы оказания специализированной помощи урогинекологическим больным в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, а также перспективы восстановления планового хирургического лечения после снятия карантинных мер.

**Материалы и методы.** Пандемия COVID-19 привело к существенному ограничению доступности амбулаторной и стационарной медицинской помощи, что явилось хорошим стимулом для более активного использования дистанционных методов ведения и мониторинга больных, в том числе с использованием телемедицинских технологий. Авторы рассмотрели доступные публикации в Pubmed и проанализировали опыт оказания урогинекологической помощи в условиях COVID-19.

**Результаты.** Послеоперационные онлайн-консультации в подавляющем большинстве случаев хорошо воспринимаются пациентками и оправдывают их ожидания. Лечение неосложненной острой и рецидивирующей мочевого инфекции возможно без визита в стационар. Большинство плановых хирургических вмешательств не требуют выполнения в короткие сроки и вполне могут быть отложены на несколько месяцев. Пациенткам, претендующим на интрадетрузорное введение ботулинического токсина типа А или электростимуляцию большеберцового нерва, может быть предложено медикаментозное лечение. Во всех случаях необходима оценка существующих рисков развития побочных эффектов и рисков инфицирования новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

**Выводы.** В условиях изменившегося под влиянием COVID-19 мира, необходима тщательная оценка рисков для урогинекологических пациенток – при проведении очной консультации, при планировании хирургического лечения, в том числе экстренных вмешательств. Недопустимо игнорирование интересов пациенток урогинекологического профиля под предлогом борьбы с эпидемией.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, пандемия, урогинекологические заболевания.

**Для цитирования:** Гвоздев М.Ю., Шадеркина В.А., Шадеркин И.А., Джураева М.Д., Арефьева О.А. Перспективы лечения больных урогинекологического профиля в условиях пандемии COVID-19 и последующего снятия ограничительных мер (клиническая лекция). Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):24-32

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-24-32

## Prospects for the treatment of patients with a urogynecological profile in conditions of the COVID-19 pandemic and subsequent lifting of restrictive measures (Clinical lecture)

**M.Yu. Gvozdev<sup>1</sup>, V.A. Shaderkina<sup>2</sup>, I.A. Shaderkin<sup>3</sup>, M.D. Dzshuraeva<sup>1</sup>, O.A. Arefyeva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Urology A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 20 Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russia

<sup>2</sup>The urological information portal UroWeb.ru, 304, 18 st. Borovaya, Moscow, 111020, Russia

<sup>3</sup>Institute of Digital Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. 19, Bolshaya Pirogovskaya st., Moscow, 119146, Russia

**Contacts:** Shaderkina Victoria Anatolyevna, [viktoriashade@uroweb.ru](mailto:viktoriashade@uroweb.ru)

**Introduction.** The new coronavirus pandemic (COVID-19) has made the world medicine to completely change the strategy of care for a number of patients. This publication discusses the issues of providing specialized care to urogynecological patients in the situation of the new coronavirus pandemic, as well as the prospects for the planned surgical treatment restoration after the quarantine is lifted.

**Materials and methods.** The COVID-19 pandemic led to a significant limitation of the outpatient and inpatient care availability, which was a good incentive for more active use of remote methods for managing and monitoring patients, including the telemedicine technologies. The authors reviewed available publications at Pubmed and analyzed the experience of providing urogynecological care during COVID-19 pandemic.

**Results.** The vast majority of postoperative online consultations are well received by patients and live up to their expectations. Treatment of uncomplicated acute and recurrent urinary infections is possible without a visit to a hospital. Most planned surgical procedures do not require completion in a short period of time and may well be delayed for several months. To patients applying for the intradetrusor botulinum toxin type A administration or tibial nerve electrical stimulation, a drug therapy might be offered. In all cases, an assessment of the existing side effects risks and the risks of infecting with a new coronavirus infection COVID-19 is necessary.

**Conclusions.** In the conditions of the world changed under the influence of COVID-19 pandemic, a thorough risk assessment is necessary for urogynecological patients – during face-to-face consultations, when planning surgical treatment, including emergency procedures. It is unacceptable to ignore the interests of urogynecological patients under the pretext of fight against the epidemic.

**Key words:** coronavirus infection, pandemia, urogynecological diseases.

**For citation:** Gvozdev M.Yu., Shaderkina V.A., Shaderkin I.A., Dzshuraeva M.D., Arefyeva O.A. Prospects for the treatment of patients with a urogynecological profile in conditions of the COVID-19 pandemic and subsequent lifting of restrictive measures (clinical lecture). Experimental and clinical urology 2020;(2):24-32

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) заставила мировую медицину полностью изменить стратегию оказания помощи целому ряду пациентов. Естественно, что основным приоритетом является лечение больных с клиническими проявлениями коронавирусной инфекции. Ряд рекомендаций и приказов, направленных на приостановление оказания плановой медицинской помощи, оказывает негативное влияние на качество жизни большинства пациентов. Не будем говорить о серьезном положении онкологических больных, в первую очередь оказавшихся заложниками ситуации. Большинство пациенток урогинекологического профиля обращаются за помощью для улучшения качества жизни, что на сегодняшний день вовсе не является приоритетом. Можно ли допустить сценарий, по которому накопившиеся за период самоизоляции больные с онкоурологической патологией, мочекаменной болезнью, мочевой инфекцией, а также с другими заболеваниями, требующими скорейшего, и в том числе хирургического лечения, увеличат сроки госпитализации пациенток урогинекологического профиля? Значит ли это, что функциональные состояния в урологии уходят на второй план? Наша задача, как специалистов в этой области, сохранить качество оказываемой помощи, а также доказать необходимость дальнейшего развития урогинекологии, несмотря на складывающуюся в отечественном здравоохранении ситуацию.

В данной клинической лекции мы хотели бы осветить ряд вопросов, касающихся оказания специализированной помощи урогинекологическим больным в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, а также перспективы восстановления планового хирургического лечения после снятия карантинных мер.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пандемия COVID-19 привело к существенному ограничению доступности амбулаторной и стационарной медицинской помощи, что явилось хорошим стимулом для более активного использования дистанционных методов ведения и мониторинга больных, в том числе с использованием телемедицинских технологий. Авторы рассмотрели доступные публикации в Pubmed и проанализировали опыт оказания урогинекологической помощи в условиях COVID-19.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### *Организация урогинекологической помощи в условиях COVID-19*

Перепрофилирование системы здравоохранения в условиях массового поступления инфекционных больных различной степени тяжести полностью изменила методы обследования и лечения других групп пациентов в том числе и пациенток урогинекологического профиля. В первую очередь это привело к существенному ограничению доступности амбулаторной и стационарной медицинской помощи.

Поскольку в настоящее время отсутствуют действительно эффективные методы лечения и вакцинации, то основное внимание уделяется профилактике заражения. К доказанным мерам относятся социальное дистанцирование, а также ряд карантинных мероприятий. В опубликованных рекомендациях по профилактике распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в медицинских учреждениях предлагается существенное сокращение или полный запрет на проведение амбулаторных консультаций. С одной стороны, это явилось хорошим стимулом для более активного использования дистанционных методов ведения и мониторинга больных, в том числе с использованием телемедицинских технологий. С другой стороны, отсутствие необходимой законодательной базы, касающейся в том числе оплаты труда, а также целый ряд ограничений существенно затрудняют внедрение данного вида помощи, несмотря на очевидные преимущества. Медицинская онлайн-консультация дает возможность с помощью современных коммуникационных технологий осуществлять прямой контакт пациента с врачом и получить доступ к медицинскому обслуживанию. Во многих странах были пересмотрены правила, позволяющие медицинским учреждениям использовать онлайн-консультации и получать соответствующую оплату [1]. Например, Центры услуг Medicare и Medicaid в США расширили доступ к услугам онлайн-консультаций и возмещение расходов за них, предоставив возможность медицинским учреждениям, занимающимся женской тазовой и реконструктивной хирургией, предоставлять пациентам непрерывную помощь, которая была бы невозможна ввиду пандемии COVID19. К сожалению, в Российской Федерации после принятия Закона о телемедицине ее применение в практической медицине усугубилось рядом ограничений – к примеру, для дистанционного консультирования необходимо лицензированное помещение, причем по той специальности, по которой планируется консультирование пациентов, запрещено ставить диагноз и назначать лечение. Не решен вопрос идентификации и аутоидентификации. Применение телемедицинских технологий ограничено отсутствием тарифов ОМС, что существенно затрудняет оплату за дистанционные консультации. Врачи вынуждены консультировать своих пациентов по незащищенным каналам связи – WhatsUpp, Telegram, Skype.

В урогинекологии онлайн-консультация может иметь ряд ограничений, тем не менее необходимо дать возможность каждой больной начать или продолжить лечение с использованием удаленного доступа к услугам медицинской организации [2]. Однако не стоит забывать о том, что пациентки с урогинекологической патологией различаются по возрасту, социально-экономическому статусу, медицинской и компьютерной грамотности, а технологические устройства и доступ в интернет доступны не повсеместно. Тем не менее, существует статистика, что пациентки, живущие в сельской местности, принимали более активное участие в онлайн-консультациях. Однако следует учитывать ограниченный доступ в Интернет и технические возможности пожилых пациентов [3]. ■

Нам хотелось бы привлечь внимание коллег к новым формам работы с пациентками урогинекологического профиля. Естественно, существуют различия между больными в разных странах и географических регионах. К сожалению, к настоящему времени отсутствуют четкие рекомендации в отношении предоставления дистанционной помощи данной группе пациентов. Проведенный обзор литературы [4-12] позволил выделить основные положения по предоставлению онлайн-консультаций по различным урогинекологическим заболеваниям и оценки удовлетворенности больных. Можно выделить следующие общие принципы онлайн-консультаций пациенток урогинекологического профиля:

- пациентки, которым не требуется физикальное обследование, являются идеальными кандидатами для онлайн-консультации;
- первичные пациентки также относятся положительно к онлайн-консультациям, несмотря на невозможность первичного осмотра [7]. Возможно проведение анкетирования, заполнения опросников, уточнение жалоб;
- пациентки, которым операция была отменена из-за новой коронавирусной инфекции COVID-19, могут при помощи онлайн-консультации обсудить альтернативные методы лечения. Ранее запланированные предоперационные консультации могут быть проведены в онлайн-режиме, поскольку пациентки в конечном счете смогут быть прооперированы после снятия карантинных мер [13].

Существует множество англоязычных веб-сайтов, которые можно использовать в качестве примера для подготовки врачей к онлайн-консультациям пациенток. Вот некоторые примеры:

1. International Urogynecological Association (IUGA) Patient Leaflets, <https://www.yourpelvicfloor.org/leaflets/> [14];
2. American Urogynecologic Society, (AUGS) Voices for Pelvic Floor Disorders, <https://www.voicesforpfd.org/resources/fact-sheets-and-downloads/> [15];
3. National Association for Continence, <https://www.nafc.org/learning-library> [16].

#### *Лечение пациенток с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей*

Лечение пациенток с рецидивирующей инфекцией с использованием методов телемедицины, должно полностью соответствовать федеральным клиническим рекомендациям, также рекомендациям различных международных научных обществ [17]. При назначении или изменении ранее назначенной терапии следует руководствоваться следующими положениями:

- эмпирическая терапия антибиотиками эффективна и снижает затраты, однако может привести к большему количеству назначений и, следовательно, может отрицательно влиять на устойчивость к антибиотикам [5,6,8,18-22];
- дизурия, учащенное мочеиспускание, urgency, а также выраженная гематурия при отсутствии вагинальных симптомов в значительной степени свиде-

тельствуют о наличии инфекции мочевых путей (ИМП) [23,24];

- результаты посевов мочи, выполненные в течение предшествующего года актуальны, поэтому могут быть использованы при назначении эмпирической терапии даже у пациенток с нейрогенным мочевым пузырем [25-28];

- такие факторы как возраст (старше 65 лет), иммуносупрессия, сахарный диабет, использование катетера, эпизоды ИМП в течение года, а также недавнее применение антибиотиков должны оцениваться во время онлайн-консультации, так как эти факторы предсказывают устойчивость к антибиотикам первой линии [29-33]. Лихорадка и сахарный диабет являются факторами риска развития более тяжелых инфекций или бактериальных заболеваний и могут влиять на принятие решения о лечении в зависимости от ситуации [34]. Врачи должны помнить, что лихорадка и различные нетипичные симптомы могут также указывать на наличие инфекции COVID-19;

- рекомендован прием антибактериальных препаратов курсом продолжительностью от 3 до 7 дней, а не однократно (за исключением фосфомицина, который является эффективным при однократном приеме) [35-37];

- терапия антибактериальными препаратами из группы фторхинолонов может применяться в качестве резервной для пациенток с высоким риском, когда антибиотикорезистентность к альтернативным препаратам превышает 20%, или когда у пациента снижена функция почек [38-45];

- осложненное течение ИМП при нынешнем эмпирическом лечении пандемических заболеваний с использованием более широкого спектра системного курса фторхинолонов приводит к уменьшению необходимости госпитализаций и перехода на прием парентеральных антибиотиков в случае возникновения серьезных симптомов или отсутствия реакции на пероральные антибиотики [46-49];

- пожилым пациенткам, а также при наличии сахарного диабета следует назначать антибиотики более широкого спектра, например цефалоспорины, в течение более продолжительного периода времени (7 дней в сравнении с однократной дозой и в сравнении с трехдневным курсом) [50-56];

- другие методики, позволяющие избежать применения антибиотиков, могут включать увеличение количества выпиваемой жидкости, использование препаратов клюквы;

- в качестве альтернативы лабораторной диагностике возможно использование различных безрецептурных препаратов для измерения уровня pH мочи, лейкоцитурии [57]. Также возможно и использование удаленных лабораторных помещений для минимизации воздействия в условиях больницы (ЕС). Методики, позволяющие избежать ИМП, которые не требуют очных консультаций, заключаются в назначении влагалищных форм эстрогена или использование D-маннозы по 1000 мг два раза в день (ЕС) [58];

- Пациенткам с рецидивирующими ИМП может быть предложено лечение на основании результатов предшествующих посевов мочи. Кроме того, рекомендуется конт-

роль посева мочи при каждом эпизоде рецидива, но это может быть невозможно во время пандемии COVID-19, когда возможный риск заражения превышает необходимость в посеве мочи [59].

#### *Лечение пациенток, использующих влагалищные пессарии*

Эта особая категория пациенток, как правило, пожилого или старческого возраста, с обширным спектром сопутствующей терапевтической патологии, находящиеся в группе риска по заболеванию новой коронавирусной инфекции COVID-19. В условиях введенных противоэпидемических мероприятий необходимо существенно ограничить визиты данной категории больных в медицинские организации. Специалист, оказывающий консультации, должен уметь оценить возможные риски при постоянном использовании маточного кольца или пессария (без интервальной дезинфекционной обработки или осмотра). В доступной литературе мы смогли найти следующие рекомендации:

- пациентки могут безопасно продлить временной интервал между проведением дезинфекционной обработки до 6 месяцев (а в некоторых случаях – до 24 месяцев) с минимальным риском нежелательных явлений [60-66];
- пациенток, способных к удалению и повторной установке маточного кольца, следует обучить самостоятельной дезинфекционной обработке [67-72];
- возможно эмпирическое назначение интравагинального введения эстрогенсодержащих препаратов с целью минимизирования побочных эффектов для пациенток, ранее не получавших подобного лечения [73-77];
- пациенткам, у которых имеются обильные выделения из влагалища, или при возникновении кровотечения целесообразно рекомендовать удаление пессария в домашних условиях с последующим наблюдением до тех пор, пока пациенты не смогут безопасно обследоваться в стационаре.

#### *Лечение пациенток с недержанием мочи*

Проблема недержания мочи, будь это ургентная или стрессовая форма в нынешних условиях, когда большинство специалистов мобилизовано на борьбу с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), не принято обсуждать. Значит ли это что данная категория больных обречена на дальнейшие страдания? Условия самоизоляции, вынужденное длительное нахождение в одном помещении с другими людьми могут привести к еще большему нарушению качества жизни больных с недержанием мочи. Наша общая задача не дать им почувствовать себя брошенными, забытыми людьми, помощь которым отложена на неопределенное время. Анализ литературы, сфокусированный на последних исследованиях различных форм недержания мочи женщин, позволил сформулировать следующие рекомендации для этой группы больных [78-84]:

- поведенческая терапия (тренировка мочевого пузыря, физиотерапия тазового дна, упражнения кегеля, снижение массы тела, йога практика) продемонстрировала значительное улучшение и/или полное разрешение симп-

томов недержания мочи стрессовой формы и гиперактивного мочевого пузыря [85];

- учитывая, что недержанием мочи страдают женщины среднего возраста, именно в этой группе пациенток возможно применение телемедицинских технологий – например, консультации по тренировкам мочевого пузыря, по средствам гигиены, рекомендации по питанию и т.д.;

- молодым пациенткам можно рекомендовать широко использовать приложения для смартфонов с целью обучения и контроля правильности выполнения упражнений кегеля [83]. Бесплатное приложение kegel trainer или платное kegel trainer pro® были высоко оценены в недавнем обзоре литературы [83];

- пациентки могут применять поведенческую терапию, не выходя из дома.

- возможно использование абсорбирующего белья или специальных пессариев [79,84].

Пациентки, получающие лечение ургентной формы недержания мочи третьей линии (интрадетрузорное введение ботулинического токсина типа А или чрескожная стимуляция большеберцового нерва), на время соблюдения карантина могут вернуться к поведенческой терапии и медикаментозному лечению (антихолинергические или селективные агонисты  $\beta_3$ -адренорецепторов) до тех пор, пока не смогут обратиться в дневной стационар.

Необходимо принимать во внимание баланс риска инфицирования COVID-19 с риском развития деменции от применения антихолинергических препаратов [80]. Маловероятно, что краткосрочное использование приведет к долгосрочным эффектам деменции.

Немаловажной является оценка риска развития гипертонии на фоне применения селективных агонистов  $\beta_3$ -адренорецепторов. В двух системных обзорах не было выявлено различий в риске развития гипертонии между мирабегроном и плацебо [81,82].

#### *Лечение при пролапсе тазовых органов*

Пролапс тазовых органов – одно из урогинекологических заболеваний, диагностика и лечение которого невозможна без проведения физикального осмотра. Тем не менее, это не повод оставить этих больных без ответов на их вопросы, а также информирования о потенциальных вариантах лечения и методах предотвращения прогрессирования процесса. Существующие рекомендации Американского общества урогинекологов (AUGS), а также рекомендации Американской коллегии акушеров-гинекологов (ACOG) по лечению пролапса тазовых органов были адаптированы для онлайн-консультаций в период пандемии [86–89]. По аналогии с предыдущей патологией анализ литературы позволил выработать следующие принципы лечения данной категории больных:

- только у 10–20% женщин возникнет увеличение стадии пролапса в течение 2-х лет, поэтому большинство пациентов могут быть уверены, что экстренное оперативное лечение им не показано и возможно использование пессария [89-91]; ■

• снижение веса, уменьшение физической активности, усиливающей воздействие на тазовое дно, отказ от курения и предотвращение запоров – меры, позволяющие замедлить прогрессирующее пролапс и облегчить симптомы [92];

• тренировка мышц тазового дна и упражнения также могут замедлить развитие пролапса у некоторых пациенток [92,93];

• для укрепления мышц тазового дна врачи могут предложить интерактивные инструкции ([https://www.yourpelvicfloor.org/media/Pelvic\\_Floor\\_Exercises\\_RV2-1.pdf](https://www.yourpelvicfloor.org/media/Pelvic_Floor_Exercises_RV2-1.pdf)) [14] ([https://www.voicesforpfd.org/assets/2/6/Bladder\\_Training.pdf](https://www.voicesforpfd.org/assets/2/6/Bladder_Training.pdf)) [15]. Можно использовать различные индивидуальные устройства биологической обратной связи, приложения для смартфонов, вагинальные конусы;

• в некоторых случаях можно рекомендовать пациенткам использовать большой влажный тампон, который может помочь облегчить симптомы в случаях пролапса, вызывающего неполное опорожнение мочевого пузыря.

#### **Лечение пациенток с экстренными урогинекологическими ситуациями**

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 представляет собой проблему как для пациентов, так и для специалистов, т.к. меры предосторожности ограничивают возможность очной консультации, необходимой для назначения соответствующего лечения, требующего более тщательной оценки, углубленного, в том числе и лабораторного обследования. Если врач рассматривает необходимость посещения клиники больным, он должен взвесить риски возможной вирусной контаминации COVID-19 с учетом текущей эпидемической ситуации в конкретном регионе, характер жалоб больной, а также возраст и сопутствующие заболевания, т.к. пожилой возраст, диабет и иммуносупрессия увеличивают риск заболеваемости и смертности, связанных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [94]. Поскольку не существует руководств по посещению клиники во время пандемии больными урогинекологического про-

филя, на основании изученных литературных источников был составлен примерный список причин, по которым может потребоваться личное посещение медицинской организации (табл. 1). Специалисты также должны рассмотреть возможность посещения клиники, если существует реальная вероятность, что физическое обследование или осмотр в гинекологическом кресле могут изменить курс лечения при экстренных жалобах. Следует также учитывать, что течение пандемии COVID-19 со временем изменится, что может повлиять на эти рекомендации.

#### **Лечение пациенток с задержкой мочеиспускания**

Одной из экстренных ситуаций является острая задержка мочеиспускания. Данное состояние оказывает крайне негативное воздействие на пациенток. Возрастающее количество COVID-19 инфицированных больных, отсутствие возможности получения специализированной помощи способствуют формированию повышенного уровня тревожности. В этой связи особое значение приобретает выработка алгоритма лечения задержки мочеиспускания у женщин. В настоящее время необходимо принимать во внимания следующие положения при назначении лечения:

1. Хроническая задержка мочи ( $V > 300$  мл в течение  $> 6$  месяцев) рассматривается как фактор риска повреждения верхних мочевых путей. Следует использовать различные лучевые методы визуализации в сочетании с лабораторной диагностикой на фоне катетеризации [95].

2. Факторы, свидетельствующие, что у пациентки низкий риск задержки мочеиспускания после операции (после операции на органах таза), включают:

- мочеиспускание  $> 200$  мл после ретроградного наполнения 300 мл;
- мочеиспускание  $> 50\%$  после ретроградного наполнения мочевого пузыря;
- пациентки, которые субъективно ощущают, что поток мочеиспускания после операции составляет не менее 50% от силы потока до оперативного вмешательства [96-98].

3. Местная анестезия не влияет на риск послеопера-

**Таблица 1. Потенциальные причины неотложного посещения стационара урогинекологических больных во время пандемии**  
Tab. 1. Potential reasons for an emergency visit to the hospital of urogynecological patients during a pandemic

Причина	Лечение
Острая или усиливающаяся боль в области таза	Необходимость проведения обследования и выполнения инъекций
Острый интерстициальный цистит	Необходимость в инстилляции мочевого пузыря
Хронические или рецидивирующие ИМП. Неудачная эмпирическая терапия антибиотиками или осложняющие симптомы, такие как лихорадка или пиелонефрите	Необходимость проведения инфузионной терапии и парентерального введения антибактериальных препаратов
Послеоперационные проблемы или осложнения: постоянная тошнота/рвота, беспокойство о задержке мочи, влагалищное кровотечение, сильная боль в животе, беспокойство по поводу инфекции	Необходимость проведения физикального осмотра, использования методов лабораторной и инструментальной диагностики (УЗИ, КТ, цистоскопия и т.п.) с целью диагностики возможных послеоперационных осложнений
Острая задержка мочеиспускания	См. раздел «Задержка мочеиспускания»
Осложнения использования пессария. Пациентка с постоянным или значительным вагинальным кровотечением или болью	Необходимость проведения физикального осмотра для установления причины болевых ощущений и источника кровотечения
Формирование мочеполовых или ректовагинальных свищей	Необходимость изменения ранее назначенного лечения при проведении очной консультации (например, использования уретрального катетера или применения антибиотиков).
Парауретральные образования и дивертикулы уретры (кроме пролапса)	В случаях острой задержки мочи или беспокойства по поводу затрудненного мочеиспускания обследование может облегчить направление к специалисту (например, гинекологу-онкологу)

ционной задержки мочи и может быть использована во влагалищной хирургии с целью снижения потенциального риска воздушного распространения COVID-19 при использовании интубационной анестезии [99].

4. Интермиттирующая самокатетеризация предпочтительнее постоянного катетера при задержке мочеиспускания [97,100,101]. Факторы риска, которые могут осложнить самокатетеризацию, включают: ожирение, слабые мануальные навыки, когнитивные нарушения и боль при самокатетеризации [101-103].

5. Пациенткам, обращающимся с симптомами возможной задержки мочи, вначале необходимо предложить поведенческую терапию, прежде чем рекомендовать самокатетеризацию. Поведенческая терапия может заключаться в создании пациенткой соответствующих условий, при которых есть достаточное время для мочеиспускания при медленных глубоких вдохах и расслаблении мышц тазового дна. Также можно использовать прием Креде [104]. При отсутствии эффекта от поведенческой терапии пациенткам должна быть рекомендована интермиттирующая самокатетеризация. Катетер можно приобрести в аптеке без рецепта. В настоящее время существуют различные интернет-ресурсы для дистанционного обучения методике самокатетеризации, также доступны интерактивные обучающие видео в том числе на русском языке (<https://medicaland.ru/upload/iblock/c1d/c1ded734dc7246faffd05135cd25b684.pdf>, <https://vimeo.com/261183016>) [105,106], а также онлайн материалы для пациентов ([https://www.yourpelvicfloor.org/media/Intermittent\\_Self\\_Catheterization.pdf](https://www.yourpelvicfloor.org/media/Intermittent_Self_Catheterization.pdf)), (<https://www.voicesforpfd.org/assets/2/6/ISC.pdf>) [14,15].

6. Пациентки с послеоперационной задержкой мочи, которым необходима постоянная катетеризация, могут быть проинструктированы о безопасном удалении катетера на 7-й день после операции в домашних условиях без посещения медицинского учреждения. Важно учитывать, что пациентка должна удалить катетер в начале дня, чтобы при необходимости иметь возможность лично обратиться к врачу в медицинский стационар в тот же день [107].

7. Антибиотикотерапия может привести к снижению частоты возникновения бессимптомной бактериурии во время кратковременного использования катетера, однако нет убедительных доказательств в пользу профилактического использования антибактериальных препаратов после выписки из стационара женщин с послеоперационной задержкой мочи при наличии уретрального катетера [108,109].

8. Антибиотикопрофилактика не должна использоваться у пациенток с длительной катетеризацией на регулярной основе, также нет достаточных доказательств, что пациенткам, находящимся на постоянной катетеризации, необходимо рекомендовать рутинную замену катетера (например, каждые 2–4 недели) [110].

9. Нет убедительных доказательств, подтверждающих необходимость использования пероральных препаратов (например, альфа-адренергических антагонистов) при лечении задержки мочи у женщин [111-113].

Предложенный алгоритм оказания помощи пациенткам с острой задержкой мочеиспускания поможет практическому врачу принять правильное решение избежать ненужных назначений и не допустить развития осложнений.

### *Плановые хирургические вмешательства у больных урогинекологического профиля в условиях пандемии COVID-19*

У многих пациенток, обращающихся за консультацией по поводу урогинекологических заболеваний, существуют факторы риска, увеличивающие вероятность развития осложнений при коронавирусной инфекции. Исключительно важно, чтобы специалисты были осведомлены о симптомах новой коронавирусной инфекции COVID-19, которые должны быть правильным образом интерпретированы. Например, пациентке со стрессовой формой недержания мочи, отмечающей усиление жалоб из-за появления сухого кашля или диареи, должен быть проведен тщательный скрининг на предмет возможной коронавирусной инфекции на основе методических рекомендаций.

Американской хирургической коллегией (ACS) опубликовано руководство о поэтапной отсрочке плановых оперативных вмешательств до стабилизации ситуации с пандемией COVID-19 [114,115]. Был составлен краткий обзор рекомендаций по поводу различных случаев, включая COVID-19-положительных пациентов (табл. 2) [116,117]. В беседе о предстоящем хирургическом вмешательстве с пациентками с отрицательным тестом на COVID-19 должен быть обсужден риск внутрибольничной инфекции COVID-19 во время лечения, несмотря на меры предосторожности, предпринятые для защиты пациента. Также следует обратить внимание на послеоперационный уход и выписку, по возможности, в тот же день для уменьшения риска инфицирования.

## **Выводы**

1. Лечение больных урогинекологического профиля в условиях пандемии COVID-19 имеет ряд специфических особенностей. Нет никаких сомнений, что необходимо шире использовать возможности телемедицины для проведения дистанционных онлайн-консультаций. Пациентки, перенесшие плановые вмешательства, такие как слинговые операции или коррекцию пролапса влагалищным доступом, при отсутствии каких-либо симптомов, свидетельствующих о возможных осложнениях, могут быть также проконсультированы по телефону. Послеоперационные онлайн-консультации в подавляющем большинстве случаев хорошо воспринимаются пациентками и оправдывают их ожидания, помогая выстраивать отношения с больными с помощью обучения, обсуждения и совместного принятия решения. Не было отмечено увеличения случаев осложнений, а также необходимости оказания неотложной помощи или проведения очной консультации.

2. Лечение неосложненной рецидивирующей мочевого инфекции возможно без визита в стационар. Эта рекомендация распространяется и на больных с симптомами гипер-активного мочевого пузыря. Пациенткам, претендующим

на интрадетрузорное введение ботулинического токсина типа А или электростимуляцию большеберцового нерва, может быть предложено медикаментозное лечение. Во всех случаях необходима оценка существующих рисков развития побочных эффектов и рисков инфицирования новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

3. Большинство плановых хирургических вмешательств не требуют выполнения в короткие сроки и вполне могут быть отложены на несколько месяцев. С другой стороны, пациенткам с различными послеоперационными осложнениями или другими заболеваниями, требующими оперативного лечения в ближайшие сроки, операции могут быть выполнены при условии соблюдения всех мер ранней диагностики и профилактики возможного инфицирования коронавирусной инфекцией во время проведения операции и пребывания в стационаре.

4. В настоящее время повышаются требования к специалисту, оказывающему помощь пациенткам урогинекологического профиля. Необходимо постоянное изучение публикуемых нормативных актов и клинических рекомендаций, посвященных диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Также необходима тщательная оценка рисков для больной при проведении очной консультации или хирургического лечения.

5. Последующее снятие ограничительных мер может привести к существенному изменению характера оказываемой

помощи пациенткам, страдающим различными урогинекологическими заболеваниями. В этой связи нам, как специалистам, необходимо быть готовыми к обращению большого количества больных и тщательному планированию хирургических вмешательств.

6. Еще одним важным направлением в работе специалистов становится привлечение внимания к пациенткам урогинекологического профиля с целью недопущения ситуации, когда больным с заболеваниями, оказывающими существенное влияние на качество жизни, в настоящее время не уделяется должного внимания в сложившихся условиях. Трудно говорить о подобных проблемах, когда все ресурсы здравоохранения направлены на борьбу с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Однако игнорирование интересов этой группы больных может привести к возникновению различных осложнений и тяжелых форм заболеваний, требующих в будущем значительных материальных затрат на лечение, а в ряде случаев и инвалидизации больных, большинство из которых — это молодые и трудоспособные женщины. В этой связи можно и нужно говорить об антинаучной и тупиковой позиции отказа от программы помощи больным урогинекологического профиля. Поэтому после возобновления плановой госпитализации необходим скорейший возврат к утраченным за время пандемии позициям с последующим увеличением количества выполняемых операций. ■

**Таблица 2. Рекомендации по проведению плановых хирургических вмешательств в условиях пандемии COVID-19**

**Tab. 2. Recommendations for planned surgical interventions in the context of the COVID-19 pandemic**

Периоды лечения	Рекомендации
Предоперационный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Скрининг всех пациентов на наличие симптомов по прибытии в учреждение здравоохранения; сортировка для тестирования на основе симптомов;</li> <li>• Проведение универсального тестирования, как только увеличится доступность подробных наборов для диагностики COVID-19;</li> <li>• Использование КТ грудной клетки как скринингового исследования, поскольку результаты возможно получить быстрее, чем результаты существующих тестов.</li> </ul>
Интраоперационный	<p>Для COVID-19-положительных случаев:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Персонал операционной должен иметь все средства индивидуальной защиты, и должен присутствовать только необходимый персонал;</li> <li>• Ограничить перемещение персонала в операционную и из нее, особенно во время управления воздушными путями, учитывая повышенный риск перемещения вирусных частиц;</li> <li>• Ограничение использования электрокоагуляции, за исключением случаев, когда это абсолютно необходимо для безопасности пациента. Энергия должна быть на самом низком уровне в сочетании с активной аспирацией дыма через систему фильтрации;</li> <li>• Инсуффляция во время лапароскопических вмешательств должна быть сведена к минимуму и строго использования системы фильтрации до троакара.</li> </ul>
Послеоперационный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Следует проводить выписку в тот же день, чтобы избежать длительной госпитализации и снизить нагрузку на больницу;</li> <li>• Для COVID-19-положительных случаев:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Необходимо использование профилактических или лечебных доз антикоагулянтов, так как коронавирусная инфекция COVID-19 вызывает гиперкоагуляцию.</li> </ul> </li> </ul>

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Smith AC, Thomas E, Snoswell CL, Haydon H, Mehrotra A, Clemensen J, Caffery LJ (2020) Telehealth for global emergencies: Implications for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Telemed Telecare* 2020; 26(5):309-313. doi: 10.1177/1357633X20916567.
2. Rogers RG, Swift S. The world is upside down; how coronavirus changes the way we care for our patients. *Int Urogynecol J* 2020 May;31(5):853-854. doi: 10.1007/s00192-020-04292-7.
3. Schlittenhardt M, Smith SC, Ward-Smith P. Tele-continence care: A novel approach for providers. *Urol Nurs* 2016;36:217-23.
4. Balzarro M, Rubilotta E, Trabacchin N, Mancini V, Costantini E, Artibani W, et al. A prospective comparative study of the feasibility and reliability of telephone follow-up in female urology: the patient Home Office novel evaluation (PHONE) study. *Urology* 2020;136:82-7. doi:10.1016/j.urology.2019.10.021.
5. Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. *J Fam Pract* 2001;50:589-94.
6. Gordon AS, Adamson WC, DeVries AR. Virtual visits for acute, nonurgent care: A claims analysis of episode-level utilization. *J Med Internet Res* 2017;19:e35. doi:10.2196/jmir.6783
7. Jones G, Brennan V, Jacques R, Wood H, Dixon S, Radley S. Evaluating the impact of a «virtual clinic» on patient experience, personal and provider costs of care in urinary incontinence: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2018;13:e0189174. doi:10.1371/journal.pone.0189174.
8. Mehrotra A, Paone S, Martich GD, Albert SM, Shevchik GJ. A comparison of care at e-visits and physician office visits for sinusitis and urinary tract infection. *JAMA Intern Med* 2013;173:72-4. doi:10.1001/2013.jamainternmed.305.
9. Tates K, Antheunis ML, Kanters S, Nieboer TE, Gerritse MB. The effect of screen-to-screen versus face-to-face consultation on doctor-patient communication: an experimental study with simulated patients. *J Med Internet Res* 2017; 20:19(12):e421. doi: 10.2196/jmir.8033.
10. Thompson JC, Cichowski SB, Rogers RG, Qeadan F, Zambrano J, Wenzl C, et al. Outpatient visits versus telephone interviews for postoperative care: a randomized controlled trial. *Int Urogynecol J*. 2019;30:1639-46. doi:10.1007/s00192-019-03895-z.
11. Akbar N, Dobson EL, Keefer M, Munsiff S, Dumyati G. 1082. Hold the phone: antibiotic prescribing practices associated with nonvisit encounters for urinary tract infections (UTIs) in urology clinics. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:S384. doi:10.1093/ofid/ofz360.946.
12. Agency for Healthcare Research and Quality Evidence-based Practice Center Program Rapid Review



- Guidance Document. [https://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/funding/contracts/epc-vi/22-rapid\\_evidence\\_products\\_guidance.pdf](https://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/funding/contracts/epc-vi/22-rapid_evidence_products_guidance.pdf). Accessed 4 Apr 2020.
13. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) Medicare Telemedicine Healthcare Provider Fact Sheet. <https://www.cms.gov/newsroom/fact-sheets/medicare-telemedicine-health-care-provider-fact-sheet>. Accessed 3 Apr 2020.
  14. International Urogynecologic Association (IUGA) Your Pelvic Floor Leaflets. <https://www.yourpelvicfloor.org/leaflets/>. Accessed 5 Apr 2020.
  15. American Urogynecologic Association (AUGS) Voices for Pelvic Floor Disorders Fact Sheets and Downloads. <https://www.voicesforpfd.org/resources/fact-sheets-and-downloads/>. Accessed 5 Apr 2020.
  16. National Association for Continence (NAFC) Urinary incontinence Education Learning Library. <https://www.nafc.org/learning-library>. Accessed 5 Apr 2020.
  17. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e103–20. doi:10.1093/cid/ciq257.
  18. Bent S, Saint S. The optimal use of diagnostic testing in women with acute uncomplicated cystitis. *Am J Med*. 2002;113(Suppl 1A):205–8S. doi:10.1016/s0002-9343(02)01056-2.
  19. DeAlaume L, Tweed EM, Bonacci R. Clinical inquiries. When are empiric antibiotics appropriate for urinary tract infection symptoms? *J Fam Pract*. 2006;55(338):341–2.
  20. Ross AM. UTI antimicrobial resistance: tricky decisions ahead? *Br J Gen Pract*. 2000;50:612–3.
  21. Dixon T. Urinary tract infections. Management mayhem? *Can Fam Physician*. 1993;39:474–9.
  22. McQuiston Haslund J, Rosborg Dinesen M, Sternhagen Nielsen AB, Llor C, Bjerrum L. Different recommendations for empiric first-choice antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infections in Europe. *Scand J Prim Health Care*. 2013;31:235–40. doi:10.3109/02813432.2013.844410.
  23. Mishra B, Srivastava S, Singh K, Pandey A, Agarwal J. Symptom-based diagnosis of urinary tract infection in women: are we over-prescribing antibiotics? *Int J Clin Pract*. 2012;66:493–8. doi:10.1111/j.1742-1241.2012.02906.x.
  24. Giesen LGM, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar FA, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract*. 2010;11:78. doi:10.1186/1471-2296-11-78.
  25. Linsenmeyer K, Strymish J, Gupta K. Two simple rules for improving the accuracy of empiric treatment of multidrug-resistant urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59: 7593–6. doi:10.1128/AAC.01638-15
  26. MacFadden DR, Ridgway JP, Robicsek A, Elligsen M, Daneman N. Predictive utility of prior positive urine cultures. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1265–71. doi:10.1093/cid/ciu588
  27. Clark R, Welk B. The ability of prior urinary culture results to predict future culture results in neurogenic bladder patients. *NeuroUrol Urodyn*. 2018;37:2645–50. doi:10.1002/nau.23713
  28. Vellinga A, Cormican M, Hanahoe B, Murphy AW. Predictive value of antimicrobial susceptibility from previous urinary tract infection in the treatment of re-infection. *Br J Gen Pract*. 2010;60: 511–3. doi:10.3399/bjgp10X514765.
  29. Tchesnokova V, Riddell K, Scholes D, Johnson JR, Sokurenko EV. The uropathogenic *Escherichia coli* subclone sequence type 131-H30 is responsible for most antibiotic prescription errors at an urgent care clinic. *Clin Infect Dis*. 2019;68:781–7. doi:10.1093/cid/ciy523
  30. McGregor JC, Elman MR, Bearden DT, Smith DH. Sex- and age- specific trends in antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* urinary isolates from outpatients. *BMC Fam Pract*. 2013;14:25. doi:10.1186/1471-2296-14-25.
  31. Chiu C-C, Lin T-C, Wu R-X, Yang Y-S, Hsiao P-J, Lee Y, et al. Etiologies of community-onset urinary tract infections requiring hospitalization and antimicrobial susceptibilities of causative microorganisms. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50:879–85. doi:10.1016/j.jmii.2016.08.008.
  32. Dokter J, Tennyson LE, Nguyen L, Han E, Sirls LT. The clinical rate of antibiotic change following empiric treatment for suspected urinary tract infections. *Int Urol Nephrol*. 2020;52:431–6. doi:10.1007/s11255-019-02327-7
  33. George CE, Norman G, Ramana GV, Mukherjee D, Rao T. Treatment of uncomplicated symptomatic urinary tract infections: resistance patterns and misuse of antibiotics. *J Family Med Prim Care*. 2015;4:416–21. doi:10.4103/2249-4863.161342.
  34. Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, Wytensbeek AJ. Toward improved empiric management of moderate to severe urinary tract infections. *Arch Intern Med*. 1992;152:2481–6.
  35. Andriole VT. When to do culture in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;11:253–5; discussion 261. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(99\)00025-4](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(99)00025-4).
  36. Lutters M, Vogt-Ferrier NB (2008) Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev* CD001535. doi:10.1002/14651858.CD001535.pub2
  37. Faro S, Fenner DE. Urinary tract infections. *Clin Obstet Gynecol*. 1998;41:744–54. doi:10.1097/00003081-199809000-00030
  38. Guneyel O, Onur O, Erdede M, Denizbasi A. Trimethoprim/ sulfamethoxazole resistance in urinary tract infections. *J Emerg Med*. 2009;36:338–41. doi:10.1016/j.jemermed.2007.08.068
  39. Johnson L, Sabel A, Burman WJ, Everhart RM, Rome M, MacKenzie TD, et al. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates. *Am J Med*. 2008;121:876–84. doi:10.1016/j.amjmed.2008.04.039
  40. Le TP, Miller LG. Empirical therapy for uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance: a decision and cost analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:615–21. doi:10.1086/322603
  41. Knotnerus BJ, Grigoryan L, Geerlings SE, Moll van Charante EP, Verheij TJM, Kessels AGH, et al. Comparative effectiveness of antibiotics for uncomplicated urinary tract infections: network meta-analysis of randomized trials. *Fam Pract*. 2012;29:659–70. doi:10.1093/fampra/cms029
  42. Gupta K. Addressing antibiotic resistance. *Dis Mon*. 2003;49:99–110. doi:10.1067/mda.2003.10
  43. Nicolle L, Anderson PAM, Conly J, Mainprize TC, Meuser J, Nickel JC, et al. Uncomplicated urinary tract infection in women. Current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment. *Can Fam Physician*. 2006;52:612–8.
  44. Cohn EB, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in adults. *Scientific World Journal*. 2004;4 (Suppl 1):76–88. doi:10.1100/tsw.2004.50
  45. Nicolle LE. Update in adult urinary tract infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2011;13:552–60. doi:10.1007/s11908-011-0212-x
  46. Bischoff S, Walter T, Gerigk M, Ebert M, Vogelmann R. Empiric antibiotic therapy in urinary tract infection in patients with risk factors for antibiotic resistance in a German emergency department. *BMC Infect Dis*. 2018;18:56. doi:10.1186/s12879-018-2960-9
  47. Bader MS, Hawboldt J, Brooks A. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med*. 2010;122:7–15. doi:10.3810/pgm.2010.11.2217
  48. Hsueh P-R, Hoban DJ, Carmeli Y, Chen S-Y, Desikan S, Alejandria M, et al. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. *J Inf Secur*. 2011;63:114–23. doi:10.1016/j.jinf.2011.05.015
  49. Naber KG. Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17:331–4.
  50. Datta R, Advani S, Rink A, Bianco L, Van Ness PH, Quagliarello V, et al. Increased fluoroquinolone-susceptibility and preserved nitrofurantoin-susceptibility among *Escherichia coli* urine isolates from women long-term care residents: A brief report. *Open Access J Gerontol Geriatr Med*. 2018. doi:10.19080/OAJGGM.2018.04.555636.
  51. Hanlon JT, Perera S, Drinka PJ, Crnich CJ, Schweon SJ, Klein- Fedyshin M, et al. The IOU consensus recommendations for empirical therapy of cystitis in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:539–45. doi:10.1111/jgs.15726.
  52. McCue JD. Rationale for the use of oral fluoroquinolones as empiric treatment of nursing home infections. *Arch Fam Med*. 1994;3:157–64.
  53. Naber KG, Wullt B, Wagenlehner FME. Antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infection in premenopausal women. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(Suppl):21–35. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.003
  54. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med*. 2002;113 (Suppl 1A):80S–4S. doi:10.1016/s0002-9343(02)01062-8.
  55. File TM, Tan JS. Urinary tract infections in the elderly. *Geriatrics*. 1989;44(Suppl A):15–9.
  56. Das R, Perrelli E, Towle V, Van Ness PH, Juthani-Mehta M. Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from urine samples obtained from nursing home residents. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:1116–9. doi:10.1086/647981.
  57. Wojno KJ, Baunoch D, Luke N, Opel M, Korman H, Kelly C, et al. Multiplex PCR based urinary tract infection (UTI) analysis compared to traditional urine culture in identifying significant pathogens in symptomatic patients. *Urology*. 2020;136:119–26. doi:10.1016/j.urology.2019.10.018.
  58. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32:79–84. doi:10.1007/s00345-013-1091-6.
  59. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, et al. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *J Urol*. 2019;202:282–9. doi:10.1097/JU.0000000000000296
  60. Miceli A, Fernández-Sánchez M, Polo-Padillo J, Dueñas-Díez J-L. Is it safe and effective to maintain the vaginal pessary without removing it for 2 consecutive years? *Int Urogynecol J*. 2020. doi:10.1007/s00192-020-04240-5.
  61. Propst K, Mellen C, O'Sullivan DM, Tulikangas PK. Timing of office-based pessary care: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2020;135:100–5. doi:10.1097/AOG.0000000000003580.
  62. Tam M-S, Lee VYT, Yu ELM, Wan RSE, Tang JSM, He JMY, et al. The effect of time interval of vaginal ring pessary replacement for pelvic organ prolapse on complications and patient satisfaction: A randomized controlled trial. *Maturitas*. 2019;128:29–35. doi:10.1016/j.maturitas.2019.07.002.
  63. Cheung RYK, Lee JHS, Lee LL, Chung TKH, Chan SSC. Vaginal pessary in women with symptomatic pelvic organ prolapse: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2016;128:73–80. doi:10.1097/AOG.0000000000001489.
  64. Thys SD, Hakvoort RA, Asseler J, Milani AL, Vollebregt A, Roovers JP. Effect of pessary cleaning and optimal time interval for follow-up: a prospective cohort study. *Int Urogynecol J*. 2020. doi:10.1007/s00192-019-04200-8.
  65. Chien C-W, Lo T-S, Tseng L-H, Lin Y-H, Hsieh W-C, Lee S-J. Long-term outcomes of self-management Gellhorn pessary for symptomatic pelvic organ prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2019. doi:10.1097/SPV.0000000000000770.
  66. Lone F, Thakar R, Sultan AH, Karamalis G. A 5-year prospective study of vaginal pessary use for pelvic organ prolapse. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;114:56–9. doi:10.1016/j.ijgo.2011.02.006.
  67. Ramsay S, Tu LM, Tannenbaum C. Natural history of pessary use in women aged 65–74 versus 75 years and older with pelvic organ prolapse: a 12-year study. *Int Urogynecol J*. 2016;27:1201–7. doi:10.1007/s00192-016-2970-3.
  68. Manchana T. Ring pessary for all pelvic organ prolapse. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:391–5. doi:10.1007/s00404-010-1675-y.
  69. Dessie SG, Armstrong K, Modest AM, Hacker MR, Hota LS. Effect of vaginal estrogen on pessary use. *Int Urogynecol J*. 2016;27:1423–9. doi:10.1007/s00192-016-3000-1.
  70. Deng M, Ding J, Ai F, Zhu L. Successful use of the Gellhorn pessary as a second-line pessary in women with advanced pelvic organ prolapse. *Menopause*. 2017;24:1277–81. doi:10.1097/GME.0000000000000909.
  71. Sasaki T, Agari T, Date I. Devices and practices for improving the accuracy of deep brain stimulation. *No Shinkei Geka*. 2018;46: 751–62. doi:10.11477/mf.1436203809.
  72. Kasper S. Editorial issue 4/2019. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2019;23:237. doi:10.1080/13651501.2019.1688484.
  73. Wu V, Farrell SA, Baskett TF, Flowerdew G. A simplified protocol for pessary management. *Obstet Gynecol*. 1997;90:990–4. doi:10.1016/s0029-7844(97)00481-x.
  74. Yang J, Han J, Zhu F, Wang Y. Ring and Gellhorn pessaries used in patients with pelvic organ prolapse: a retrospective study of 8 years. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298:623–9. doi:10.1007/s00404-018-4844-z
  75. Collins S, Beigi R, Mellen C, O'Sullivan D, Tulikangas P. The effect of pessaries on the vaginal microenvironment. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:601–6. doi:10.1016/j.ajog.2014.07.024.
  76. de A Coelho SC, Giraldo PC, Florentino JO, de Castro EB, LGO B, CRT J. Can the pessary use modify the vaginal microbiological flora? A cross-sectional study. *Rev Bras Gynecol Obstet*. 2017;39:169–74. doi:10.1055/s-0037-1601437.
  77. Deng M, Ding J, Ai F, Zhu L. Clinical use of ring with support pessary for advanced pelvic organ prolapse

- and predictors of its short-term successful use. *Menopause*. 2017;24:954–8. doi:10.1097/GME.0000000000000859
78. Balk EM, Rofeberg VN, Adam GP, Kimmel HJ, Trikalinos TA, Jeppson PC. Pharmacologic and nonpharmacologic treatments for urinary incontinence in women: A systematic review and network meta-analysis of clinical outcomes. *Ann Intern Med*. 2019;170: 465–79. doi:10.7326/M18-3227.
79. Simpson AN, Garbens A, Dossa F, Coyte PC, Baxter NN, McDermott CD. A cost-utility analysis of nonsurgical treatments for stress urinary incontinence in women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2019;25:49–55. doi:10.1097/SPV.0000000000000502.
80. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ*. 2018;361:k1315. doi:10.1136/bmj.k1315.
81. Kelleher C, Hakimi Z, Zur R, Siddiqui E, Maman K, Aballéa S, et al. Efficacy and tolerability of Mirabegron compared with Antimuscarinic monotherapy or combination therapies for overactive bladder: A systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol*. 2018;74:324–33. doi:10.1016/j.euro.2018.03.020.
82. Chen H-L, Chen T-C, Chang H-M, Juan Y-S, Huang W-H, Pan H-F, et al. Mirabegron is alternative to antimuscarinic agents for overactive bladder without higher risk in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2018;36:1285–97. doi:10.1007/s00345-018-2268-9.
83. Barnes KL, Dunivan G, Jaramillo-Huff A, Krantz T, Thompson J, Jeppson P. Evaluation of smart-phone pelvic floor exercise applications using standardized scoring system. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2019;25:328–35. doi:10.1097/SPV.0000000000000563.
84. Nekkanti S, Wu JM, Hudson CO, Pandya LK, Dieter AA. A randomized trial comparing continence pessary to a disposable intravaginal device [poise impressa] for the non-surgical management of stress urinary incontinence. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2019;26:S95–6.
85. Ethan M Balk, Valerie N Rofeberg, Gaelen P Adam, Hannah J Kimmel, Thomas A Trikalinos, Peter C Jeppson. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatments for Urinary Incontinence in Women: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Clinical Outcomes. *Ann Intern Med*. 2019 2;170(7):465–479. doi:10.7326/M18-3227.
86. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1141–57; (Quiz) 1058. doi:10.1038/ajg.2014.190
87. Paquette IM, Varma MG, Kaiser AM, Steele SR, Rafferty JE. The American society of colon and rectal surgeons' clinical practice guideline for the treatment of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2015;58:623–36. doi:10.1097/DCR.0000000000000397.
88. Ridgeway BM, Weinstein MM, Tunitsky-Bitton E. American Urogynecologic Society (AUGS) best-practice statement on evaluation of obstructed defecation. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2018;24:383–91. doi:10.1097/SPV.0000000000000635.
89. American Urogynecologic Society (AUGS) Guidelines and Statements Committee, Carberry CL, Tulikangas PK, Ridgeway BM, Collins SA, Adam RA. American Urogynecologic Society (AUGS) best practice statement: evaluation and counseling of patients with pelvic organ prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2017;23:281–7. doi:10.1097/SPV.0000000000000424.
90. Bradley CS, Zimmerman MB, Qi Y, Nygaard IE. Natural history of pelvic organ prolapse in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2007;109:848–54. doi:10.1097/O1.AOG.0000255977.91296.5d.
91. Gilchrist AS, Campbell W, Steele H, Brazell H, Foote J, Swift S. Outcomes of observation as therapy for pelvic organ prolapse: a study in the natural history of pelvic organ prolapse. *NeuroUrol Urodyn*. 2013;32:383–6. doi:10.1002/nau.22298.
92. Dumoulin C, Hunter KF, Moore K, Bradley CS, Burgio KL, Hagen S, et al. Conservative management for female urinary incontinence and pelvic organ prolapse review 2013: summary of the 5th international conference on incontinence. *NeuroUrol Urodyn*. 2016;35:15–20. doi:10.1002/nau.22677.
93. Braekken IH, Majida M, Engh ME, Bo K. Can pelvic floor muscle training reverse pelvic organ prolapse and reduce prolapse symptoms? An assessor-blinded, randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:170.e1–7. doi:10.1016/j.ajog.2010.02.037.
94. American College of Surgeons COVID-19: Recommendations for Management of Elective Surgical Procedures. <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-surgery> Accessed 2 Apr 2020.
95. Stoffel JT, Peterson AC, Sandhu JS, Suskind AM, Wei JT, Lightner DJ. AUA white paper on nonneurogenic chronic urinary retention: consensus definition, treatment algorithm, and outcome end points. *J Urol*. 2017;198:153–60. doi:10.1016/j.juro.2017.01.075.
96. Tunitsky-Bitton E, Murphy A, Barber MD, Goldman HB, Vasavada S, Jelovek SE. Assessment of voiding after sling: a randomized trial of 2 methods of postoperative catheter management after midurethral sling surgery for stress urinary incontinence in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:597.e1–9. doi:10.1016/j.ajog.2014.11.033.
97. Meekins AR, Siddiqui NY, Amundsen CL, Kuchibhatla M, Dieter AA. Improving postoperative efficiency: an algorithm for expedited void trials after urogynecologic surgery. *South Med J*. 2017;110:785–90. doi:10.14423/SMJ.0000000000000733.
98. Willis-Gray MG, Wu JM, Field C, Pulliam S, Husk KE, Bruesee TJ, et al. Is a postvoid residual necessary? A randomized trial of two postoperative voiding protocols. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2019. doi:10.1097/SPV.0000000000000743.
99. Alas A, Hidalgo R, Espallat L, Devakumar H, Davila GW, Hurtado E. Does spinal anesthesia lead to postoperative urinary retention in same-day urogynecology surgery? A retrospective review. *Int Urogynecol J*. 2019;30:1283–9. doi:10.1007/s00192-019-03893-1.
100. Hakvoort RA, Nieuwerkerk PT, Burger MP, Emanuel MH, Roovers JP. Patient preferences for clean intermittent catheterization and transurethral indwelling catheterization for treatment of abnormal post-void residual bladder volume after vaginal prolapse surgery. *BJOG*. 2011;118:1324–8. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03056.x.
101. Kessler TM, Ryu G, Burkhard FC. Clean intermittent self-catheterization: a burden for the patient? *NeuroUrol Urodyn*. 2009;28: 18–21. doi:10.1002/nau.20610.
102. Hentzen C, Haddad R, Ismael SS, Peyronnet B, Gamé X, Denys P, et al. Intermittent self-catheterization in older adults: predictors of success for technique learning. *Int Neurourol J*. 2018;22:65–71. doi:10.5213/inj.1835008.504.
103. Hentzen C, Haddad R, Ismael SS, Peyronnet B, Gamé X, Denys P, et al. Predictive factors of adherence to urinary self-catheterization in older adults. *NeuroUrol Urodyn*. 2019;38:770–8. doi:10.1002/nau.23915.
104. Burgio KL. Behavioral treatment of urinary incontinence, voiding dysfunction, and overactive bladder. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2009;36:475–91. doi:10.1016/j.ogc.2009.08.005.
105. Dörflinger A, Monga A. Voiding dysfunction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001;13:507–12. doi:10.1097/00001703-200110000-00010.
106. Society of Gynecologic Surgeons A Guide to Female Clean Intermittent Self Catheterization. <https://vimeo.com/261183016>. Accessed 4 Apr 2020.
107. Shatkin-Margolis A, Yook E, Hill AM, Crisp CC, Yeung J, Kleeman S, et al. Self-removal of a urinary catheter after Urogynecologic surgery: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2019;134:1027–36. doi:10.1097/AOG.0000000000003531.
108. Lavelle ES, Alam P, Meister M, Florian-Rodriguez M, Elmer-Lyon C, Kowalski J, et al. Antibiotic prophylaxis during catheter-managed postoperative urinary retention after pelvic reconstructive surgery: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2019;134:727–35. doi:10.1097/AOG.00000000000003462.
109. Lusardi G, Lipp A, Shaw C (2013) Antibiotic prophylaxis for short-term catheter bladder drainage in adults. *Cochrane Database Syst Rev* CD005428. doi:10.1002/14651858.CD005428.pub2.
110. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:625–63. doi:10.1086/650482.
111. Buckley BS, Lapitan MCM (2010) Drugs for treatment of urinary retention after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* CD008023. doi:10.1002/14651858.CD008023.pub2.
112. Ramsey S, Palmer M. The management of female urinary retention. *Int Urol Nephrol*. 2006;38:533–5. doi:10.1007/s11255-005-5790-9.
113. Shokropour M, Shakiba E, Siros A, Kamali A. Evaluation of the efficacy of prophylactic tamsulosin in preventing acute urinary retention and other obstructive urinary symptoms following colporrhaphy surgery. *J Family Med Prim Care*. 2019;8:722–7. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc\_18\_19.
114. Weber Lebrun EE, Moawad NS, Rosenberg EI, Morey TE, Davies L, Collins WO, et al. COVID-19 pandemic: staged Management of Surgical Sciences for gynecology and obstetrics. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223(1):85.e1–85.e19. doi:10.1016/j.ajog.2020.03.038.
115. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons SAGES and EAES Recommendations Regarding Surgical Response to COVID-19 Crisis. <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/> Accessed 2 Apr 2020.
116. Chen X, Liu Y, Gong Y, Guo X, Zuo M, Li J, et al. Perioperative Management of Patients Infected with the novel coronavirus: recommendation from the joint task force of the Chinese Society of Anesthesiology and the Chinese Association of Anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2020. doi:10.1097/ALN.0000000000003301.
117. Bacheller CD, Bernstein JM. Urinary tract infections. *Med Clin North Am* 1997;81:719–30. doi:10.1016/s0025-7125(05)70542-3

#### Сведения об авторах:

Гвоздев М.Ю. – д.м.н., профессор кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, dr-gvozdev@mail.ru,  
AuthorID 828063

Gvozdev M.Yu. – Dr. Sc., Professor of the Department of Urology, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimova of the Ministry of Health of the Russian Federation, dr-gvozdev@mail.ru

Шадеркина В.А. – научный редактор урологического информационного портала UroWeb.ru, viktorishade@uroweb.ru, Author ID 880571.

Shaderkina V.A. – Scientific editor of the urological information portal UroWeb.ru, viktorishade@uroweb.ru, ORCID 0000-0002-8940-4129

Шадеркин И.А. – к.м.н., заведующий лабораторией электронного здравоохранения Института цифровой медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; info@uroweb.ru, Author ID 695560.

Shaderkin I.A. – PhD, Head of the Laboratory of Electronic Health, Institute of Digital Medicine, Sechenov University, info@uroweb.ru, ORCID 0000-0001-8669-2674

Джураева М.Д. – аспирантка кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, dr.dzhuraeva@gmail.com, Author ID 1072344

Dzhuraeva M.D. – Postgraduate Student, Department of Urology, Moscow State Medical and Dental University, A.I. Evdokimova, Moscow, Russia, dr.dzhuraeva@gmail.com.

Арефьева О.А. – сотрудник кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, Author ID 1072358

Arefyeva O.A. – nurse of the Department of Urology, Moscow State Medical and Dental University, A. I. Evdokimova, Moscow, Russia

#### Вклад авторов:

Гвоздев М.Ю. – разработка дизайна клинической лекции, определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес, 30%  
Шадеркина В.А. – определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес, 15%  
Шадеркин И.А. – анализ релевантных научных публикаций по теме, 15%  
Джураева М.Д. – написание текста рукописи, 20%  
Арефьева О.А. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 20%

#### Authors' contributions:

Gvozdev M.Yu. – developing the research design clinical lecture, identification of aspects of the highest scientific and practical interest, 30%  
Shaderkina V.A. – identification of aspects of the highest scientific and practical interest, 15%  
Shaderkin I.A. – analysis of relevant literature, 15%  
Dzhuraeva M.D. – article writing, 20%  
Arefyeva O.A. – search and analysis of publications on the topic of the article, 20%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
*Financing.* The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 15.05.20  
*Received:* 15.05.20

**Принята к публикации:** 03.06.20  
*Accepted for publication:* 03.06.20



## КЛОТРИМАЗОЛ 2%

Крем для лечения  
вульвовагинального кандидоза

- Не оказывает влияния на лактобактерии
- Гигиенические аппликаторы для введения в комплекте



Реклама



Инновации  
для качества жизни

## ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

При остром неосложненном цистите

- Короткий курс лечения: всего 1 пакетик
- Детям с 12 лет



## ЭСПАРОКСИ®

Лечение инфекций мочеполовой  
системы

- Активен в отношении внутриклеточных возбудителей



[www.esparma-gmbh.ru](http://www.esparma-gmbh.ru)

Представительство фирмы «Эспарма ГмБХ» в России:

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 706  
тел.: +7 (499) 579-33-70

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

# Влияние терапии $\alpha$ -адреноблокаторами и комплексом противоишемических препаратов на обратимость гипертрофии детрузора и его дисфункции после ликвидации инфравезикальной обструкции

**В.И. Кирпатовский<sup>1</sup>, А.П. Иванов<sup>2</sup>, Л.В. Кудрявцева<sup>3</sup>, Е.В. Фролова<sup>4</sup>**

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

<sup>2</sup> Ярославский государственный медицинский университет, Россия, 150000, г. Ярославль, Революционная ул., д. 5

<sup>3</sup> Медицинский институт РУДН, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

<sup>4</sup> Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН), Россия, 125190, Москва, А-190, ул. Усиевича, д. 20

**Ответственный за контакт с редакцией:** Кирпатовский Владимир Игоревич, vladkirp@yandex.ru

**Введение.** У ряда больных ДГПЖ после оперативного лечения сохраняются выраженные симптомы накопления, снижающие качество их жизни. Имеются данные, что фактором риска сохранения дисфункции мочеиспускания является сильно выраженная гипертрофия детрузора, сопровождающаяся ухудшением его кровоснабжения и развитием его гиперактивности.

**Цель исследования.** В экспериментальных и клинических исследованиях определить значимость сильно выраженной гипертрофии детрузора при инфравезикальной обструкции (ИВО) в формировании его дисфункции и возможность обратного развития морфологических и функциональных изменений после ликвидации ИВО с использованием медикаментозной терапии.

**Материал и методы исследования.** Проведено 30 хронических экспериментов на самках крыс, у которых моделировали ИВО наложением суживающей лигатуры на уретру сроком на 1 месяц с последующим удалением лигатуры и исследованием выраженности гипертрофии детрузора и функции мочевого пузыря через 1 месяц. В 1-й серии никакой терапии не проводили, во 2-й серии после ликвидации ИВО животные получали доксазозин в дозе 40 мг/кг/сутки, а в 3-й серии получали комплекс противоишемических препаратов ( $\alpha$ -токоферола ацетат 10 мг/кг, мексидол 5 мг/кг, пентоксифиллин 4 мг/кг и дилтиазем 2 мг/кг в сутки). В клиническом исследовании проанализированы истории болезни 76 больных, оперированных по поводу ДГПЖ, у которых по данным УЗИ выявили выраженную гипертрофию детрузора (толщина стенки  $\geq 5$  мм, индекс массы мочевого пузыря  $\geq 100$  усл. ед.). 24 пациента после операции не получали специфической терапии, 26 – получали тамсулозин, и 26 больных получали терапию комплексом противоишемических препаратов.

**Результаты исследования.** Создание ИВО у крыс с развитием выраженной гипертрофии детрузора сопровождалось формированием его гиперактивности. После ликвидации ИВО выраженная гипертрофия детрузора и его гиперактивность сохранялась у 60% животных. Терапия доксазозином существенно не влияла на уменьшение выраженности гипертрофии детрузора, но нормализовала функцию мочевого пузыря у всех животных. При терапии противоишемическими препаратами гипертрофия детрузора уменьшалась в большей степени при нормализации функции мочевого пузыря. В клиническом исследовании показано, что медикаментозная терапия (как тамсулозином, так и противоишемическими препаратами) в раннем послеоперационном периоде способствовала ускорению обратного развития гипертрофии детрузора и улучшила функциональные результаты операции: у больных, не получавших терапии, полная нормализация мочеиспускания (QoL=0-1) достигнута в 45,8% при неудовлетворительных функциональных результатах (QoL=4) в 16,7% случаев, тогда как при медикаментозной терапии эти цифры составили 69,2-73,0% и 7,7% соответственно.

**Заключение.** Выраженная гипертрофия детрузора является фактором, негативно влияющим на восстановление функции мочевого пузыря после ликвидации ИВО, а терапия  $\alpha$ -адреноблокаторами или противоишемическими препаратами способствует более полному восстановлению функции мочеиспускания.

**Ключевые слова:** инфравезикальная обструкция, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, гипертрофия детрузора, лечение,  $\alpha$ -адреноблокаторы, комплекс противоишемических препаратов, эксперимент, клинические исследования.

**Для цитирования:** Кирпатовский В.И., Иванов А.П., Кудрявцева Л.В., Фролова Е.В. Влияние терапии  $\alpha$ -адреноблокаторами и комплексом противоишемических препаратов на обратимость гипертрофии детрузора и его дисфункции после ликвидации инфравезикальной обструкции. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):34-41

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-34-41

## Influence of therapy by $\alpha$ -adrenoblockers and anti-ischemic complex on the involvement of detrusor hypertrophy and its dysfunctions after elimination of infravesical obstruction

**V.I. Kirpatovskiy<sup>1</sup>, A.P. Ivanov<sup>2</sup>, L.V. Kudryavtseva<sup>3</sup>, E.V. Frolova<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> N.A. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation. 51 3-rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

<sup>2</sup> Yaroslavl State Medical University, 5 Revolutionary st., Yaroslavl, 150000, Russia

<sup>3</sup> Medical Institute of Russian Peoples' Friendship University, 8 Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russia

<sup>4</sup> All-Russian Institute of Scientific and Technical Information of RAS, 20 Usievich st., Moscow, 125315, Russia

**Contacts:** Kirpatovskiy Vladimir Igorevich, vladkirp@yandex.ru

**Introduction.** A number of patients with BPH after surgical treatment have severe irritative symptoms that reduce their quality of life. There is evidence that a risk factor for maintaining urination dysfunction is strongly pronounced detrusor hypertrophy, accompanied by a deterioration of its blood supply and the development of its hyperactivity.

**The aim** of the study is to determine the significance of severe detrusor hypertrophy, induced infravesical obstruction (IVO), in the formation of its dysfunction in the course of experimental and clinical studies, and the possibility of reverse development of morphological and functional changes after the elimination of IVO with the use of drug therapy.

**Research material and methods.** 30 chronic experiments were performed on female rats, in which IVO was induced by applying a narrowing ligature to the urethra for a period of 1 month, followed by removal of the ligature and investigation of the severity of detrusor hypertrophy and bladder function after 1 month. In the 1st series, no therapy was performed. In the 2nd series, after the elimination of IVO, the animals received doxazosin at a dose of 40 mg / kg / day, and in the 3rd series they received a complex of anti-ischemic drugs ( $\alpha$ -tocopherol acetate 10 mg / kg, mexsidol 5 mg/kg, pentoxifylline 4 mg/kg and diltiazem 2 mg / kg per day). The clinical study analyzed the medical history of 76 patients operated on for BPH, who according to ultrasound revealed severe detrusor hypertrophy (wall thickness  $\geq 5$  mm, bladder mass index  $\geq 100$  ed.). 24 patients did not receive specific therapy after surgery, 26 received tamsulosin, and 26 patients received treatment with a complex of anti-ischemic drugs.

**Results.** The creation of IVO in rats with the development of severe detrusor hypertrophy was accompanied by the formation of its hyperactivity. After IVO was eliminated, detrusor hypertrophy and hyperactivity persisted in 60% of the animals. Doxazosin therapy did not significantly reduce the severity of detrusor hypertrophy, but it normalized the function of the bladder in all animals. During treatment with anti-ischemic drugs, detrusor hypertrophy decreased to a greater extent, when the bladder function was normalized. In a clinical study it was shown, that drug therapy (as tamsulosin and anti-ischaemic drugs), in the early postoperative period, accelerated reverse development of hypertrophy of the detrusor and improve functional results of operations: in patients not treated with therapy, complete normalization of urination (QoL=0-1) has been reached at 45.8% with poor functional outcomes (QoL=4) at 16.7% of cases, whereas drug therapy, these figures amounted to 69,2-73,0% and 7.7%, respectively.

**Conclusion.** Severe detrusor hypertrophy is a factor that negatively affects the restoration of bladder function after IVO elimination, and therapy with  $\alpha$ -blockers or anti-ischemic drugs contributes to a more complete restoration of urination function.

**Key words:** morphology, age-related involution, angiosclerosis, ischemia, detrusor.

**For citation:** V.I. Kirpatovskiy, A.P. Ivanov, L.V. Kudryavtseva, E.V. Frolova. Complex on the involvement of detrusor hypertrophy and its dysfunctions after elimination of infravesical obstruction. *Experimental and clinical urology* 2020;(2):34-41

## ВВЕДЕНИЕ

В предыдущих публикациях нами было показано, что экспериментально вызванная у крыс доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), а также инфравезикальная обструкция (ИВО), вызванная сужением предпузырного отдела уретры, приводит к развитию выраженной гипертрофии детрузора, ухудшению функционального состояния мочевого пузыря со снижением его контрактильной активности и развитием признаков детрузорной гиперактивности и эти изменения сопровождаются ухудшением кровоснабжения мочевого пузыря [1-3]. Терапия комплексом противоишемических препаратов (альфа-токоферол, мексидол, пентоксифиллин и дилтиазем), проводимая как на фоне острой задержки мочи, так и при хронической обструкции мочевых путей позволяет уменьшить выраженность функциональных нарушений и терапевтический эффект этого комплекса сопоставим с эффективностью  $\alpha$ -адреноблокаторов [2,3], традиционно используемых для терапии расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ [4,5]. Однако не исследованным остается вопрос, способствует ли противоишемическая терапия ускорению обратного развития морфологических изменений и функциональных нарушений мочевого пузыря после ликвидации обструкции. В отношении терапии  $\alpha$ -адреноблокаторами также нет ясности в этом вопросе. Одни авторы сообщают о возможности уменьшения гипертрофии мочевого пузыря на фоне терапии препаратами этой группы [6,7], тогда как другие авторы не находили этих изменений [8]. Изучение этого вопроса важно в плане доказательства целесообразности продол-

жения медикаментозной терапии у ряда пациентов в раннем послеоперационном периоде после трансуретральной резекции предстательной железы (ТУР ПЖ), поскольку примерно в 15-30% случаев после операции сохраняются выраженные ирритативные симптомы, ухудшающие качество жизни пациентов [9-11].

В соответствии с этими предпосылками мы провели экспериментальное и клиническое исследование влияния медикаментозной терапии, проводимой после ликвидации ИВО, на обратимость имеющихся морфологических и функциональных нарушений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено 30 экспериментов на самках белых беспородных крыс и анализ историй болезни 76 пациентов, оперированных по поводу ДГПЖ

### Экспериментальные исследования

У крыс моделировали хроническую инфравезикальную ИВО путем дозированного сужения предпузырного отдела мочеиспускательного канала, как описано нами ранее [2]. Через 1 месяц крыс повторно оперировали для удаления суживающей лигатуры с проверкой восстановления проходимости уретры путем наполнения мочевого пузыря физ. раствором через уретру. Со следующего дня начинали терапию комплексом противоишемических препаратов, эффективность которых доказана в предыдущих исследованиях ( $\alpha$ -токоферола ацетат, мексидол, пентоксифиллин и дилтиазем из расчета 10 мг/кг в сутки, 5 мг/кг в сутки, 4 мг/кг в сутки и 2 мг/кг в сутки, соответственно), или терапию ■

$\alpha$ -адреноблокатором доксазозином из расчета 40 мкг/кг в сутки, как описано в ранее опубликованных работах [2,3].

Проведено 3 серии экспериментов (по 10 крыс в каждой серии): 1-я серия – 1 месяц ИВО и 1 месяц наблюдения без терапии; 2-я серия – 1 месяц ИВО и 1 месяц терапии комплексом противоишемических препаратов; 3-я серия – 1 месяц ИВО и 1 месяц терапии доксазозином.

В конце периода наблюдения исследовали функциональное состояние мочевого пузыря методом цистометрии наполнения [2], определяли массу мочевого пузыря взвешиванием и проводили его гистологическое исследование.

Удаленный мочевой пузырь после взвешивания фиксировали в 9% нейтральном формалине с последующим стандартным приготовлением гистологических препаратов и их окрашиванием гематоксилином и эозином.

### Клинические исследования

Для клинического исследования было отобрано 76 больных, у которых в процессе предоперационного обследования выявили значительную гипертрофию мочевого пузыря, определенной по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Этот критерий был выбран на основании данных литературы, свидетельствующих, что при резко выраженной гипертрофии детрузора функциональные результаты оперативного лечения существенно ухудшаются и, несмотря на ликвидацию обструкции, у 15-30% после ТУР ПЖ сохраняются симптомы накопления, негативно влияющие на качество жизни этих больных [9,10]. Ультразвуковая оценка степени гипертрофии детрузора может проводиться 2 методами: путем определения толщины стенки мочевого пузыря и путем расчета массы мочевого пузыря. По данным ряда авторов толщина стенки мочевого пузыря при его физиологическом наполнении в норме составляет порядка 2 мм, при умеренной гипертрофии детрузора она возрастает до 4 мм, а при резко выраженной гипертрофии увеличивается до 5 мм и более [12,13]. При этом доля больных с неудовлетворительным результатом операции (качество жизни по опроснику QoL>3 баллов) при толщине стенки мочевого пузыря 2-4,9 мм составила 9%, а при толщине стенки 5 мм и более – 39% [14].

Более точным методом оценки степени гипертрофии мочевого пузыря является определение его массы с расчетом по специально разработанной формуле путем определения объема мочевого пузыря, определенного по наружному контуру, с вычитанием объема полости мочевого пузыря [15-17]. Ранее проведенные исследования показали, что в норме показатель массы мочевого пузыря (ПММП) составляет 40-70 усл. ед. [14].

В нашем исследовании мы использовали как УЗ-оценку толщины стенки мочевого пузыря, так и определение его массы в условных единицах, приблизительно соответствующих массе мочевого пузыря в граммах. Толщина стенки мочевого пузыря у обследованных

больных варьировала от 1 до 20 мм при медиане 5,3 мм, а ПММП – от 75 до 280 усл. ед. при медиане 105 усл. ед.

При корреляционном анализе взаимосвязи толщины стенки мочевого пузыря и ПММП выявили высокодостоверную положительную корреляцию (рис. 1), позволившую определить граничные значения отбора больных с выраженной гипертрофией мочевого пузыря с толщиной стенки органа при физиологическом наполнении более 5 мм и ИММП более 100 ед. Эта группа составила 76 пациентов. Средние значения толщины стенки мочевого пузыря у них составили  $8,2 \pm 1,1$  мм, а ИММП –  $136 \pm 11$  усл. ед.

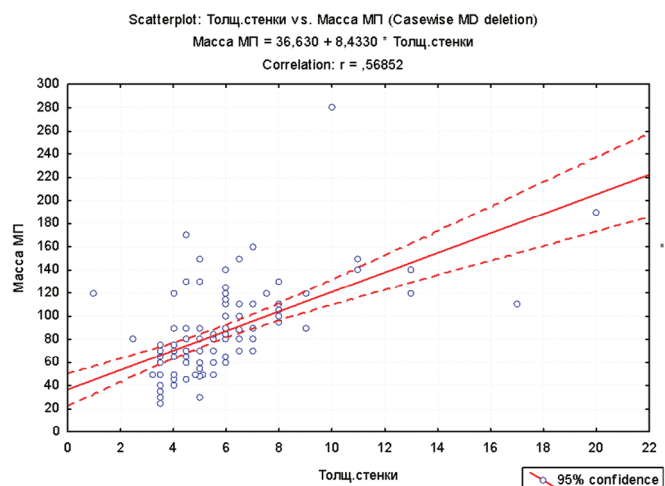


Рис. 1 Корреляционный анализ взаимосвязи индивидуальных значений толщины стенки мочевого пузыря и его массы.

Fig. 1. Correlation analysis of the relationship of the individual values of the bladder wall thickness and its mass

возраст больных в группе исследования варьировал от 51 до 72 лет, составляя в среднем  $65,1 \pm 0,6$  лет. Длительность заболевания по результатам сбора анамнеза колебалась от 3 до 20 лет (в среднем  $4,5 \pm 0,3$  года).

Всем больным проведено оперативное лечение, заключающееся в трансуретральной резекции предстательной железы

Пациенты были рандомизированы на 3 группы: 1-я группа (24 больных) после ТУР ПЖ не получала терапии, 2-я группа (26 больных) – начиная с первых дней после операции получала тамсулозин, а 3-я группа (26 больных) получала комплекс противоишемических препаратов.

Через 1 месяц все больные были повторно обследованы с УЗ-оценкой выраженности гипертрофии детрузора, наличия остаточной мочи и выраженности симптомов нарушения функции мочевыводящих путей (СНМП) по опроснику IPSS.

Статистическую обработку цифрового материала проводили с помощью компьютерных программ MSeXcel 2007 и Statistica 10.0. Групповые значения показателей выражали в виде средней арифметической и ошибки средней ( $M \pm m$ ). Значимость различий между средними значениями исследуемых групп оценивали по t критерию Стьюдента. Значимость корреляционных связей между отдельными показателями определяли с

помощью критерия корреляции Пирсона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментального исследования показали, что при дозированном сужении предпузырного отдела уретры у крыс развиваются типичные признаки инфравезикальной обструкции с гипертрофией детрузора, подтвержденной гистологическим исследованием, с увеличением массы мочевого пузыря и его объема, а также остаточной мочи. (табл. 1, рис. 2).

**Таблица 1. Изменение массы и объема мочевого пузыря через 1 месяц после формирования ИВО**  
**Table 1. Change in the weight and volume of the bladder 1 month after the formation of IVO**

Параметр Parameter	Норма Norm	1 месяц ИВО 1 month IVO
Масса мочевого пузыря (г) Bladder mass (g)	0,19±0,02	1,16±0,03***
Объем мочевого пузыря (мл) Bladder volume (ml)	0,48±0,02	4,07±0,16***
Объем остаточной мочи (мл) Residual urine volume (ml)	0	2,11±0,09 (100% крыс)

Достоверность различий по сравнению с нормой: \* -  $p < 0,05$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

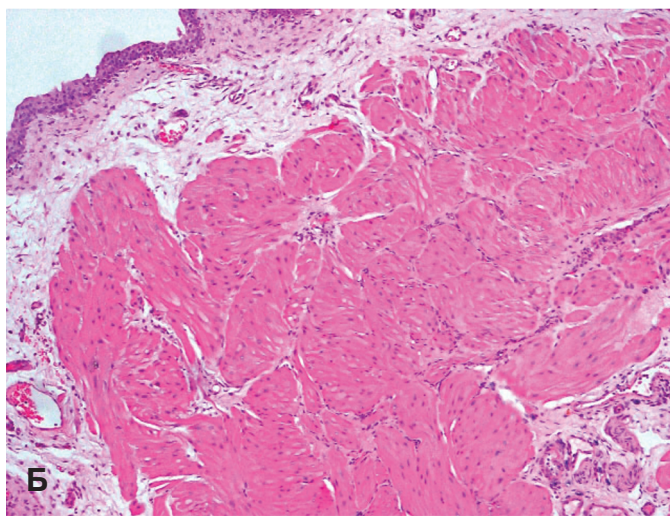
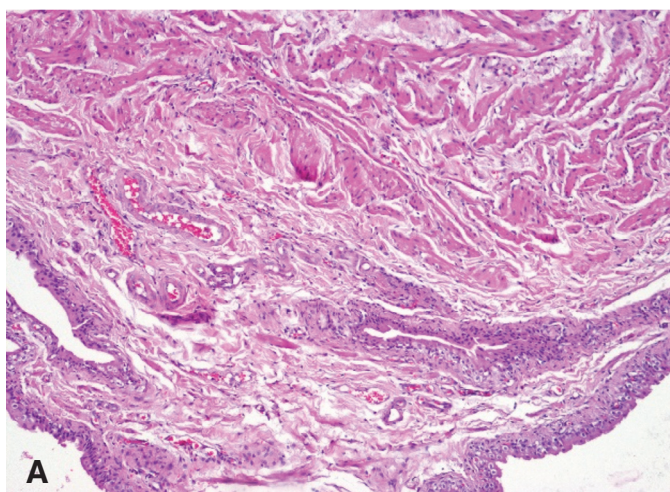


Рис. 2. Выраженная гипертрофия детрузора через 3 месяца после моделирования хронической ИВО (А – норма, Б – 1 мес. ИВО)  
 Fig. 2. Severe detrusor hypertrophy 3 months after modeling chronic IVO (A – normal, B – 1 month IVO)

При этом отмечены более высокие значения внутрипузырного давления, как в фазу наполнения мочевого пузыря (возрастание с  $2,8 \pm 0,2$  до  $4,5 \pm 0,2$  см водн. ст. ( $p < 0,01$ ), так и при его максимальном наполнении (рост с  $4,9 \pm 0,4$  до  $12,9 \pm 0,8$  см водн. ст. ( $p < 0,01$ ) и при мочеиспускании ( $36,8 \pm 2,1$  и  $49,8 \pm 2,6$  см водн. ст., соответственно), а также повышалась амплитуда спонтанных сокращений детрузора в фазу накопления, что свидетельствовало о развитии детрузорной гиперактивности (рис. 3), что отмечалось у 100% животных этой группы.

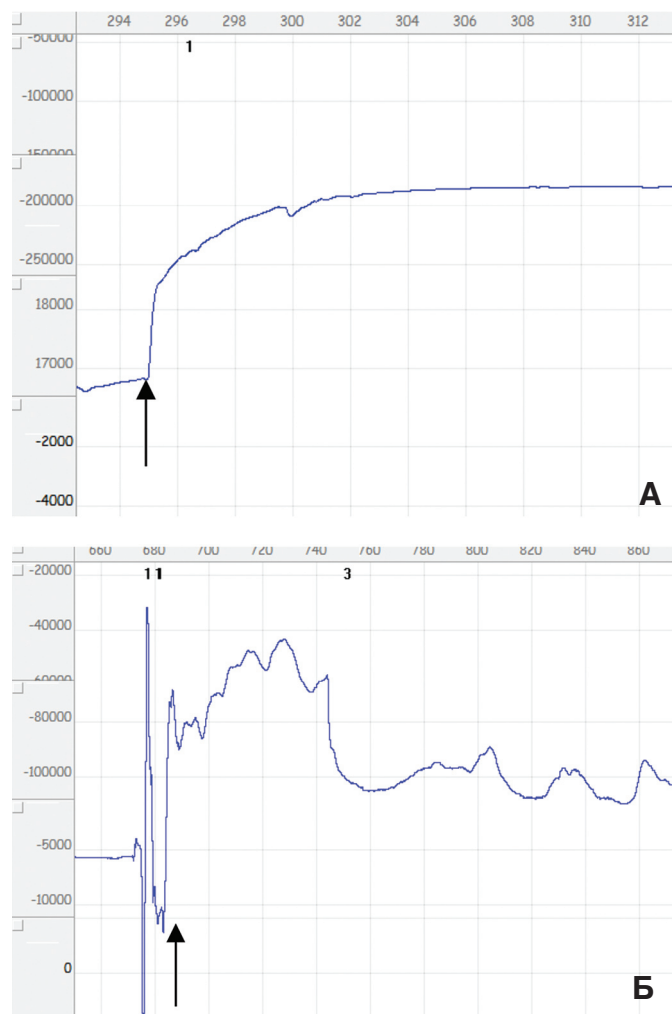


Рис. 3. Динамика внутрипузырного давления при инфузионной цистометрии у интактной крысы (А) и через 1 месяц после моделирования ИВО (Б). Черной стрелкой обозначено начало инфузии. При ИВО отмечаются высокоамплитудные спонтанные сокращения в фазу наполнения мочевого пузыря

Fig. 3. The dynamics of intravesical pressure during infusion cystometry in an intact rat (A) and 1 month after modeling IVO (B). The black arrow indicates the beginning of the infusion. With IVO, high-amplitude spontaneous contractions in the phase of filling the bladder are noted

Важным моментом, обуславливающим нормализацию мочеиспускания у больных после оперативного лечения и устранения механического препятствия эвакуации мочи, является определение обратимости развившихся функциональных нарушений и возможности фармакологической стимуляции восстановления морфофункционального состояния органа. С этой целью мы провели серию экспериментов, в которых

через 1 месяц после моделирования ИВО удаляли лигатуру, суживающую предпузырный отдел уретры, устраняя таким образом ее механическое сужение. Животных обследовали через 1 месяц после снятия лигатуры в 3 сериях исследования: 1-я – без терапии, 2-я – с терапией доксазолином и 3-я – с терапией комплексом противоишемических препаратов.

Во всех трех сериях экспериментов после ликвидации обструкции отмечали уменьшение степени гипертрофии мочевого пузыря, но в разной степени. В контрольной группе (без терапии) масса органа через 1 месяц после ликвидации ИВО уменьшилась с  $1,16 \pm 0,03$  г до  $0,69 \pm 0,03$  г. В группе с терапией доксазолином степень уменьшения гипертрофии была примерно такой же – до  $0,63 \pm 0,03$  г, тогда как при терапии комплексом противоишемических препаратов получены результаты достоверно более близкие к нормальным значениям – масса мочевого пузыря уменьшилась до  $0,32 \pm 0,02$  г (рис. 4).

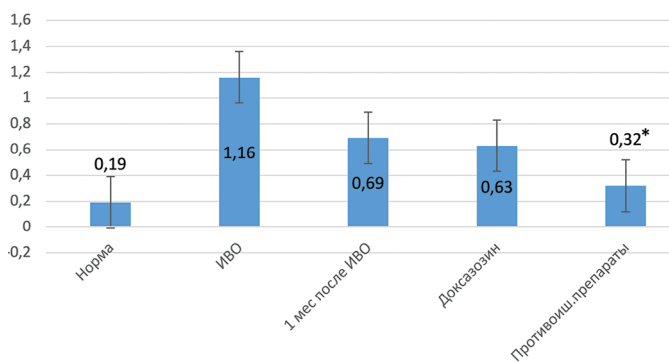


Рис. 4. Влияние фармакологической терапии на выраженность гипертрофии мочевого пузыря через 1 месяц после ликвидации ИВО (масса органа в граммах).

Fig. 4. The effect of pharmacological therapy on the severity of bladder hypertrophy 1 month after the elimination of IVO (organ weight in grams)

Гистологическое исследование мочевого пузыря подтвердило сохранение выраженной гипертрофии детрузора в опытах с доксазолином и уменьшение ее выраженности в экспериментах с противоишемическим комплексом (рис. 5).

Оценка изменения функционального состояния мочевого пузыря после ликвидации ИВО, показала, что,

хотя и в контрольной серии (без терапии) функция мочевого пузыря через 1 месяц улучшается, но профилактическая медикаментозная терапия в течение 1 месяца в большей степени улучшает большинство параметров функционирования мочевого пузыря (табл. 2). Базальное внутривезикулярное давление во всех 3 группах нормализовалось, но в группе с терапией доксазолином оно оказалось достоверно ниже, чем в других группах,

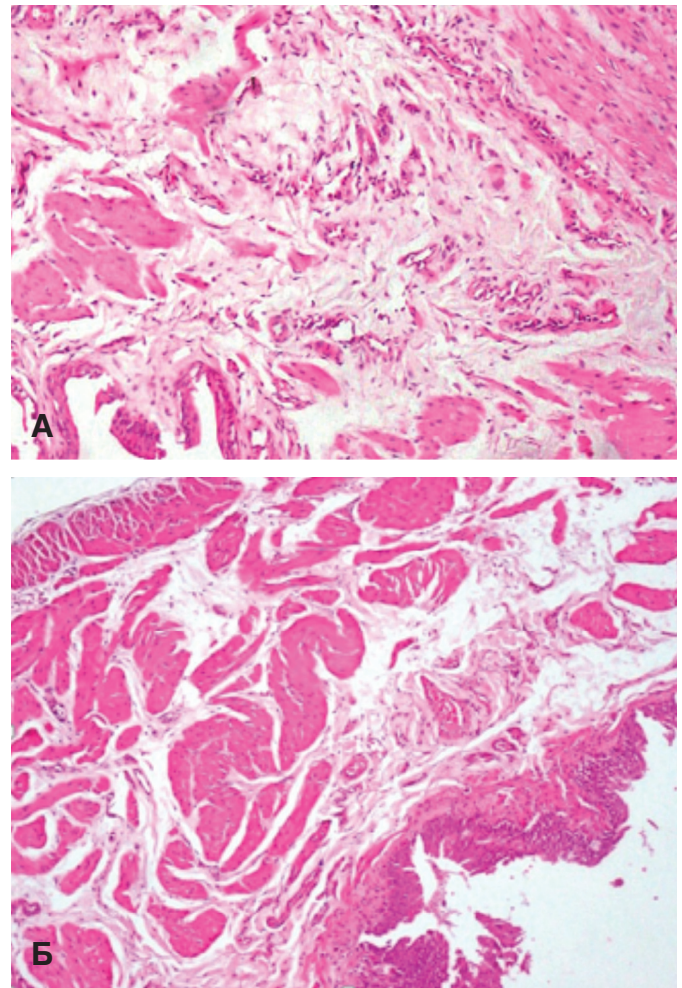


Рис. 5. Гистологическая картина стенки мочевого пузыря: А – противоишемическая терапия, Б – терапия доксазолином. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

Fig. 5. The histological picture of the wall of the bladder: A – anti-ischemic therapy, B – therapy with doxazosin. Hematoxylin and eosin stain. Magnification 100

Таблица 2. Изменение массы и объема мочевого пузыря через 1 месяц после формирования ИВО

Table 2. Change in the weight and volume of the bladder 1 month after the formation of IVO

Параметры Parameters	Норма Norm	1 месяц ИВО 1 month IVO	После ИВО без терапии No therapy after IVO	После ИВО + доксазолин After IVO + doxazosin	После ИВО + противоишем. препараты After IVO + antiischemic preparations
Pdet базальное Pdet basal	2,8±0,2	4,5±0,2	3,1±0,2	1,7±0,1*#	2,4±0,2
Pdet при мочеиспускании Pdet during urinating	36,8±0,9	49,8±2,6	39,4±2,1	34,8±0,6*	36,3±0,5*
ΔPdet на фоне инфузии ΔPdet on infusion	4,9±0,4	12,9±0,8	8,3±0,6#	2,3±0,2***,#	4,1±0,3**
% крыс с гиперактивностью МП % rats with bladder hyperactivity	0	100%	60%#	0*	0*

Достоверность различий: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  по сравнению с опытами без терапии, # -  $p < 0,05$  по сравнению с нормой



видимо, за счет расслабляющего действия препарата на гладкомышечные клетки детрузора. Давление при мочеиспускании в контрольной группе сохранялось на уровне нормы, а в обеих группах с медикаментозной терапией было даже ниже нормальных значений, что свидетельствовало об уменьшении сопротивления выходного отдела мочевого пузыря. Признаки детрузорной гиперактивности, проявляющиеся в наличии выраженных колебаний внутрипузырного давления, сохранялись у 60% крыс контрольной группы, тогда как в обеих опытных группах функция накопления мочевого пузыря полностью восстанавливалась.

Таким образом, проведенные эксперименты выявили существенное положительное влияние терапии  $\alpha$ -адреноблокаторами или комплексом противоишемических препаратов, начатой сразу же после ликвидации длительно существующей ИВО, для профилактики дизурических расстройств после ликвидации обструкции. При этом выраженность эффекта в обеих опытных группах оказалась примерно одинаковой.

Учитывая полученные в эксперименте данные, мы провели ограниченное клиническое исследование возможности повышения эффективности лечения больных ДГПЖ после оперативного лечения. Из общей популяции оперированных больных было отобрано 76 пациентов, у которых в процессе предоперационного обследования выявили сильно выраженную гипертрофию детрузора (толщины стенки мочевого пузыря  $\geq 5$  мм, а массы органа – до  $\geq 100$  усл. ед.) и которые по данным ли-

тературы имели высокий риск сохранения дисфункции мочеиспускания после оперативного лечения.

При сравнении результатов обследования пациентов 3-х групп (1-я гр. – без терапии, 2-я гр. – с терапией тамсулозином и 3-я гр. – с терапией комплексом противоишемических препаратов) через 1-1,5 месяца после ТУР ПЖ оказалось, что по данным УЗИ выраженность гипертрофии детрузора у больных всех групп имела тенденцию к снижению, наиболее выраженную во 2-й и 3-й группах (табл. 3). При этом в группе больных с терапией тамсулозином изменения были незначительно лучше, чем в группе контроля, тогда как при терапии комплексом противоишемических препаратов гипертрофия детрузора уменьшалась достоверно более существенно ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой).

Объем остаточной мочи у подавляющего числа пациентов был в пределах нормы, однако у 2 пациентов 1-й группы он превышал 100 мл, тогда как в других группах объем остаточной мочи не превышал 50 мл.

При анкетировании по опроснику IPSS симптомы обструкции практически исчезли у всех больных, тогда как выраженные симптомы накопления у части пациентов сохранились, причем, преимущественно в контрольной группе.

Анализ эффективности проведенного оперативного лечения через 1-1,5 месяца, показал, что в контрольной группе (без терапии в послеоперационном периоде) полностью удовлетворены результатами операции (QoL=0-1) 11 больных (45,8%), умеренные

Таблица 3. Изменение выраженности гипертрофии мочевого пузыря в сравниваемых группах больных  
Table 3. The change in the severity of bladder hypertrophy in the compared groups of patients

Параметры Parameters	До операции Before surgery	Без терапии Without therapy	Тамсулозин Tamsulosin	Противоишем. препараты Anti-Ischemic Preparations drugs
Толщина стенки мочевого пузыря (мм) Bladder wall thickness (mm)	8,2 $\pm$ 1,1	7,1 $\pm$ 0,6	6,3 $\pm$ 0,5*	4,8 $\pm$ 0,4**
ПММП (усл. ед.) BMI (bladder mass index (conventional units))	136 $\pm$ 11	109 $\pm$ 7*	92 $\pm$ 7*	87 $\pm$ 5**

Достоверность различий: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с дооперационными значениями

Таблица 4. Сравнительная оценка эффективности оперативного лечения в сравниваемых группах  
Table 4. Comparative evaluation of the effectiveness of surgical treatment in the compared groups

Группы больных Patient groups	Функциональный результат операции Functional result of surgery		
	Хороший Good Poor	Удовлетворительный Satisfactory	Плохой Bad
Без терапии No therapy	45,8%	37,5%	16,7%
Терапия тамсулозином Tamsulosin therapy	73,0%*	19,2%*	7,7%*
Терапия комплексом противоишемических препаратов Therapy with a complex of anti-ischemic preparations	69,2%*	23,1%*	7,7%*

Достоверность различий: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с группой больных без терапии

расстройства мочеиспускания (QoL=2-3) сохранились у 9 человек (37,5%) и у 4 больных (16,7%) операция существенно не улучшила качество мочеиспускания (QoL=4). В группе пациентов, получавших после операции тамсулозин, у 19 больных (73%) был достигнут хороший функциональный эффект, у 5 (19,2%) сохранились умеренные расстройства мочеиспускания, а выраженные расстройства сохранились лишь у 2 пациентов (7,7%). При послеоперационной терапии больных комплексом противоишемических препаратов хороший функциональный эффект достигнут у 18 пациентов (69,2%), удовлетворительные результаты получены у 6 (23,1%) и неудовлетворительные – у 2 пациентов (7,7%) (табл. 4). Результаты операции оказались достоверно лучше в обеих опытных группах по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами экспериментальные и клинические результаты свидетельствуют, что у больных ДГПЖ при наличии выраженной гипертрофии мочевого пузыря имеется риск сохранения дисфункции мочевого пузыря после оперативного лечения. У 16,7% больных, несмотря на устранение обструктивных симптомов после ТУР ПЖ, сохраняются выраженные симптомы накопления, из-за чего качество их жизни остается низким. Фармакологическая терапия, проводимая в раннем послеоперационном периоде (тамсулозином или комплексом противоишемических препаратов), позволяет существенно улучшить функциональные результаты операции, полностью устраняя симптомы дисфункции мочеиспускания в 1,5 раза чаще, чем в группе пациентов без терапии, и уменьшая частоту неудовлетворительных результатов операции более чем в 2 раза.

Механизм действия  $\alpha$ -блокаторов, в том числе тамсулозина, и противоишемических препаратов

может быть различным. Блокада  $\alpha$ -адренорецепторов, с одной стороны, снижает сопротивление выходного отдела уретры, которое может оставаться высоким при выраженной гипертрофии детрузора, а с другой – может улучшать микроциркуляцию в стенке мочевого пузыря за счет влияния на  $\alpha$ -адренорецепторы интраорганных сосудов [1,18]. Комплекс противоишемических препаратов, в который входят жирорастворимый антиоксиданты ( $\alpha$ -токоферол и мексидол), препарат, улучшающий реологию крови (пентоксифиллин) и блокатор кальциевых каналов (дилтиазем), действует на основные звенья патогенеза ишемического повреждения органов – тканевую гипоксию, активацию продукции активных форм кислорода, способных инициировать перекисное окисление мембранных липидов с повреждением белков, в том числе ферментов, и ДНК [19], что создает условия для восстановления функции поврежденных гладкомышечных клеток детрузора и устранения симптомов гиперактивности детрузора.

Ранее мы показали, что использованный нами комплекс противоишемических препаратов ускоряет восстановление функции мочевого пузыря после острой задержки мочеиспускания, причем в клиническом исследовании его эффективность оказалась даже выше, чем при традиционно используемой терапии  $\alpha$ -адреноблокаторов [2,3]. Сочетание терапии  $\alpha$ -блокатором и противоишемическими препаратами при острой задержке мочеиспускания по данным экспериментальных исследований не улучшало качество восстановления функции детрузора. Однако, учитывая разный механизм действия этих препаратов, на наш взгляд, целесообразно оценить эффективность их совместного действия у больных с высоким риском сохранения дисфункции мочеиспускания после оперативного лечения ДГПЖ. ■

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Федяков Р.П., Хромов Р.А., Баблюмян А.Ю., Надточий О.Н. Роль нарушения кровоснабжения и тканевой гипоксии в развитии дисфункции мочевого пузыря при инфравезикальной обструкции, вызванной аденомой предстательной железы. *Урология* 2013;(2):123-128. [Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Fedyakov R.P., Khromov R.A., Bablumyan A.Yu., Nadtochy O.N. The role of circulatory disorders and tissue hypoxia in the development of bladder dysfunction with infravesical obstruction caused by prostate adenoma. *Urologiya = Urology* 2013;(2): 123-128. (In Russian)].
2. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Адамян Н.К., Иванов В.П., Фролова Е.В. Протективное действие противоишемической терапии и  $\alpha$ -адреноблокаторов на состояние мочевого пузыря при экспериментально вызванной инфравезикальной обструкции. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4):16-21. [Kirpa-

3. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Адамян Н.К., Мурадян А.А., и др. Влияние противоишемической терапии на восстановление функции мочевого пузыря после острой задержки мочи. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;1:28-35. doi: 10.29188/2222-8543-2018-9-1-28-35. [Kirpatovskiy V.I., Bablumyan A.Yu., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Adamyan N.K., Muradyan A.A., et al. The influence of anti-ischemic therapy on the recovery of urinary bladder function after acute urinary retention. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and clinical urology* 2018;1:28-35.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- doi: 10.29188/2222-8543-2018-9-1-28-35. (in Russian)].
- Silva J, Silva CM, Cruz F. Current medical treatment of lower urinary tract symptoms/BPH: do we have a standard? *Curr Opin Urol* 2014;24(1):21-28. doi: 10.1097/MOU.000000000000007.
  - Descazeaud A, Barry Delongchamps N, Cornu JN, Azzouzi AR, Buchon D, Benchikh A, et al. Guide dedicated to general practitioner for the management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prog Urol* 2015;25(7):404-412. doi: 10.1016/j.purol.2015.02.008.
  - Milicevic S. Tamsulosin efficiency in treatment of benign prostatic hyperplasia evaluated by determining bladder weight. *Med Arch* 2012;66(6):391-395.
  - Eghbali K, Shayegan MR, Kianoush S. Investigating the effect of tamsulosin on the measurement of bladder wall thickness and International Prostate Symptom Score in benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J* 2013;7(5-6):E317-321. doi: 10.5489/cuaj.11262.
  - Yono M, Yamamoto Y, Imanishi A, Yoshida M, Ueda S, Latifpour J. Differential effects of prazosin and naftopidil on pelvic blood flow and nitric oxide synthase levels in spontaneously hypertensive rats. *J Recept Signal Transduct Res* 2008;28(4):403-412.
  - Chughtail B., Simma-Chiang V., Kaplan S.A. Evaluation and management of post-transurethral resection of prostate lower urinary tract symptoms. *Curr Urol Rep* 2014; 15(9): 434.
  - Han HH, Ko WJ, Yoo TK, Oh TH, Kim DY, Kwon DD, et al. Factors associated with continuing medical therapy after transurethral resection of prostate. *Urology* 2014;84(3):675-680. doi: 10.1016/j.urology.2014.04.027.
  - Andersson KE. The use of pharmacotherapy for male patients with urgency and stress incontinence. *Curr Opin Urol* 2014;24(6):571-577. doi: 10.1097/MOU.000000000000106.
  - Bright E, Oelke M, Tubaro A, Abrams P. Ultrasound estimated bladder weight and measurement of bladder wall thickness—useful noninvasive methods for assessing the lower urinary tract? *J Urol* 2010;184(5):1847–1854. doi: 10.1016/j.juro.2010.06.006.
  - Park JS, Lee HW, Lee SW, Moon HS, Park HY, Kim YT. Bladder wall thickness is associated with responsiveness of storage symptoms to alpha blockers in men with lower urinary tract symptoms. *Korean J Urol* 2012;53(7):487-491. doi: 10.4111/kju.2012.53.7.487
  - Саакян М.Р., Баблумян А.Ю., Авоян А.Э., Зограбян А.Ю., Айвазян Л.Г., Срапян А.С. Эффективность оперативного лечения при сочетании гиперактивного мочевого пузыря и инфравезикальной обструкции у больных с доброкачественной гиперплазией простаты. *Медицинский вестник Эребуни* 2012; 3(51):69-74. [Sahakyan M.R., Bablumyan A.Yu., Avoyan A.E., Zograbyan A.Yu., Ayvazyan L.G., Srabyan A.S. The effectiveness of surgical treatment with a combination of overactive bladder and infravesical obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Meditsinskiy vestnik Erebuni = Medical Journal Erebouni* 2012; 3(51):69-74.
  - Bright E, Pearcy R, Abrams P. Ultrasound estimated bladder weight in men attending the uroflowmetry clinic. *Neurourol Urodyn* 2011;30(4):583–586. doi: 10.1002/nau.21049.
  - Ho CC, Ngoo KS, Hamzaini AH, Rizal AM, Zulkifli MZ. Urinary bladder characteristics via ultrasound as predictors of acute urinary retention in men with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ter* 2014;165(2):75-81. doi: 10.7471/CT.2014.1680.
  - Almeida FG, Freitas DG, Bruschini H. Is the ultrasound-estimated bladder weight a reliable method for evaluating bladder outlet obstruction? *BJU Int* 2011;108(6):864–867. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09881.x.
  - Есилевский Ю.М. Оценка влияния М-холино- и α1-адреноблокаторов на кровоснабжение пузырно-уретрального сегмента (ПУС) у мужчин с симптомами нижних мочевых путей (СНМП). *Мат. X конгресса «Мужское здоровье».* Минск, 2014: 244-246. [Esilevsky Yu.M. Assessment of the effect of M-choline and α1-blockers on blood supply to the vesicourethral segment (VUS) in men with lower urinary tract symptoms (LUTS). *Mat. X Congress "Men's Health."* Minsk, 2014: 244-246. (In Russian)]
  - Azadzoï KM, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative stress and neurodegeneration in the ischemic overactive bladder. *J Urol* 2007;178(2):710-715. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.096

## Сведения об авторах:

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

Kirpatovskiy V.I. – Dr. Sc., professor, chief scientific researcher 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, vladkirp@yandex.ru, ORCID 0000-0002-4356-9200

Иванов А.П. – д.м.н., профессор кафедры урологии с нефрологией Ярославского государственного медицинского университета, г. Ярославль, AuthorID 793893, pyazhelskiy1962@mail.ru

Ivanov A.P. – MD, professor of the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, pyazhelskiy1962@mail.ru

Кудрявцева Л.В. – старший преподаватель кафедры патологической анатомии Медицинского института РУДН, kgocha@mail.ru, AuthorID 844343

Kudryavtseva L.V. – Senior Lecturer of Pathological Anatomy Department of Medical Institute of Russian Peoples' Friendship University, kgocha@mail.ru

Фролова Е.В. – научный сотрудник отдела «Биология» ВИНТИ РАН, vladkirp@yandex.ru  
Frolova E.V. – Researcher, Department of «Biology» of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information of RAS, vladkirp@yandex.ru

## Вклад авторов:

Кирпатовский В.И. – проведение экспериментов на животных, написание текста, 50%

Иванов А.П. – анализ клинического материала, 30%

Кудрявцева Л.В. – гистологические исследования, 10%

Фролова Е.В. – подбор и анализ литературных данных, 10%

## Authors' contributions:

Kirpatovskiy V.I. – animal experiments, writing the text of the article 50%

Ivanov A.P. – analysis of clinical material, 30%

Kudryavtseva L.V. – histological studies, 10%

Frolova E.V. – Selection and analysis of literature data, 10%

## Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

## Статья поступила: 17.03.20

Received: 17.03.20

## Принята к публикации: 20.04.20

Accepted for publication: 20.04.20

# Гемодинамика в кавернозных артериях у обезьян при фармакологической стимуляции эрекции. Сравнение с человеком

С.В. Иванов<sup>1,2</sup>, Р.С. Овчинников<sup>1</sup>, Б.Ю. Александров<sup>1</sup>, Г.П. Кирющенко<sup>1</sup>, Н.Д. Прудников<sup>1</sup>, Р.И. Маришин<sup>1</sup>, А.В. Краснов<sup>2</sup>, С.С. Иванов<sup>1</sup>, В.М. Митрохин<sup>3</sup>, Ю.А. Матвиенко<sup>1</sup>, И.А. Пятницкий<sup>1</sup>, Е.Ю. Харламов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Медицинский центр при ЗАО «Ростагроэкспорт». Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, д.7.

<sup>2</sup> Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», Россия, 125315, Москва, ул. Часовая, д.20.

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>4</sup> Университет г. Осло, департамент информатики, Норвегия, Осло, район Северный Акер, 0316 Осло

Ответственный за контакт с редакцией: Иванов Сергей Валерьевич, ivsv55@mail.ru

**Введение.** В настоящее время остается актуальным изучение механизмов эрекции полового члена. Однако есть трудности проведения инвазивных исследований у человека.

**Цель.** Изучить у обезьян динамику кровотока в кавернозных артериях с инвазивным измерением внутрикавернозного и системного давлений во время фармакологической пробы.

**Материалы и методы.** Исследованы 13 обезьян (павианы анубис) и 15 пациентов с нормальной эректильной функцией. Всем проведена фармакодуплерография полового члена с внутрикавернозным введением 10 мкг алпростадил (простогландин E1). Исследование обезьян проводилось в состоянии наркоза. У 11 из 13 обезьян измерялось внутрикавернозное давление (ВКД) и давление в общей бедренной артерии.

**Результаты.** Динамика кровотока в кавернозной артерии у обезьян в изучаемых фазах была аналогична динамике кровотока у человека. После введения алпростадил увеличивалась систолическая скорость ( $V_{сисст}$ ), появлялся кровоток в диастолу с увеличением скорости ( $V_{диаст}$ ), уменьшался индекс резистентности (RI). Через  $117 \pm 23$  сек в группе обезьян и через  $227 \pm 31$  сек в группе пациентов  $V_{сисст}$ ,  $V_{диаст}$  и средняя скорость ( $V_{сред}$ ) начинали уменьшаться, а RI – увеличиваться. Через  $342 \pm 66$  сек у обезьян и через  $1180 \pm 116$  сек у пациентов появлялся ретроградный кровоток в диастолу, возникало прогрессивное увеличение  $V_{сисст}$  и уменьшение  $V_{сред}$  до значений в покое. Наибольшее значение  $V_{сред}$  у обезьян наблюдалось при внутрикавернозном давлении (ВКД), равном  $39,8 \pm 3,7$  мм рт.ст. и средним артериальном давлении (АД) –  $77,7 \pm 3,1$  мм рт.ст. Ретроградный кровоток в диастолу возникал при превышении ВКД над диастолическим АД (ДАД). При максимальной скорости ретроградного кровотока ВКД было равно  $77,6 \pm 5,2$  мм рт.ст., а ДАД –  $65,5 \pm 3,3$  мм рт.ст. Значения линейной скорости кровотока у обезьян достоверно не отличались от людей во всех изучаемых фазах эрекции.

**Заключение.** Динамика кровотока в кавернозной артерии у обезьян в процессе эрекции аналогична динамике кровотока у человека. Динамика кровотока связана с динамикой градиента давления между средним системным АД и ВКД. Ретроградный кровоток в диастолу возникает при превышении ВКД над диастолическим АД.

**Ключевые слова:** обезьяны, фармакодуплерография полового члена, скорости кровотока, кавернозная артерия, внутрикавернозное давление, ретроградный диастолический кровоток.

**Для цитирования:** Иванов С.В., Овчинников Р.С., Александров Б.Ю., Кирющенко Г.П., Прудников Н.Д., Маришин Р.И., Краснов А.В., Иванов С.С., Митрохин В.М., Матвиенко Ю.А., Пятницкий И.А., Харламов Е.Ю. Гемодинамика в кавернозных артериях у обезьян при фармакологической стимуляции эрекции. Сравнение с человеком. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):42-48

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-42-48

## Hemodynamics in penile cavernosal arteries during pharmacologically induced erection in monkeys in comparison to humans

S.V. Ivanov<sup>1,2</sup>, R.S. Ovchinnikov<sup>1</sup>, B.Yu. Alexandrov<sup>1</sup>, G.P. Kiryuschenkov<sup>1</sup>, N.D. Prudnikov<sup>1</sup>, R.I. Marishin<sup>1</sup>, A.V. Krasnov<sup>2</sup>, S.S. Ivanov<sup>1</sup>, V.M. Mitrohin<sup>3</sup>, Yu.A. Matvienko<sup>1</sup>, I.A. Pyatnitskiy<sup>1</sup>, E.Yu. Kharlamov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Medical centre «RostAgroExport», Ivankovskoe Shosse 7, Moscow, 125367, Russia

<sup>2</sup> National hospital centre of «Russian Railways» JSC, 20, Chasovaya Str., Moscow, 125315, Russia

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, I Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia

<sup>4</sup> University of Oslo, Department of Computer Science, University of Oslo, P.O. Box 1072 Blindern 0316 Oslo

Contacts: Ivanov Sergey Valerievich, ivsv55@mail.ru

**Introduction.** Currently, studying of penile erection mechanisms continues to be relevant. However, invasive methods of examination in humans present some difficulties. In this connection assessment of blood flow in cavernosal arteries was performed in monkeys, by means of invasive measurement of intracavernosal pressure and systemic blood pressure during pharmacologically induced erection.

**Materials and methods.** 13 monkeys (anubis baboon) and 15 patients with normal erectile function were examined using doppler ultrasonography after intracavernosal injection of alprostadil (10 mg). All monkeys were sedated before examination. In 11 monkeys intracavernosal pressure (ICP) and pressure in common femoral artery were measured.

**Results.** Blood flow dynamics in cavernosal artery in monkeys was similar to blood flow dynamics in humans. After injection of alprostadil (prostaglandin E1), peak systolic velocity (PSV) increased, blood flow in diastole was present with increase of end diastolic velocity (EDV), resistive index (RI) decreased. In group of monkeys after  $117 \pm 23$  sec and in group of patients after  $227 \pm 31$  sec after injection PSV, EDV and mean velocity ( $V_{mean}$ ) started to decrease and RI started to increase. After  $342 \pm 66$  sec in group of monkeys and after  $1180 \pm 116$  sec in group of patients diastolic backflow was present, PSV increased and EDV decreased progressively down to the values common for the flaccid state of the penis. The maximum  $V_{mean}$  in monkeys was seen at ICP of  $39,8 \pm 3,7$  mm Hg and mean arterial pressure  $77,7 \pm 3,1$  mm Hg. Backflow in diastole appeared when ICP exceeded diastolic arterial pressure (DAP). At maximal velocity of backflow ICP was  $77,6 \pm 5,2$  mm Hg, and DAP was  $65,5 \pm 3,3$  mm Hg. Linear blood flow velocity in monkeys was not significantly different from values measured in humans in all phases of erection that were examined.

**Conclusions.** Blood flow dynamics in cavernosal artery of a monkey during erection are similar to blood flow dynamics of a human. Blood flow dynamics are associated with pressure gradient between mean systemic blood pressure and ICP. Diastolic backflow appears when ICP exceeds DAP.

**Key words:** monkeys, penile pharmaco doppler ultrasound, intracavernosal injection, blood flow velocity, cavernosal artery, intracavernosal pressure, diastolic backflow.

**For citation:** Ivanov S.V., Ovchinnikov R.S., Alexandrov B.Yu., Marishin R.I., Kiryuschenkov G.P., Prudnikov N.D., Mitrohin V.M., Krasnov A.V., Ivanov S.S., Matvienko Yu.A., Pyatnitskiy I.A., Kharlamov E.Yu. Hemodynamics in penile cavernosal arteries during pharmacologically induced erection in monkeys in comparison to humans. Experimental and clinical urology 2020;(2):42-48

## ВВЕДЕНИЕ

У человека достаточно хорошо изучены характеристики кровотока в кавернозных артериях во время фармакологических проб с помощью ультразвуковых методов исследования. Разработаны нормативы значений скоростей кровотока, выявлены феномены появления кровотока в диастолу в фазе наполнения, появления ретроградного диастолического кровотока в стадии полной эрекции [1-4]. Есть теоретические объяснения характера изменений кровотока, но отсутствуют сопоставления показателей кровотока с динамикой системного и внутрикавернозного давлений (ВКД). Очевидно, что есть трудности с инвазивным измерением ВКД у человека при фармакологической пробе. В то же время это можно сделать в экспериментах на обезьянах. Попытки изучения механизма эрекции на обезьянах с измерением кровотоков и ВКД предпринимались и ранее, но не было сопоставлений динамики показателей кровотока с динамикой ВКД и системного артериального давления (АД) в течение всего процесса эрекции [5-12].

В связи с этим, целью настоящего исследования являлось изучение динамики показателей кровотока в кавернозной артерии в зависимости от динамики ВКД и системного артериального давления при фармакологической эрекции у обезьян и сравнение полученных показателей кровотока с таковыми у человека.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели в исследование включили группу обезьян и группу людей. Группа обезьян состояла из 13 самцов – павианов анубис в возрасте 10-12 лет, весом от 22 до 27 кг. В группу людей включили 15 пациентов (42,3±1,7 лет) с первоначальной эректильной дисфункцией, но у которых была получена полная нормализация эректильной функции после курса специальных тренировок мышц таза [14].

Исследование обезьян проводилось в специальной операционной ФГБУН «НИИ медицинской приматологии» (г. Сочи). Данное исследование было одобрено этической комиссией института.

Во время исследования обезьяны находились в состоянии наркоза на спонтанном дыхании. Вводный наркоз проводился в изоляторе. Внутримышечно вводилась комбинация препаратов: Золетил (тилетамина гидрохлорид и золазепам гидрохлорид) и Ксила (ксилазина гидрохлорид) в средних терапевтических дозах в расчете на вес животного (Ксила 2,0–2,2 мл, Золетил 0,8–1,1 мл). Интраоперационно сразу же после доставки животного налаживалась седация в виде постоянной внутривенной инфузии Пропофола 80–100 мг/час через перфузор. Каждые 90 минут или по мере необходимости, а также перед отправкой в изолятор проводилась добавочная седаналгезия препаратами Золетил + Ксила, вводимых внутримышечно в дозах составляющих половину от

дозы вводного наркоза. Оценка адекватности анестезии, показателей дыхания и гемодинамики проводилась по общеклиническим критериям и показаниям кардиомонитора (сатурация кислорода – SatO<sub>2</sub>, инвазивное и неинвазивное артериальное давление, ЭКГ в 3-х отведениях, частота дыхательных движений – ЧДД).

Всем обезьянам проводилась фармакологическая проба с введением 10 мкг аллпростадила (простагландин E1) в кавернозное тело. Во время пробы проводилось исследование кровотока в одной из кавернозных артерий на ультразвуковом сканере CX50 (Philips, Нидерланды). Измерение скорости кровотока проводилось с максимально короткими интервалами в течение 20–25 мин после введения препарата.

У 11 из 13 обезьян инвазивно мониторировалось системное АД и внутрикавернозное давление. Системное АД измерялось в общей бедренной артерии с введением артериального катетера артериофикс (ООО «Б.Браун Медикал», Россия). ВКД измерялось с использованием идентичного катетера, введенного в кавернозное тело. Регистрация давлений проводилась с использованием анестезиологического монитора Philips IntelliVue MP50 (Philips, Нидерланды) с дискретизацией записи 1 Гц и параллельно с помощью АЦП PowerLab (ADInstruments, Австралия) с дискретизацией 1кГц. Данные предоставлялись в числовом и графическом виде.

Группа здоровых людей была обследована в медицинском центре при ЗАО «РостАгроЭкспорт» [13]. Всем была проведена фармакодоплерография кровотока в кавернозной артерии с использованием ультразвукового сканера EPIC 7 (Philips, Нидерланды). Измерение скорости кровотока также проводилось с максимально короткими интервалами в течение 25–30 мин после введения 10 мкг аллпростадила.

В обеих группах в процессе эрекции анализировалась непрерывная динамика систолической (V<sub>сист</sub>), диастолической (V<sub>диаст</sub>), средней (V<sub>сред</sub>) скоростей кровотока, резистивного индекса (RI, RI=(V<sub>сист</sub> – V<sub>диаст</sub>)/V<sub>сист</sub>). Помимо этого вычислялись средние значения показателей в состоянии покоя, фазе наполнения, фазе полной эрекции [1].

У обезьян динамика давлений сопоставлялась с динамикой значений показателей кровотока.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Access 2003, Microsoft Excel 2003. Средние значения представлены в виде M±m, где M – среднее значение, m – ошибка среднего. Нормальность распределения определяли с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова, асимметрии и экспресса, построение графиков распределения [14]. Достоверность различий определялась по t-критерию Стьюдента [14]. Данные считались статистически достоверными при значении p<0,05. ■

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех обезьян в фармакологической пробе были получены аналогичные человеку изменения характера кровотока в кавернозной артерии (рис.1) [1-3].

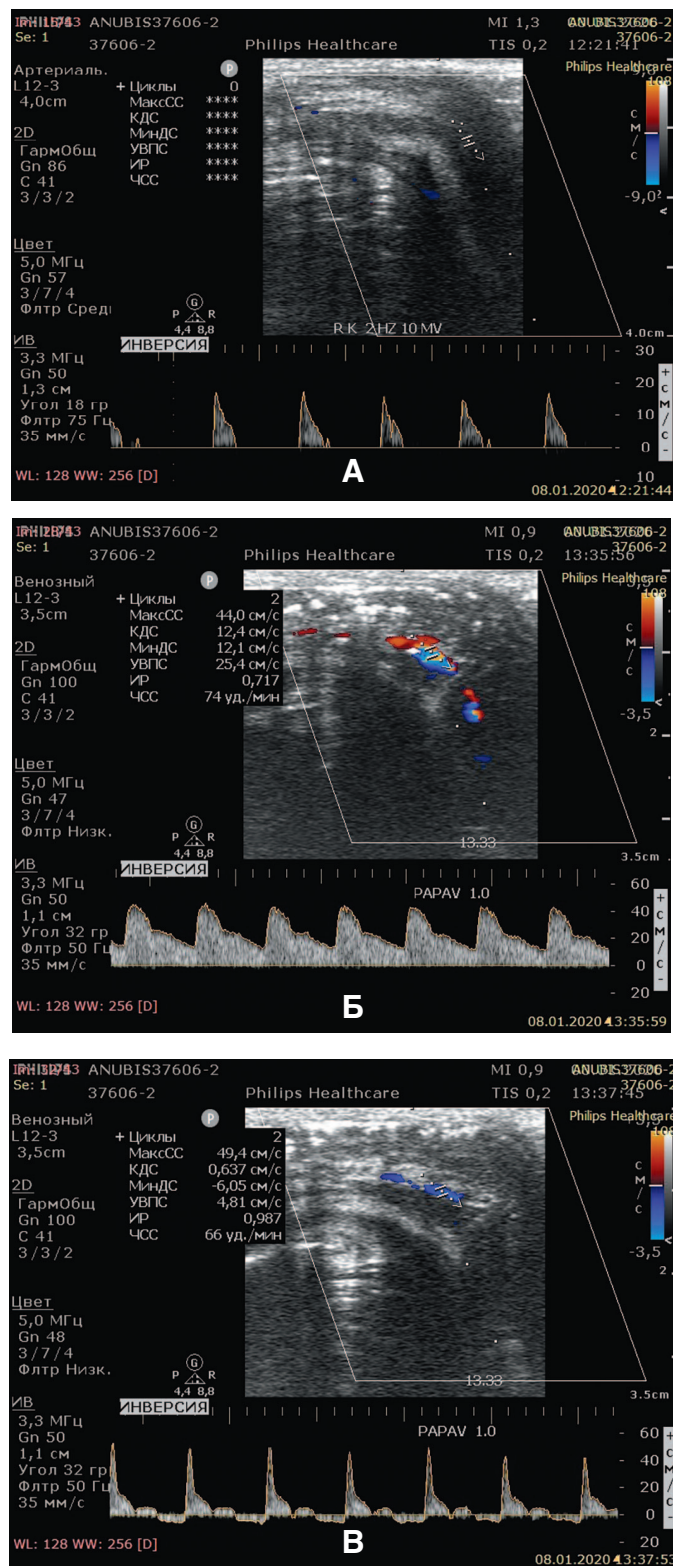


Рис. 1. Допплерограммы кровотока в кавернозной артерии у обезьяны: А) – в состоянии покоя, Б) – после внутрикавернозного введения 10 мкг алпростадил в фазе наполнения, В) – в фазе полной эрекции.

Fig. 1. Doppler ultrasonography of blood flow in cavernosal artery of a monkey: А) in flaccid state, Б) after intracavernosal injection of alprostadil (10 mg) during tumescence, В) in a fully erect penis

В состоянии покоя кровоток наблюдался только в систолу (рис. 1 А), после введения алпростадил увеличивалась систолическая скорость и появлялся антеградный кровоток в течение всей диастолы (рис. 1 Б), а в фазе полной эрекции возник ретроградный диастолический кровоток (рис. 1 В).

Пример непрерывной динамики значений показателей кровотока в течение всей фармакологической пробы у обезьяны представлен на рисунке 2.

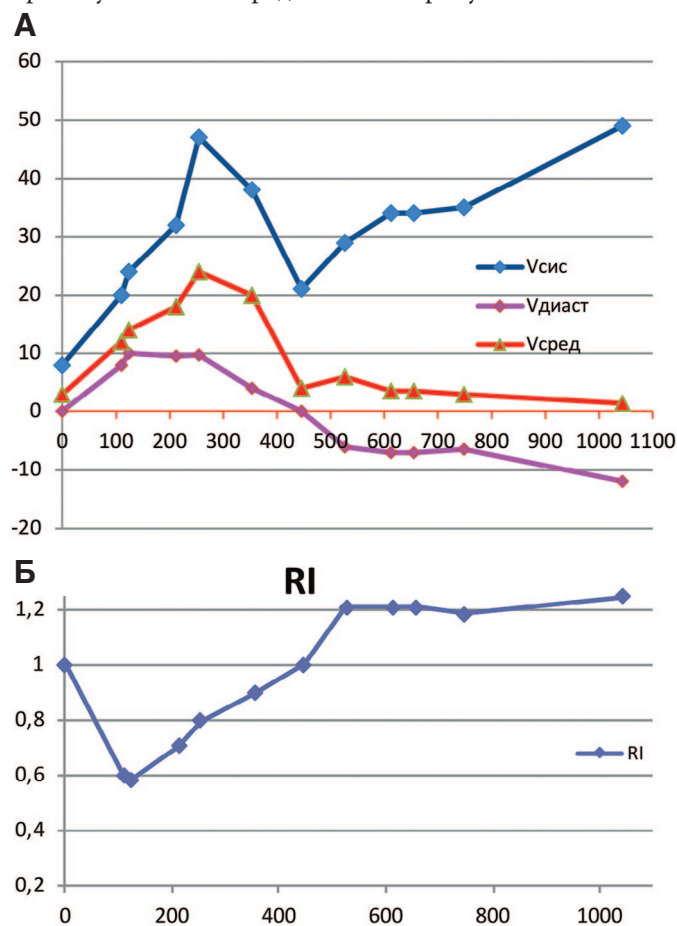


Рис. 2. А) Динамика систолической ( $V_{сис}$ ), диастолической ( $V_{диаст}$ ) и средней ( $V_{сред}$ ) скоростей кровотока в см/с и Б) резистивного индекса в относ. ед. (RI) во время фармакологической пробы у обезьяны. По горизонтальной оси – время от начала введения 10 мкг алпростадил (сек.). При времени, равном нулю, значения показателей соответствуют состоянию покоя до пробы

Fig.2. А) Changes in peak systolic velocity PSV, end diastolic velocity EDV, mean flow velocity Vmean (cm/s), and Б) changes in resistive index RI during pharmacologically induced erection in a monkey. On the horizontal axis is shown time after injection (sec.) of alprostadil (10 mg). With time at zero all variables correspond to those in flaccid state before injection

После введения препарата наблюдалось увеличение систолической ( $V_{сис}$ ), диастолической ( $V_{диаст}$ ) и соответственно средней ( $V_{сред}$ ) скоростей кровотока (рис. 2 А). В этот период начинал уменьшаться резистивный индекс (RI), отражающий периферическое сосудистое сопротивление (рис. 2 Б). С определенного момента времени скорости начинали уменьшаться, а резистивный индекс возрастать. В среднем в группе обезьян это время составляет  $117 \pm 23$  сек. от момента введения фармакологического агента. Дальнейшая динамика процесса сопровождалась уменьшением скорости анте-

градного кровотока в диастолу до нуля, и затем появления ретроградного диастолического кровотока. Появление ретроградного кровотока в диастолу происходило в среднем через  $342 \pm 66$  сек. С этого момента наблюдалось увеличение систолической скорости и постепенное уменьшение средней скорости кровотока до исходных в состоянии покоя значений. Ретроградный диастолический кровоток, свидетельствующий о нормальной функции вено-окклюзионного механизма, возник у 11 из 13 обезьян. У 2 обезьян сохранялся антеградный диастолический кровоток до конца пробы.

Пример динамики значений показателей кровотока у человека представлен на рисунке 3.

На рисунке 3А видно, что динамика скоростей кровотока у человека такая же, как у обезьяны, показанная на рисунке 2: сначала значения скоростей увеличивались, затем также с определенного момента уменьшались и появлялся ретроградный кровоток в диастолу. Параллельно с прогрессивным увеличением скорости ретроградного диастолического кровотока увеличивалась систолическая скорость. Динамика RI также не отличалась от таковой у обезьян. В отличие от группы обезьян, в группе людей, максимальное увеличение скорости и появление ретроградного диастолического кровотока происходило через более длительное время –  $227 \pm 31$  сек ( $p < 0,05$ ) и  $1180 \pm 116$  сек ( $p < 0,01$ ) соответственно.

В изучаемых группах сравнили средние значения показателей кровотока в покое и в различных фазах эрекции. В группе обезьян результаты анализировались только у 11 особей с наличием ретроградного диастолического кровотока. Результаты представлены в таблице № 1.

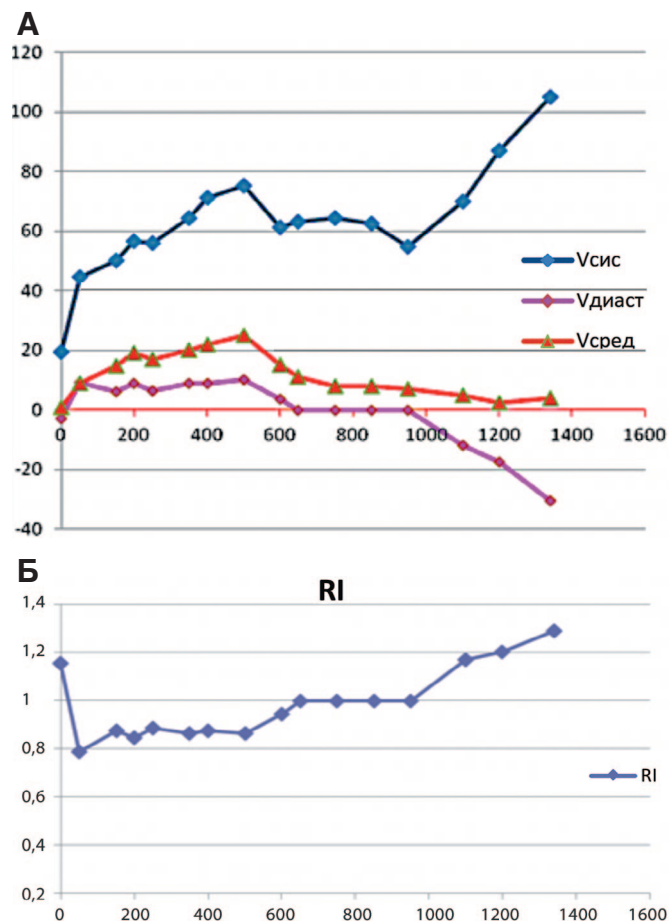


Рис. 3. А) Динамика систолической (Vсис), диастолической (Vдиаст) и средней (Vсред) скоростей кровотока в см/с и Б) резистивного индекса в относ. ед. (RI) во время фармакологической пробы у человека. По горизонтальной оси – время от начала введения 10 мкг алпростадил (сек.). При времени, равном нулю, значения показателей соответствуют состоянию покоя до пробы. Fig. 3. А) Changes in peak systolic velocity PSV, end diastolic velocity EDV, mean flow velocity Vmean (cm/s), and Б) changes in resistive index RI during pharmacologically induced erection in a human. On the horizontal axis is shown time after injection (sec.) of alprostadil (10 mg). With time at zero all variables correspond to those in flaccid state before injection.

Таблица 1. Значения показателей кровотока (M±m) в кавернозной артерии полового члена во время фармакологической пробы в группе обезьян (11) и группе людей (15)

Table 1. Blood flow variables (mean ± SEM) in penile cavernosal artery during pharmacologically induced erection, in monkeys (11), and in humans (15)

Параметр Parameter		Обезьяны (n=11) Monkeys (n=11)	Люди (n=15) Patients (n=15)	p
<b>Покой до пробы / Flaccid state before injection</b>				
V сис., см/с	PSV, cm/s	14,5 ± 3,27	10,5 ± 0,52	>0,05
V диаст., см/с	EDV, cm/s	-0,09 ± 0,3	-0,94 ± 0,31	>0,05
V сред., см/с	Vmean, cm/s	4,06 ± 2,1	1,29 ± 0,10	>0,05
RI	RI	0,98 ± 0,33	1,08 ± 0,03	>0,05
<b>Максимальное увеличение кровотока (фаза наполнения) / Maximal blood flow increase (tumescence phase)</b>				
V сис., см/с	PSV, cm/s	47,1 ± 7,1	33,2 ± 2,1	>0,05
V диаст., см/с	EDV, cm/s	9,9 ± 2,1	9,1 ± 0,7	>0,05
V сред., см/с	Vmean, cm/s	22,4 ± 3,2	15,4 ± 1,0	>0,05
RI	RI	0,77 ± 0,03	0,73 ± 0,01	>0,05
Время пика, сек	Time-to-peak, sec	117 ± 23	227 ± 31	<0,05
<b>Фаза полной эрекции / Full erection phase</b>				
V сис., см/с	PSV, cm/s	53,0 ± 10,8	50,2 ± 4,4	>0,05
V диаст., см/с	EDV, cm/s	-7,4 ± 0,9	-4,5 ± 1,28	>0,05
V сред., см/с	Vmean, cm/s	6,2 ± 2,5	6,6 ± 0,65	>0,05
RI	RI	1,18 ± 0,03	1,08 ± 0,02	<0,05
Время достижения ретроградной V диаст., сек	Time to diastolic backflow, (sec)	342 ± 66	1180 ± 116	<0,01

Из таблицы видно, что средние значения линейной скорости кровотока в группе обезьян достоверно не отличались от таковых в группе людей во всех фазах эрекции. Систолическая скорость у обезьян в состоянии покоя составляла  $14,5 \pm 3,27$  см/с, в фазе наполнения –  $47,1 \pm 7,1$  см/с, в фазе полной эрекции –  $53,0 \pm 10,8$  см/с. Средняя скорость кровотока у обезьян в фазе наполнения увеличилась с  $4,06 \pm 2,1$  до  $22,4 \pm 3,2$  см/с, то есть в среднем в 5,5 раз.

Как было уже показано ранее, различия с людьми наблюдались только во времена достижения максимальных значений скоростей и момента возникновения ретроградного диастолического кровотока, которые у человека были достоверно больше. Это можно объяснить меньшими размерами полового члена у обезьян и, в связи с этим, более быстрым наполнением.

Для исследования механизмов наполнения полового члена была сопоставлена динамика средней скорости кровотока, которая является эквивалентом объемной скорости, с динамикой ВКД и среднего системного давления. Пример динамики этих параметров у обезьяны показан на рисунке 4.

На рисунке 4 А видно, что после введения фармакологического агента наблюдается увеличение ВКД с

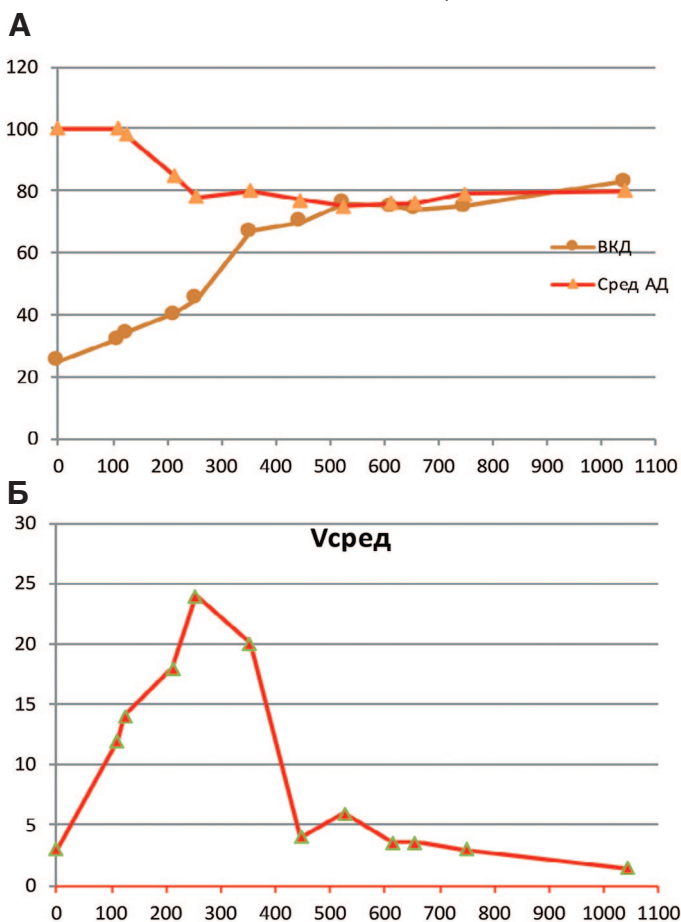


Рис. 4. А) Динамика среднего системного АД и ВКД в мм рт.ст., Б) динамика средней скорости кровотока в см/с. у обезьяны. По горизонтальной оси – время в сек от начала введения алпростадил (10 мкг)  
Fig. 4. A) Changes in mean systemic blood pressure and intracavernosal pressure (mm Hg), B) changes in mean blood flow velocity (cm/s). On the horizontal axis is shown time after injection (sec.) of alprostadil (10 mg)

25 мм рт.ст. в состоянии покоя до стабилизации на уровне 75-80 мм рт.ст. Среднее системное давление снизилось со 100 мм рт.ст. и стабилизировалось на уровне около 80 мм рт.ст.. Снижение среднего АД связано с попаданием алпростадил в общее русло кровообращения и снижением сосудистого сопротивления всего организма.

Можно наблюдать, что нарастание средней скорости кровотока происходит при большом градиенте давлений между средним системным АД и ВКД (рис.4Б). Наибольшее значение средней скорости ( $22,4 \pm 3,2$  см/с) в группе обезьян наблюдалось при ВКД, равном  $39,8 \pm 3,7$  мм рт.ст. и средним АД –  $77,7 \pm 3,1$  мм рт.ст.

Когда ВКД увеличивается до уровня среднего АД и значения становятся практически равными, значения средней скорости становятся практически такими же, как в покое ( $4,06 \pm 2,1$  см/с в покое,  $6,2 \pm 2,5$  см/с – в фазе полной эрекции ( $p > 0,05$ )).

Для выявления характера динамики кровотока в диастолу в процессе эрекции проводилось сопоставление динамики ВКД и системного диастолического АД (ДАД) с динамикой диастолической скорости кровотока. Пример типичной динамики у той же обезьяны (рис. 3 и 4) показан на рисунке 5.

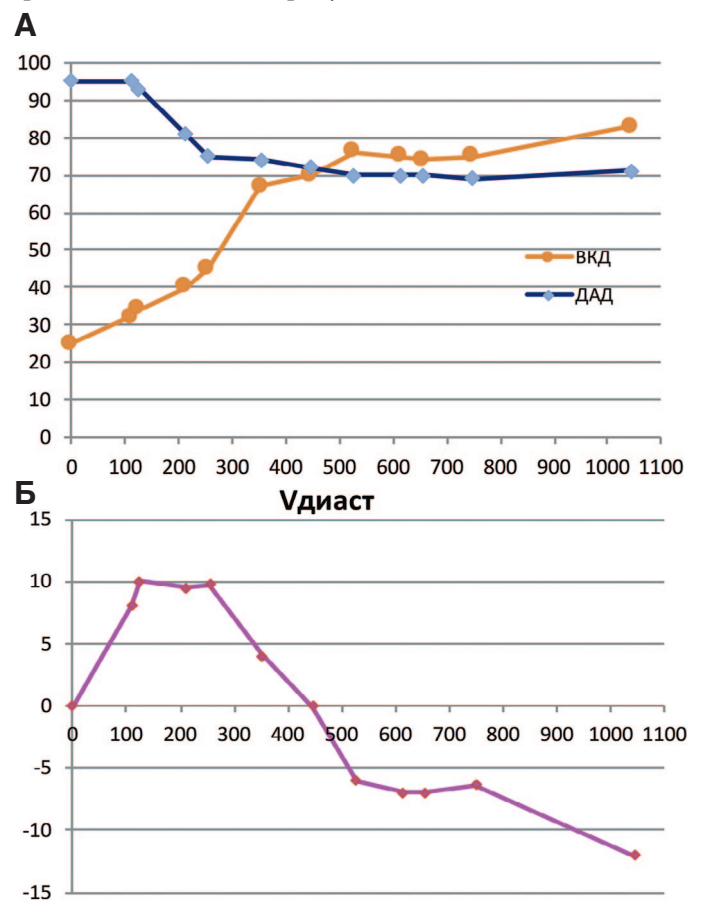


Рис. 5. А) Динамика ДАД и ВКД в мм рт.ст., Б) динамика диастолической скорости кровотока (Вдиаст) в см/с у обезьяны. По горизонтальной оси – время в сек. от начала введения 10 мкг алпростадил  
Fig. 5. A) Changes in mean systemic blood pressure and intracavernosal pressure (mm Hg), B) changes in mean blood flow velocity (cm/s). On the horizontal axis is shown time after injection (sec.) of alprostadil E1 (10 mg)



Из представленных данных видно, что в состоянии покоя  $V_{\text{диаст}}$  равна нулю, то есть кровоток в диастолу отсутствовал. После введения препарата появляется антеградный кровоток в диастолу и скорость его возрастает (рис. 5Б). На рис. 5А видно, что это связано с градиентом давления между ДАД и ВКД. В группе обезьян с измерением давлений и возникновением ретроградного диастолического кровотока (9 обезьян) на момент максимальной антеградной диастолической скорости ( $10,0 \pm 2,0$  см/с) ВКД было равно в среднем  $-39,8 \pm 3,7$  мм рт.ст., а ДАД  $-67,4 \pm 2,8$  мм рт.ст., то есть градиент давления составлял около 28 мм рт.ст. С определенного момента времени (на рис. 5. – через 446 сек) ВКД начинает превышать ДАД и появляется ретроградный диастолический кровоток (рис. 5Б). При этом ВКД в среднем по группе было равно  $77,6 \pm 5,2$  мм рт.ст., а ДАД  $-65,5 \pm 3,3$  мм рт.ст., то есть градиент давления был уже отрицательный, что и обусловило обратный кровоток в диастолу в кавернозной артерии – от дистальной к проксимальной части полового члена.

У двух обезьян антеградный диастолический кровоток наблюдался до конца фармакологического теста. У этих обезьян не было достигнуто превышения ВКД над ДАД. В конце фармакологического теста ВКД было в пределах 30-40 мм рт.ст. при ДАД  $-60-70$  мм рт.ст.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы изучили сосудистый механизм эрекции у обезьян, который включает фазу наполнения и фазу полной эрекции, когда ВКД достигает уровня среднего системного давления [1]. Фаза ригидности, при которой ВКД начинает превышать систолическое АД, в данной работе не изучалась, так как эта фаза не достигается при фармакологической стимуляции эрекции [3].

Полученные результаты показали, что динамика кровотока в кавернозной артерии у обезьян в изучаемых фазах была аналогична динамике кровотока у человека. Исследования на обезьянах показали, что увеличение скоростей кровотока в фазе наполнения было связано с наличием градиента давления между средним системным АД и ВКД. Очевидно, что градиент давления влияет на движение крови только при раскрытии сообщения между артериальной системой кавернозного тела и кавернами, а также расширении самих каверн. На это указывает резкое падение сосудистого сопротивления – уменьшение резистивного индекса.

По мере заполнения каверн нарастает ВКД и постепенно уменьшается градиент давления, что приводит после нарастания к уменьшению скоростных показателей кровотока в кавернозной артерии. Уменьшение скорости кровотока наблюдается до момента выравнивания ВКД со средним системным давлением. При этом ВКД становится выше диастолического АД и возникает ретроградный кровоток в диастолу. Значения средней скорости кровотока приближаются к значениям состояния покоя,

что указывает на достижение конечного объема наполнения полового члена. Это подтверждается и стабилизацией ВКД в этот момент.

Возникновение ретроградного диастолического кровотока в кавернозных артериях свидетельствует о срабатывании вено-окклюзионного механизма, так как в это время кровь в систолу по кавернозной артерии проходит в дистальный отдел органа, а в диастолу возвращается назад в проксимальный отдел. Очевидно, что наличие венозного оттока от каверн исключает возникновение ретроградного диастолического кровотока, так как есть куда оттекает крови из артериального русла.

С момента появления ретроградного диастолического кровотока наблюдается прогрессивное увеличение систолической скорости кровотока. Это может быть объяснено тем, что обратный отток в диастолу от дистальной к проксимальной части органа создает в дистальном отделе артерии более низкое давление перед систолой, и в результате возникает бОльший, чем в покое, градиент давления в систолу между проксимальным и дистальным отделами артерии. При этом, чем больше увеличивается скорость ретроградного кровотока в диастолу, тем больше градиент и тем больше должна повышаться систолическая скорость.

В нашем исследовании были получены значения линейной скорости кровотока у обезьян, достоверно не отличающиеся от людей во всех изучаемых фазах эрекции. Однако, это не указывает на одинаковость объемных скоростей и связано с различием диаметров сосудов. При измерениях в фазе наполнения были получены значения диаметра от 0,3 до 0,5 мм, что практически почти в 2 раза, меньше по сравнению с человеком. В то же время, аналогичный характер динамики показателей кровотока, близкие значения линейной скорости могут указывать на то, что результаты исследований на обезьянах могут быть экстраполированы на физиологию эректильной функции у человека.

## ВЫВОДЫ

1. Динамика кровотока в кавернозных артериях у обезьян при фармакологической стимуляции эректильной функции аналогична динамике кровотока у человека: в фазе наполнения появляется антеградный кровоток в диастолу, наблюдается сначала увеличение, а затем уменьшение скоростных показателей кровотока. В фазу полной эрекции возникает ретроградный кровоток в диастолу, систолическая скорость повышается, средняя скорость кровотока постепенно уменьшается или стабилизируется;

2. Динамика скоростных показателей кровотока в процессе эрекции связана с динамикой градиента давления между средним системным и внутрикавернозным давлением. При большом градиенте после начала фармакологической пробы наблюдается возрастание скоростных показателей, при последующем уменьшении градиента возрастание прекращается и скоростные

показатели начинают уменьшаться до практического исчезновения градиента давления;

3. Ретроградный кровоток в диастолу в кавернозных артериях возникает при превышении внутрикавернозного давления над диастолическим. Возникновение ретроградного диастолического кровотока свидетельствует о срабатывании вено-окклюзионного механизма;

4. Значения линейной скорости кровотока у обезьян достоверно не отличаются от людей во всех изучаемых фазах эрекции. Аналогичный характер динамики показателей кровотока и близкие значения линейной скорости создают предпосылки для экстраполяции результатов исследований, полученных на обезьянах, на физиологию эректильной функции у человека. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Textbook of Erectile Dysfunction. Second Edition. [Edit.: C.C. Carson, R.Kirby, I. Goldstein, M. Wyllie]. London: Informa Healthcare, 2009, 548 p.
2. Tang Y, Guo X, Jiang X, He L, Wen J. Dynamic observation of penile hemodynamic change in patients with vasculogenic erectile dysfunction after prostaglandin E1 treatment. *Scientific Research and Essays* 2011; 6 (17): 3770-3775. doi: 10.5897/SRE11.923.
3. Sikka SC, Hellstrom WJG, Brock G, Morales AM. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. *J Sex Med* 2013;10(1):120-129. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02825.x.
4. Cavallini G, Scropio FI, Zucchi A. Peak systolic velocity thresholds of cavernosal penile arteries in patients with and without risk factors for arterial erectile deficiency. *Andrology* 2016; 4: 1187–1192. doi: 10.1111/andr.12242.
5. Lue TF, Takamura T, Schmidt RA, Palubinskas AJ, Tanagho EA. Hemodynamics of erection in the monkey. *J Urol* 1983; 130(6):1237-41. doi: 10.1016/s0022-5347(17)51768-1.
6. Lue TF. The mechanism of penile erection in the monkey. *Semin Urol* 1986; 4(4):217-24.
7. Abozeid M, Juenemann KP, Luo JA, Lue TF, Yen TS, Tanagho EA.. Chronic papaverine treatment: the effects of repeated injections on the simian erectile response and penile tissue. *J Urol* 1987;138(5):1263. 10.1016/s0022-5347(17)43581-6.
8. Aboseif SR, Breza J, Bosch RJ, Benard F, Stief CG., Stackl W, et al. Local and systemic effects of chronic intracavernous injection of papaverine, prostaglandin E1, and saline in primates. *J Urol* 1989; 142 (2 Pt 1): 403-8. 10.1016/s0022-5347(17)38773-6.
9. Bosch R.J., Benard F, Aboseif S.R., Stief C.G., Stackl W, et al. Changes in penile he-

- modynamics after intracavernous injection of prostaglandin E1 and prostaglandin I2 in pigtail monkeys. *Int J Impotence Res* 1989;(1):211–221.
10. Diederichs W, Kaula NF, Lue TF, Tanagho EA. The effect of subatmospheric pressure on the simian penis. *J Urol* 1989; 142(4):1087-9. doi: 10.1016/s0022-5347(17)39001-8.
11. Trigo-Rocha F, Hsu GL, Donatucci CF, Martinez-Piñero L, Lue TF, Tanagho EA. Intracellular mechanism of penile erection in monkeys. *NeuroUrol Urodyn* 1994;13(1):71-80. doi: 10.1002/nau.1930130110.
12. Trigo-Rocha F, Donatucci CF, Hsu GL, Nunes L, Lue TF, Tanagho EA. The effect of intracavernous injection of potassium channel openers in monkeys and dogs. *Int J Impot Res* 1995;7(1):41-8.
13. Иванов С.С., Александров Б.Ю., Иванов С.В., Краснов А.В., Маришин Р.И. и др. Оценка эффективности тренировок мышц промежности в восстановлении эректильной функции. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(4):80-85. doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-80-85. [Ivanov S.S., Aleksandrov B.Yu., Ivanov S.V., Krasnov A.V., Marishin R.I., et al. The evaluation of effectiveness of perineal muscles training in restoring erectile function. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2019;(4):80-85. (In Russian)]
14. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: Издательство РАМН 2000; с. 52.[Platonov A.E. Statisticheskij analiz v medicine i biologii: zadachi, terminologiya, logika, komp'yuternye metody [Statistical analysis in medicine and biology: tasks, terminology, logic, computer methods]. M.: Izdatel'stvo RAMN 2000; 52 s. (In Russian)]

### Сведения об авторах:

Иванов С.В. – д.м.н., профессор, зав. отделением функциональной диагностики Научного клинического центра ОАО «Российские Железные Дороги», профессор кафедры функциональной и лучевой диагностики ФНМО РУДН; ivsv55@mail.ru, AuthorID 741538  
Ivanov S.V. – Dr.Sc., chief of the Functional diagnostics department at the National hospital centre of «Russian Railways» JSC. Professor at the Functional and radiation diagnostics department at the Faculty of continued medical education at PFUR; ivsv55@mail.ru  
Овчинников Р.С. – к.м.н., зам. главного врача медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; romzec@yandex.ru  
Ovchinnikov R.S. – PhD, Deputy Head physician of the Medical centre «RostAgroExport»; romzec@yandex.ru  
Александров Б.Ю. – врач медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; raemed@mail.ru  
Aleksandrov B.Yu. – Physician at the Medical centre «RostAgroExport»; raemed@mail.ru  
Кирющенко Г.П. – врач медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; amorphis07@inbox.ru  
Kiryuschenkov G.P. – Physician at the Medical centre «RostAgroExport»; amorphis07@inbox.ru  
Прудников Н.Д. – врач медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; prudnikov.nikita@gmail.com  
Prudnikov N.D. – Physician at the Medical centre «RostAgroExport»; prudnikov.nikita@gmail.com  
Маришин Р.И. – врач медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; marishin-urology@mail.ru  
Marishin R.I. – Physician at the Medical centre «RostAgroExport»; marishin-urology@mail.ru  
Краснов А.В. – к.м.н., врач отделения урологии Научного клинического центра ОАО «РЖД»; medaleks@rambler.ru, AuthorID 1007897  
Krasnov A.V. – Ph.D., urologist at the Urology department at the National hospital centre of «Russian Railways» JSC; medaleks@rambler.ru; ORCID 0000-0003-0535-8338  
Иванов С.С. – к.м.н., кардиолог медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт», доцент кафедры функциональной и лучевой диагностики ФНМО РУДН; ua3shn@mail.ru, AuthorID 741751  
Ivanov S.S. – Ph.D., Cardiologist at the Medical centre «RostAgroExport»; Assistant Professor at the Functional and radiation diagnostics department at the Faculty of continued medical education at PFUR; ua3shn@mail.ru  
Митрохин В.М. – к.б.н., доцент кафедры физиологии МБФ, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, vmitrohin@gmail.com, AuthorID 815849  
Mitrokhin V.M. Ph.D., assistant professor department of physiology, Pirogov Russian National Research Medical University, vmitrohin@gmail.com  
Матвиенко Ю.А. – зам. главного врача медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; speed200@yandex.ru  
Matvienko Yu.A. – Deputy Head physician of the Medical centre «RostAgroExport»; speed200@yandex.ru  
Пятницкий И.А. – врач медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; iapyatnitskiy@gmail.com  
Pyatnitskiy I.A. – Physician at the Medical centre «RostAgroExport»; iapyatnitskiy@gmail.com  
Харламов Е.Ю. – профессор университета з.Осло, департамент информатики, evgeny.kharlamov@ifi.uio.no  
Kharlamov E.Yu. – Associate Professor, Department of Informatics, University of Oslo; evgeny.kharlamov@ifi.uio.no

### Вклад авторов:

Иванов С.В. – написание текста рукописи, 15%  
Овчинников Р.С. – проведение экспериментов и получение данных, 15%  
Александров Б.Ю. – разработка дизайна исследования, 15%  
Кирющенко Г.П. – анестезиологическое обеспечение экспериментов, 10%  
Прудников Н.Д. – анестезиологическое обеспечение экспериментов, 10%  
Маришин Р.И. – проведение экспериментов, 5%  
Краснов А.В. – проведение экспериментов, 5%  
Иванов С.С. – анализ статистических данных, 5%  
Митрохин В.М. – проведение экспериментов и получение данных, 5%  
Матвиенко Ю.А. – организация экспериментов, 5%  
Пятницкий И.А. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 5%  
Харламов Е.Ю. – анализ релевантных научных публикаций по теме, 5%

### Authors' contributions:

Ivanov S.V. – article writing, 15%  
Ovchinnikov R.S. – conducting experiments and obtaining data, 15%  
Alexandrov B.Yu. – developing the research design, 15%  
Kiryuschenkov G.P. – anesthetic support of experiments, 10%  
Prudnikov N.D. – anesthetic support of experiments, 10%  
Marishin R.I. – conducting experiments, 5%  
Krasnov A.V. – conducting experiments, 5%  
Ivanov S.S. – analyzing statistical data, 5%  
Mitrokhin V.M. – conducting experiments and obtaining data, 5%  
Matvienko Yu.A. – organization of experiments, 5%  
Pyatnitskiy I.A. – search and analysis of publications on the topic of the article, 5%  
Kharlamov E.Yu. – analysis of relevant literature, 5%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

Авторы подтверждают, что при проведении экспериментального исследования на животных авторы соблюдали институциональные и национальные стандарты по использованию лабораторных животных.  
The authors confirm that when conducting experimental research on animals, the authors observed institutional and national standards for the use of laboratory animals.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
*Financing.* The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 17.03.20  
*Received:* 17.03.20

**Принята к публикации:** 20.04.20  
*Accepted for publication:* 20.04.20



Почки требуют  
своевременной  
заботы

# НЕФРОБАК

Сбалансированный комплекс, с уникальным механизмом действия, способствующий уменьшению выраженности и длительности эпизодов хронического пиелонефрита, а также профилактике обострений хронического пиелонефрита.

- Уникальное решение в комплексной терапии и профилактике обострений хронического пиелонефрита
- Повышает эффективность антибактериальной терапии
- Ингибирует образование биопленок



[www.shpharma.ru](http://www.shpharma.ru)

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.11.003.E.002596.07.19 от 30.07.2019

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Показатели гемодинамики полового члена в пробе с Алпростадиллом до и после курса тренировок мышц промежности

С.С. Иванов<sup>1</sup>, Б.Ю. Александров<sup>1</sup>, С.В. Иванов<sup>1,2</sup>, А.В. Краснов<sup>2</sup>, Р.И. Маришин<sup>1</sup>, Ю.А. Матвиенко<sup>1</sup>, Р.С. Овчинников<sup>1</sup>, И.А. Пятницкий<sup>1</sup>, В.М. Митрохин<sup>1</sup>, Г.П. Кирющенко<sup>1</sup>, Н.Д. Прудников<sup>1</sup>, Е.Ю. Харламов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Медицинский центр при ЗАО «Ростагроэкспорт». Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, д.7.

<sup>2</sup> Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», Россия, 125315, Москва, ул. Часовая, д.20.

<sup>3</sup> Университет г. Осло, департамент информатики, Норвегия, Осло, район Северный Акер, 0316 Осло

Ответственный за контакт с редакцией: Сергей Сергеевич Иванов, ua3shm@mail.ru

**Введение.** Исследовано влияние тренировок мышц промежности на изменение гемодинамики полового члена при эректильной дисфункции (ЭД).

**Материалы и методы.** Пациентам проводилось комплексное обследование (осмотр терапевта, уролога, анализы, инструментальные исследования). Исключены пациенты с психогенной ЭД. В исследование включено 24 мужчины (22-74 лет), средний возраст 47,7±2,5 лет с длительностью ЭД 19±2,9 месяцев, с МИЭФ-5 – 16,4±0,8 баллов. Всем пациентам инструментально измерялась сила мышц промежности, и проводилась фармакодотплерография (ФДГ) с 10 мкг алпростадилла. Изменялись показатели кровотока в кавернозных и дорсальных артериях, в глубокой дорсальной вене в трех фазах (покой, наполнение, полная эрекция). В фазе полной эрекции инструментально измерялись показатели жесткости полового члена. Затем пациенты проходили курс тренировок мышц промежности и вновь измерялась сила мышц промежности и проводилась ФДГ.

**Результаты.** После тренировок сила мышц промежности возросла в среднем в 3,4 раза ( $p < 0,001$ ). У 16 (67%) пациентов отмечалось восстановление нормальной эректильной функции (ЭФ). Исходно все пациенты не отличались по параметрам пенильной гемодинамики в состоянии покоя и в фазе наполнения. У пациентов с последующим восстановлением ЭФ отмечались достоверно более высокие показатели систолического ускорения в кавернозных артериях в фазе полной эрекции –  $477 \pm 40 \text{ см/с}^2$ . У пациентов без восстановления ЭФ –  $290 \pm 30 \text{ см/с}^2$ . В результате тренировок показатели гемодинамики у пациентов без восстановления ЭФ не изменились. У пациентов с восстановлением ЭФ в фазе полной эрекции отмечалось достоверное увеличение систолической скорости и систолического ускорения в кавернозных артериях, появление в них ретроградного диастолического кровотока, что свидетельствовало о повышении внутрикавернозного давления выше системного диастолического; двукратное снижение оттока по глубокой дорсальной вене. Изменения параметров гемодинамики в этой группе привели к достоверному увеличению параметров жесткости.

**Заключение.** Систолическое ускорение в кавернозных артериях в фазе полной эрекции является важным прогностическим критерием восстановления ЭФ с помощью тренировок мышц промежности.

**Ключевые слова:** эректильная дисфункция, тренировка мышц промежности, гемодинамика полового члена, кавернозные артерии.

**Для цитирования:** Иванов С.С., Александров Б.Ю., Иванов С.В., Краснов А.В., Маришин Р.И., Матвиенко Ю.А., Овчинников Р.С., Пятницкий И.А., Митрохин В.М., Кирющенко Г.П., Прудников Н.Д., Харламов Е.Ю. Показатели гемодинамики полового члена в пробе с Алпростадиллом до и после курса тренировок мышц промежности. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):50-57

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-50-57

## Penile hemodynamics with intracavernosal injection of alprostadil before and after the course of perineal muscles strengthening exercises

S.S. Ivanov<sup>1</sup>, B.Yu. Alexandrov<sup>1</sup>, S.V. Ivanov<sup>1,2</sup>, A.V. Krasnov<sup>2</sup>, R.I. Marishin<sup>1</sup>, Yu.A. Matvienko<sup>1</sup>, R.S. Ovchinnikov<sup>1</sup>, I.A. Pyatnitskiy<sup>1</sup>, V.M. Mitrohin<sup>1</sup>, G.P. Kiryuschenkov<sup>1</sup>, N.D. Prudnikov<sup>1</sup>, E.Yu. Kharlamov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medical centre «RostAgroExport», Russia, 125367, Moscow, Ivankovskoe Shosse 7,

<sup>2</sup> National hospital centre of «Russian Railways» JSC, , Russia, 125315, Moscow, Chasovaya Str. 20

<sup>3</sup> University of Oslo, Department of Computer Science, University of Oslo, P.O. Box 1072 Blindern, 0316 Oslo

Contacts: Ivanov Sergey Sergeevich, ua3shm@mail.ru

**Introduction.** Impact of perineal muscles strengthening exercises on penile hemodynamics in patients with erectile dysfunction (ED) was studied.

**Materials and methods.** Complete physical examination of patients was performed, including examination by a therapist, urologist, including medical tests and instrumental methods of examination. Patients with psychogenic erectile dysfunction were excluded. The study engaged 24 men with the mean age 47,7±2,5 years ranging from 22 to 74 years, with a duration of ED of 19±2,9 months and scores on IIEF-5 scale 16,4±0,8. All patients gave written informed consent. In all patients power in perineal muscles was measured and Doppler sonography during pharmacologically induced erection was performed after intracavernosal injection of alprostadil (10 µg). Blood flow parameters in cavernosal and dorsal arteries and in deep dorsal vein in all phases of erection (flaccid state, tumescence, full erection) were measured. In fully erect state rigidity of the penis was evaluated. All patients underwent a course of perineal muscles strengthening exercises. After this training power in perineal muscles was measured and Doppler sonography during pharmacologically induced erection was performed again.

**Results.** After perineal strengthening exercises power in perineal muscles increased on average in 3,4 times ( $p < 0,001$ ). In 16 patients (67%) recovery of normal erectile function (EF) was noted. Initially all patients had similar penile blood flow parameters in flaccid and in tumescence states. In patients with subsequent EF recovery reliably higher values of systolic acceleration in cavernosal arteries in fully erect state were measured –  $477 \pm 40 \text{ cm/s}^2$ . In patients without EF recovery systolic acceleration was  $290 \pm 30 \text{ cm/s}^2$ . In patients without EF recovery penile hemodynamics after the course of exercises did not change. In patients with EF recovery following findings were indicated: reliably higher values of peak systolic velocity (PSV) and systolic acceleration in cavernosal arteries, also diastolic backflow appeared, thus indicating increase of intracavernosal pressure (ICP) over systemic diastolic pressure; twofold reduction of outflow in deep dorsal vein. Changes in hemodynamics in this group of patients resulted in reliable increase of penile rigidity.

**Conclusions.** Systolic acceleration in cavernosal arteries in a fully erect penis is a significant prognostic criterion for EF recovery after the course of perineal strengthening exercises.

**Key words:** erectile dysfunction, perineal muscles, penile hemodynamics, cavernosal arteries.

**For citation:** Ivanov S.V., Ovchinnikov R.S., Alexandrov B.Yu., Marishin R.I., Kiryuschenkov G.P., Prudnikov N.D., Mitrohin V.M., Krasnov A.V., Ivanov S.S., Matvienko Yu.A., Pyatnitskiy I.A., Kharlamov E.Yu. Penile hemodynamics with intracavernosal injection of alprostadil before and after the course of perineal muscles strengthening exercises. Experimental and clinical urology 2020;(2):50-57

## ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами были изучены параметры жесткости полового члена до и после тренировок мышц промежности [1]. Было показано, что у 84% пациентов с эректильной дисфункцией (ЭД) был достигнут положительный результат по увеличению, как поверхностной, так и продольной жесткости полового члена, определяемых инструментально во время пробы с аллпростадиллом. Во время пробы проводилось и исследование кровотоков в кавернозных и дорсальных артериях, а также в глубокой дорсальной вене. Эта статья представляет результаты оценки кровообращения полового члена в пробе с аллпростадиллом до и после курса тренировок мышц промежности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 24 мужчины в возрасте от 22 до 74 лет с жалобами на ЭД. Средний возраст  $47,7 \pm 2,5$  лет. Все пациенты после подписания информированного согласия проходили комплексное обследование, включавшее терапевтический и урологический осмотр, лабораторные анализы (общий анализ крови и мочи, расширенный биохимический анализ крови, коагулограмму, анализы на инфекции, на тиреоидные гормоны и стероидный профиль), ЭКГ, тредмил-тест, биоимпедансное исследование всего тела, ультразвуковое дуплексное исследование артерий и вен нижних конечностей, фармакодупплегрографию (ФДГ) полового члена. Пациенты с психогенной ЭД в настоящее исследование не включались. Средняя длительность ЭД составляла  $19,0 \pm 2,9$  месяцев. Все исследуемые заполняли опросник МИЭФ-5 (международный индекс эректильной функции). По данным опросника у двух пациентов была значительная ЭД (менее 10 баллов по шкале МИЭФ-5), у остальных – легкая и умеренная ЭД (11-20 баллов). Среднее значение МИЭФ-5 по всем пациентам было равно  $16,4 \pm 0,8$  баллов.

У всех пациентов измерялась сила мышц промежности на медицинском кресле «Furun», оснащенном программным обеспечением HnJ-7000 (Южная Корея). Результаты измерений представлены в единицах Кгс ( $=9,8$  Ньютон).

ФДГ включала исследование кровотока в кавернозных, дорсальных артериях и в глубокой дорсальной вене на ультразвуковом сканере EPIC 7 (Philips, Нидерланды) в состоянии покоя и после интракавернозного введения 10 мкг аллпростадилла (Простагландин E1). Измерение параметров кровотока проводилось с максимально короткими интервалами последовательно на каждом сосуде в течение 30-35 мин после введения препарата. Изменялись систолическая ( $V_{\text{сист}}$ ), диастолическая ( $V_{\text{диаст}}$ ), средняя ( $V_{\text{сред}}$ ) скорости кровотоков, ускорение систолической скорости в артериях, средняя скорость кровотока в глубокой дорсальной вене. Вычислялся индекс

сопротивления кровотоку (резистивный индекс – RI) по формуле  $(V_{\text{сист}} - V_{\text{диаст}})/V_{\text{сист}}$ . Выделялась фаза наполнения и фаза полной эрекции [2]. В фазе наполнения выбирались максимальные значения показателей. Для каждой артерии вычислялись средние значения показателей по двум одноименным сосудам.

Критериями фазы полной эрекции являлись: исчезновение в кавернозных артериях антеградного (положительного) диастолического кровотока, появление ретроградного (отрицательного) диастолического кровотока, достижение максимального значения RI [3]. При сохранении антеградного диастолического кровотока более 20 минут после введения препарата инструментальные измерения производились при достижении максимальной клинической жесткости по шкале Goldstein [4]. Исходно у всех пациентов определялась 1-2 степень жесткости.

В фазе полной эрекции проводилось пальпаторное определение жесткости по шкале Goldstein и инструментальное измерение продольной и поверхностной жесткости. Для измерения продольной жесткости использовался прибор Digital Inflection Regidometr (DIR-H501, Uroan 21, (Electromedicina, Испания) [1]. Измерялось усилие в граммах, которое нужно приложить, чтобы получить изгиб полового члена по продольной оси. Измерение производилось при базовом тоне мышц промежности и при их максимальном произвольном напряжении. По результатам наших предыдущих исследований у здоровых пациентов эти показатели составляют более 800 и 1200 г соответственно [1].

Для измерения поверхностной жесткости полового члена использовался серийный магнитодинамический индикатор давления ИГД-03 производства АО «ГРПИЗ» (Россия) [5]. Количественные показания прибора оценивались в относительных единицах. Измерения проводились в проксимальной, средней и дистальной части, на дорсальной и вентральной поверхностях обоих кавернозных тел, в общей сложности – в 12 точках, по которым вычислялось среднее значение показателя. В состоянии покоя значения показателя составляют 10-15 относительных единиц [5]. По результатам наших предыдущих обследований пациентов с нормальной эректильной функцией выявлено, что при максимальной ригидности значения показателя достигают 40-50 относительных единиц [5].

Всем пациентам проводился курс тренировок, который состоял из 21 тренировки мышц промежности на кресле «Furun» 6 раз в неделю. Каждая тренировка состояла из 2 сеансов по 30 минут. Режим тренировки автоматически подбирался программой HnJ-7000 с учетом антропометрических данных пациента и исходных показателей силы мышц промежности. Трижды в неделю, перед тренировкой на кресле, в течение 1 часа проводилась тренировка с фитнес-инструктором по специальной методике. Во время этой тренировки выполнялись упражнения, направленные на увеличение

общефизической выносливости и улучшение кровообращения малого таза.

После завершения курса тренировок проводилось повторное обследование для оценки эффективности лечения. Обследование включало повторное заполнение опросника МИЭФ-5, измерение силы мышц промежности и ФДГ с 10 мкг алпростадилла по тому же протоколу, что и при первичном обследовании.

По результатам лечения пациенты были разделены на две группы на основе клинических и инструментальных критериев оценки достигнутой жесткости полового члена. В группу 1 были включены 16 пациентов с восстановлением нормальной эректильной функции (ЭФ). Средний возраст составил  $42,3 \pm 1,7$  года. Средняя длительность ЭД в этой группе составляла  $13,0 \pm 1,8$  месяцев. У всех была достигнута 4 степень жесткости полового члена по шкале I. Goldstein. В группу 2 были включены 8 пациентов без восстановления ЭФ. Средний возраст составил  $58,7 \pm 2,5$  года. Средняя длительность ЭД во второй группе составляла  $30,0 \pm 3,4$  месяцев. У этих пациентов в результате тренировок была достигнута 2-3 степень жесткости по шкале I. Goldstein.

Хранение данных и их статистическая обработка осуществлялись с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Access 2003, Microsoft Excel 2003. Анализируемые параметры по группам представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – ошибка среднего. Достоверность различий определялась по  $t$ -критерию Стьюдента [6]. Данные считались статистически достоверными при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние значения МИЭФ-5, сила мышц промежности и параметров жесткости полового члена у пациентов изучаемых групп до курса тренировок представлены в таблице 1.

Пациенты исследуемых групп до курса тренировок статистически достоверно не различались по результатам субъективной оценки МИЭФ-5, силе мышц промежности и поверхностной жесткости полового члена ( $p > 0,05$ ). Достоверно ниже были показатели продольной жесткости у пациентов группы 2 ( $p < 0,05$ ). Значения аналогичных параметров после курса тренировок представлены в таблице 2. Из таблиц 1 и 2 видно, что в обеих группах в результате курса тренировок статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличилось количество баллов по шкале МИЭФ-5. Сила мышц промежности возросла до практически близких значений в обеих группах – до  $13,0 \pm 0,87$  и  $10,3 \pm 0,99$  Кгс, соответственно у пациентов группы 1 и группы 2 ( $p > 0,05$ ). В то же время, значения поверхностной и продольной жесткости полового члена в группе 1 значительно повысились по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,01$ ), а в группе 2 значимого увеличения жесткости не наблюдалось, что и послужило еще одним объективным критерием включения этих пациентов в данную группу – (без восстановления ЭФ).

Результаты исследования кровообращения полового члена в состоянии покоя до и после курса тренировок в исследуемых группах представлены в таблице 3.

В состоянии покоя не наблюдалось различий в величинах показателей кровообращения между группами.

**Таблица 1. Значения МИЭФ-5, сила мышц промежности, и параметров жесткости у пациентов изучаемых групп до курса тренировок**

Table 1. IIEF-5 scores, perineal muscles power and penile rigidity in groups of patients before exercises

Параметр Parameter	Группа 1 (n=16) Group 1 (n=16)	Группа 2 (n=8) Group 2 (n=8)	p
МИЭФ-5 IIEF-5	$16,6 \pm 0,88$	$15,2 \pm 1,1$	–
Сила мышц промежности (Кгс) Perineal muscles power (kgf)	$3,92 \pm 0,34$	$3,81 \pm 0,38$	–
<b>Фармакологическая проба с внутрикавернозным введением алпростадилла 10 мкг Intracavernosal injection of alprostadil 10 µg</b>			
Поверхностная жесткость (отн.ед.) Superficial rigidity (relative units)	$28,0 \pm 1,3$	$24,0 \pm 1,9$	–
Продольная жесткость (г) Longitudinal rigidity (g)	$490 \pm 33$	$347 \pm 37$	$< 0,01$
Продольная жесткость при усилии мышц (г) Longitudinal rigidity with muscular effort (g)	$850 \pm 52$	$676 \pm 63$	$< 0,05$

**Таблица 2. Показатели МИЭФ-5, силы мышц промежности, и параметров жесткости у пациентов изучаемых групп после курса тренировок**

Table 2. IIEF-5 scores, perineal muscles power and penile rigidity in groups of patients after exercises

Параметр Parameter	Группа 1 (n=16) Group 1 (n=16)	Группа 2 (n=8) Group 2 (n=8)	p
МИЭФ-5 IIEF-5	$24,2 \pm 0,33$	$20,0 \pm 1,5$	–
Сила мышц промежности (Кгс) Perineal muscles power (kgf)	$13,0 \pm 0,87$	$10,3 \pm 0,99$	–
<b>Фармакологическая проба с внутрикавернозным введением алпростадилла 10 мкг Intracavernosal injection of alprostadil 10 µg</b>			
Поверхностная жесткость (отн.ед.) Superficial rigidity (relative units)	$40,0 \pm 1,0$	$24,7 \pm 2,4$	$< 0,01$
Продольная жесткость (г) Longitudinal rigidity (g)	$842 \pm 63$	$392 \pm 72$	$< 0,01$
Продольная жесткость при усилии мышц (г) Longitudinal rigidity with muscular effort (g)	$1398 \pm 60$	$684 \pm 104$	$< 0,01$

Не выявлено изменений кровообращения и в результате курса тренировок. После тренировок наблюдались только более низкие значения ускорения систолического кровотока в кавернозной и дорсальной артериях у пациентов без улучшения ЭФ (группа 2).

Максимальные значения показателей кровотока в фазе наполнения во время фармакологической пробы показаны в таблице 4.

В фазе наполнения, как и в фазе покоя, достоверных изменений показателей кровообращения в артериях полового члена и глубокой дорсальной вене в результате курса тренировок не наблюдалось в обеих группах.

После курса тренировок пациенты группы 2 имели достоверно более низкие значения всех показателей кро-

вотока в дорсальных артериях, кроме показателя RI. Средняя скорость кровотока в глубокой дорсальной вене после тренировок в фазе наполнения была практически одинакова в обеих группах ( $p>0,05$ ).

Таким образом, курс тренировок не повлиял на максимальные значения показателей кровотока в сосудах полового члена в фазе наполнения в обеих группах. Группа пациентов без восстановления ЭФ в целом отличалась меньшими скоростями кровотока в проэректильных артериях как до, так и после тренировок с различной степенью статистической достоверности. Различия в скорости кровотока в глубокой дорсальной вене были менее выраженными между группами до и после тренировок. ■

**Таблица 3. Параметры пенильного кровотока ( $M\pm m$ ) в состоянии покоя у пациентов с восстановлением и без восстановления эректильной функции до и после курса тренировок**

**Table 3. Penile blood flow parameters ( $M\pm m$ ) in flaccid state in patients with or without erectile function recovery before and after course of exercises**

Показатель Parameter	Группа 1 (n=16) Group 1 (n=16)			Группа 2 (n=8) Group 2 (n=8)		
	До Before	После After	p	До Before	После After	p
<b>Кавернозная артерия Cavernosal artery</b>						
V сист, см/с PSV, cm/s	10,1±0,88	10,4±0,55	-	10,3±1,64	10,5±1,48	-
V диаст, см/с EDV, cm/s	-0,6±0,32	-1,01±0,33	-	-0,6±0,31	-1,04±0,51	-
V средн, см/с Vmean, cm/s	1,22±0,10	1,22±0,10	-	1,55±0,28	1,78±0,44	-
RI, отн.ед. RI, rel. units	1,03±0,02	1,09±0,03	-	1,05±0,02	1,09±0,04	-
Ускорение Vcист, см/с <sup>2</sup> Systolic acceleration, cm/s <sup>2</sup>	151±13	203±17*	<0,05	168±29	139±20*	-
<b>Дорсальная артерия Dorsal artery</b>						
V сист, см/с PSV, cm/s	24,4±2,3	28,31±2,5	-	28,8±3,1	25,2±2,0	-
V диаст, см/с EDV, cm/s	-3,25±0,97	-2,3±1,25	-	-1,46±0,8	-2,66±0,92	-
V средн, см/с Vmean, cm/s	3,51±0,99	3,45±0,43	-	4,66±0,75	3,87±0,54	-
RI, отн.ед. RI, rel. units	1,17±0,04	1,13±0,03	-	1,08±0,03	1,11±0,04	-
Ускорение Vcист, см/с <sup>2</sup> Systolic acceleration, cm/s <sup>2</sup>	371±37	497±61*	-	330±34	314±30*	-
<b>Глубокая дорсальная вена Deep dorsal vein</b>						
V средн, см/с Vmean, cm/s	1,22±0,15	1,56±0,18	-	1,17±0,14	1,88±0,22	-

Достоверных различий между группами до тренировок нет, после курса тренировок выявлены значимые ( $p<0,05$ ) различия по ускорению Vcист в кавернозных и дорсальных артериях

**Таблица 4. Максимальные значения параметров пенильного кровотока ( $M\pm m$ ) при ФДГ в фазе наполнения у пациентов с восстановлением и без восстановления эректильной функции до и после курса тренировок**

**Table 4. Maximal penile blood flow parameters ( $M\pm m$ ) in Doppler sonography during pharmacologically induced erection in tumescence state in patients with or without erectile function recovery before and after course of exercises**

Показатель Parameter	Группа 1 (n=16) Group 1 (n=16)			Группа 2 (n=8) Group 2 (n=8)		
	До Before	После After	p	До Before	После After	p
<b>Кавернозная артерия Cavernosal artery</b>						
V сист, см/с PSV, cm/s	33,2±2,1	33,0±2,2	-	29,3±2,4	28,8±2,0	-
V диаст, см/с EDV, cm/s	9,53±0,61	8,92±0,74	-	7,4±0,90	6,9±0,67	-
V средн, см/с Vmean, cm/s	16,27±1,0	15,34±1,1"	-	13,8±1,2	11,8±1,1"	-
RI, отн.ед. RI, rel. units	0,71±0,01	0,73±0,01	-	0,74±0,02	0,76±0,02	-
Ускорение Vcист, см/с <sup>2</sup> Systolic acceleration, cm/s <sup>2</sup>	250±25	266±27	-	201±23	209±19	-
<b>Дорсальная артерия Dorsal artery</b>						
V сист, см/с PSV, cm/s	53,5±4,5*	62,5±5,2"	-	37,4±4,8*	36,0±4,5"	-
V диаст, см/с EDV, cm/s	9,57±1,0*	10,9±1,75"	-	5,69±1,41*	6,24±1,14"	-
V средн, см/с Vmean, cm/s	18,8±1,6	21,9±2,71"	-	13,5±2,2	13,03±1,92"	-
RI, отн.ед. RI, rel. units	0,82±0,01	0,84±0,02	-	0,86±0,03	0,84±0,02	-
Ускорение Vcист, см/с <sup>2</sup> Systolic acceleration, cm/s <sup>2</sup>	484±63*	641±54"	-	325±38*	289±34"	-
<b>Глубокая дорсальная вена Deep dorsal vein</b>						
V средн, см/с Vmean, cm/s	4,55±0,46	6,20±1,14	-	3,83±0,46	4,68±0,61	-

Достоверные различия ( $p<0,05$ ) между группами: до тренировок (\*) – по Vcист, Vдиаст и ускорению Vcист в дорсальной артерии. После тренировок (") – по Vсредн в кавернозной артерии, и по всем показателям кровотока, кроме RI – в дорсальной артерии

Показатели кровообращения в фазе полной эрекции представлены в таблице 5.

В фазе полной эрекции в группе 1 после курса тренировок в кавернозных артериях достоверно увеличилась систолическая скорость кровотока в среднем с  $36,3 \pm 2,8$  до  $50,6 \pm 4,7$  см/с ( $p < 0,05$ ). Повысилось также ускорение систолической скорости кровотока с  $477 \pm 40$  до  $722 \pm 86$  см/с<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). До тренировок в группе 1 наблюдался антеградный кровоток в диастолу со средней скоростью  $1,2 \pm 0,85$  см/с. После тренировок у всех пациентов группы появился ретроградный кровоток в диастолу ( $-4,38 \pm 1,36$  см/с), что свидетельствовало о повышении внутрикавернозного давления (ВКД) выше системного диастолического. Пример характера изменения кровотока в диастолу до и после курса тренировок приведен на рисунке 1.

У пациентов группы 1 наблюдалось увеличение сопротивления кровотоку в фазе полной эрекции – RI увеличился с  $0,94 \pm 0,02$  до  $1,07 \pm 0,02$  отн.ед. ( $p < 0,001$ ).

В дорсальной артерии после тренировок наблюдалось увеличение систолической скорости и ускорения, увеличение сопротивления кровотоку (RI). Антеград-

ный кровоток в диастолу наблюдался как до, так и после тренировок без достоверных изменений. В глубокой дорсальной вене скорость кровотока достоверно уменьшилась с  $4,59 \pm 0,55$  до  $2,40 \pm 0,25$  см/с ( $p < 0,01$ ).

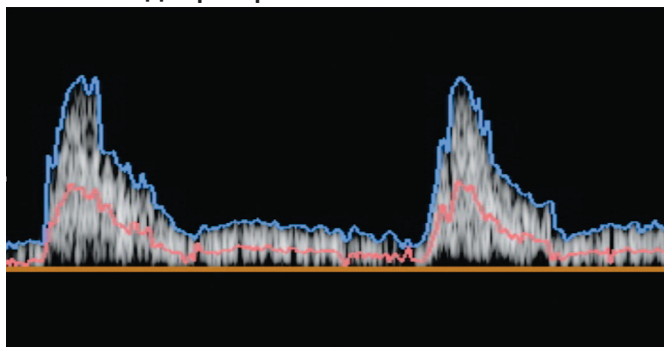
В группе 2 достоверных изменений скоростей кровотока и сопротивления в кавернозных и дорсальных артериях, а также в глубокой дорсальной вене после курса тренировок не наблюдалось.

При сравнении результатов изучаемых групп после курса тренировок у пациентов группы 2 наблюдались более низкие значения показателей систолической скорости и сопротивления (RI) в кавернозных артериях, систолической скорости и ускорения в дорсальных артериях и достоверно большая скорость кровотока в глубокой дорсальной вене. В отличие от группы 1, в кавернозных артериях после тренировок сохранялся антеградный кровоток в диастолу.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании изучалось влияние курса тренировок мышц промежности на пенильную гемоди-

До тренировок Before exercises



После тренировок After exercises

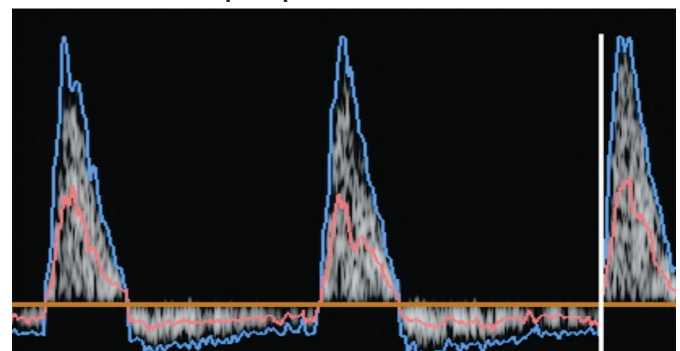


Рис. 1. Допплерограммы кровотока в кавернозной артерии в фазе полной эрекции до и после курса тренировок мышц промежности в группе с восстановлением ЭФ  
До тренировок – кровоток в диастолу антеградный, после тренировок – ретроградный  
Fig. 1. Doppler sonography of cavernous artery in fully erect state in patients with erectile function recovery before and after course of exercises  
Before exercises blood flow is antegrade, after exercises – retrograde

Таблица 5. Параметры пенильного кровотока ( $M \pm m$ ) при ФДГ в фазе полной эрекции у пациентов с восстановлением и без восстановления эректильной функции до и после курса тренировок  
Table 5. Penile blood flow parameters ( $M \pm m$ ) in Doppler sonography during pharmacologically induced erection in fully erect state in patients with or without erectile function recovery before and after course of exercises

Показатель Parameter	Группа 1 (n=16) Group 1 (n=16)			Группа 2 (n=8) Group 2 (n=8)			
	До Before	После After	p	До Before	После After	p	p
<b>Кавернозная артерия Cavernosal artery</b>							
V сист, см/с PSV, cm/s	$36,3 \pm 2,8$	$50,6 \pm 4,7^*$	$<0,05$	$31,8 \pm 2,5$	$32,5 \pm 2,8^*$	-	-
V диаст, см/с EDV, cm/s	$1,2 \pm 0,85^*$	$-4,38 \pm 1,36^*$	$<0,01$	$4,21 \pm 1,1^*$	$2,56 \pm 1,43^*$	-	-
V средн, см/с Vmean, cm/s	$8,28 \pm 0,77$	$6,5 \pm 0,74^*$	-	$11,0 \pm 1,33$	$9,6 \pm 1,10^*$	-	-
RI, отн.ед. RI, rel. units	$0,94 \pm 0,02$	$1,07 \pm 0,02^*$	$<0,001$	$0,87 \pm 0,03$	$0,89 \pm 0,04^*$	-	-
Ускорение V сист, см/с <sup>2</sup> Systolic acceleration, cm/s <sup>2</sup>	$477 \pm 40^*$	$722 \pm 86^*$	$<0,05$	$290 \pm 30^*$	$350 \pm 48^*$	-	-
<b>Дорсальная артерия Dorsal artery</b>							
V сист, см/с PSV, cm/s	$55,6 \pm 4,0$	$75,7 \pm 4,0$	$<0,01$	$43,4 \pm 3,92$	$56,5 \pm 5,62^*$	-	-
V диаст, см/с EDV, cm/s	$10,5 \pm 1,24$	$8,9 \pm 2,13$	-	$9,7 \pm 1,93$	$10,0 \pm 2,53$	-	-
V средн, см/с Vmean, cm/s	$20,5 \pm 2,1$	$23,5 \pm 2,3$	-	$18,2 \pm 2,4$	$23,4 \pm 2,9$	-	-
RI, отн.ед. RI, rel. units	$0,81 \pm 0,02$	$0,89 \pm 0,02$	$<0,05$	$0,82 \pm 0,03$	$0,87 \pm 0,05$	-	-
Ускорение V сист, см/с <sup>2</sup> Systolic acceleration, cm/s <sup>2</sup>	$458 \pm 36^*$	$658 \pm 50$	$<0,01$	$311 \pm 30^*$	$413 \pm 46^*$	-	-
<b>Глубокая дорсальная вена Deep dorsal vein</b>							
V средн, см/с Vmean, cm/s	$4,59 \pm 0,55$	$2,40 \pm 0,25^*$	$<0,01$	$2,97 \pm 0,37$	$4,56 \pm 0,89^*$	-	-

Достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между группами до тренировок (\*) – по V диаст и ускорению V сист в кавернозной артерии, ускорению V сист в дорсальной артерии, по V средн в глубокой дорсальной вене. После тренировок (\*\*) – по всем показателям кровотока в кавернозных артериях, по V сист и ускорению V сист в дорсальных артериях, V средн в глубокой дорсальной вене



намику в состоянии покоя и при фармакологической эрекции. Было выделено 2 группы пациентов – с восстановлением ЭФ (группа 1) и без восстановления ЭФ (группа 2) по объективным показателям жесткости полового члена. В результате тренировок в обеих группах была достигнута практически одинаковая сила мышц промежности, увеличившаяся в среднем в 3,4 раза относительно исходных показателей.

В состоянии покоя до тренировок группы не различались по параметрам пенильной гемодинамики. Группа без восстановления ЭФ характеризовалась более низкими показателями кровотока в проэректильных артериях по сравнению с группой пациентов с улучшением ЭФ. Курс тренировок достоверно не повлиял на пенильную гемодинамику в фазе наполнения в обеих группах.

Основные изменения кровообращения в результате курса тренировок наблюдались в фазе полной эрекции у пациентов с восстановлением ЭФ.

Одним из физиологически важных феноменов в этой фазе являлся характер изменения кровотока в диастолу в кавернозных артериях. До тренировок у пациентов наблюдался антеградный кровоток в диастолу, то есть от проксимальной части полового члена к дистальной. Наличие антеградного кровотока в диастолу свидетельствовало о превышении диастолического АД над внутрикавернозным давлением (ВКД). То есть, до тренировок в этой стадии не достигалось ВКД выше, чем системное диастолическое АД. После курса тренировок в этой группе наблюдалось появление ретроградного диастолического кровотока, то есть направленного от дистальной к проксимальной части органа. Это косвенно свидетельствовало о превышении ВКД над диастолическим АД, что сопровождалось значительным увеличением жесткости полового члена (таблицы 1 и 2). Таким образом, были получены признаки повышения ВКД в фазе полной эрекции в результате курса тренировок мышц промежности.

Появлением ретроградного диастолического кровотока может быть объяснено повышение систолической скорости и систолического ускорения в этой фазе. Обратный отток от дистальной части органа создает в дистальной части артерии более низкое давление перед систолой, и в результате большой градиент давления в систолу.

У пациентов без восстановления ЭФ отсутствие достижения достаточной жесткости полового члена после курса тренировок сочеталось с сохранением антеградного диастолического кровотока.

Наличие антеградного диастолического кровотока в фазе полной эрекции свидетельствовало также об отсутствии гидродинамических условий для срабатывания веноокклюзионного механизма. Исчезновение кровотока в диастолу и появление ретроградного кровотока свидетельствует о полном срабатывании веноокклюзионного механизма, то есть, возникновении ситуации,

когда кровь в систолу по кавернозной артерии направляется в дистальную часть, а в диастолу возвращается в сторону проксимальной части органа. Это свидетельствует об отсутствии сброса крови в венозную систему. Этим объясняется и близкое к двукратному снижение скорости кровотока в глубокой дорсальной вене, так как прекращается сброс из каверн в эмиссарные вены и кровотока в глубокой дорсальной вене уже зависит только от кровотока в дорсальных артериях [2,3].

В дорсальных артериях в этой фазе после курса тренировок также наблюдалось увеличение систолической скорости и систолического ускорения, но антеградный кровоток в диастолу сохранялся практически на том же уровне, что и до тренировок. В эту фазу кровотока из дорсальных артерий уже не проникает в кавернозные тела через огибающие артерии. Кровоток из дорсальных артерий через артериальную дугу головки, через каверны головки и артерио-венозные анастомозы возвращается в глубокую дорсальную и уретральную вены [2].

## ВЫВОДЫ

1. Увеличение силы мышц промежности в результате курса тренировок приводит к достоверным изменениям кровообращения полового члена только в фазе полной эрекции. В состоянии покоя и в фазе наполнения достоверных изменений показателей кровообращения не наблюдается;
2. У пациентов с восстановлением эректильной функции в результате тренировок в фазе полной эрекции происходит достоверное увеличение линейной систолической скорости и ее ускорения в кавернозных и дорсальных артериях, уменьшение средней скорости кровотока в глубокой дорсальной вене;
3. У пациентов с восстановлением эректильной функции в фазе полной эрекции появляется ретроградный диастолический кровоток в кавернозных артериях, что свидетельствует о повышении ВКД выше системного диастолического АД;
4. Изменения гемодинамики и увеличение ВКД выше диастолического АД приводят к достоверному значительному увеличению параметров поверхностной и продольной жесткости полового члена;
5. Положительные изменения пенильной гемодинамики в результате тренировок мышц промежности отмечались у пациентов с меньшей длительностью ЭД. У пациентов с большей длительностью ЭД тренировки существенно не повлияли на параметры пенильного кровотока;
6. Важным гемодинамическим фактором, влияющим на прогноз восстановления эректильной функции с помощью укрепления мышц промежности является систолическое ускорение в кавернозных артериях в фазе полной эрекции. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Иванов С.С., Александров Б.Ю., Иванов С.В., Краснов А.В., Маришин Р.И. и др. Оценка эффективности тренировок мышц промежности в восстановлении эректильной функции. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;4:80-85 [Ivanov S.S., Aleksandrov B.Yu., Ivanov S.V., Krasnov A.V., Marishin R.I. et al. The evaluation of effectiveness of perineal muscles training in restoring erectile function. *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2019;4:80-85. (In Russian)].
2. Textbook of Erectile Dysfunction. Second Edition. Editors: C.C. Carson, R.Kirby, I. Goldstein, M. Wyllie. London : Informa Healthcare, 2009, 548 p.
3. Sikka S.C., Hellstrom W.J.G., Brock G., Morales A.M. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. *J Sexl Med* 2013;10(1):120-129.
4. Goldstein I., Lue T.F., Padma-Nathan H., Rosen RS, Steers WD, Wicker PA. Oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998;338:1397-1404. doi: 10.1056/NEJM/199805143382001
5. Иванов С.В., Краснов А.В., Иванов С.С., Александров Б.Ю., Пилецкий Н.Г., Овчинников Р.С. и др. Оценка жесткости полового члена с использованием магнитодинамического индикатора давления. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018; (3):68-71. [Ivanov S.V., Krasnov A.V., Ivanov S.S., Aleksandrov B.Yu., Piletskiy N.G., Ovchinnikov R.S., etc. [The evaluation of penile rigidity using magnetodynamical pressure gauge. *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2018;3:68-71. (In Russian)].
6. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. – М.: Издательство РАМН, 2000. – 52 с. [Platonov A.E. Statistical analysis in medicine and biology: tasks, terminology, logic, computer methods. Moscow: Publishing house of the Russian Academy of medical Sciences, 2000; 52 p. (In Russian)].
7. Tang Y, Guo X, Jiang X, He L, Wen J. Dynamic observation of penile hemodynamic change in patients with vasculogenic erectile dysfunction after prostaglandin E1 treatment. *Scientific Research and Essays* 2011;6(17):3770-3775, doi: 10.5897/SRE11.923

## Сведения об авторах:

Иванов С.С. – к.м.н., кардиолог медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт», доцент кафедры функциональной и лучевой диагностики ФНМО РУДН; ua3shm@mail.ru, AuthorID 741751

Ivanov S.S. – Ph.D., Cardiologist at the Medical centre «RostAgroExport»; Assistant Professor at the Functional and radiation diagnostics department at the Faculty of continued medical education at PFUR; ua3shm@mail.ru

Александров Б.Ю. – врач медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; raemed@mail.ru

Aleksandrov B.Yu. – Physician at the Medical centre «RostAgroExport»; raemed@mail.ru

Иванов С.В. – д.м.н., профессор, зав. отделением функциональной диагностики Научного клинического центра ОАО «Российские Железные Дороги», профессор кафедры функциональной и лучевой диагностики ФНМО РУДН; ivsv55@mail.ru, AuthorID 741538

Ivanov S.V. – Dr.Sc., chief of the Functional diagnostics department at the National hospital centre of «Russian Railways» JSC. Professor at the Functional and radiation diagnostics department at the Faculty of continued medical education at PFUR; ivsv55@mail.ru

Краснов А.В. – к.м.н., врач отделения урологии Научного клинического центра ОАО «РЖД»; medaleks@rambler.ru, AuthorID 1007897

Krasnov A.V. – Ph.D., urologist at the Urology department at the National hospital centre of «Russian Railways» JSC; medaleks@rambler.ru; ORCID 0000-0003-0535-8338

Маришин Р.И. – врач медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; marishin-urology@mail.ru

Marishin R.I. – Physician at the Medical centre «RostAgroExport»; marishin-urology@mail.ru

Матвиенко Ю.А. – зам. главного врача медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; speed200@yandex.ru

Matvienko Yu.A. – Deputy Head physician of the Medical centre «RostAgroExport»; speed200@yandex.ru

Овчинников Р.С. – к.м.н., зам. главного врача медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; romzec@yandex.ru

Ovchinnikov R.S. – Ph.D., Deputy Head physician of the Medical centre «RostAgroExport»; romzec@yandex.ru

Пятницкий И.А. – врач медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; iapyatnitskiy@gmail.com

Pyatnitskiy I.A. – Physician at the Medical centre «RostAgroExport»; iapyatnitskiy@gmail.com

Митрохин В.М. – к.б.н., доцент кафедры физиологии МБФ, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, vmitrohin@gmail.com, AuthorID 815849

Mitrokhin V.M. – Ph.D., assistant professor department of physiology, Pirogov Russian National Research Medical University, vmitrohin@gmail.com

Кирющенко Г.П. – врач медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; amorphis07@inbox.ru

Kiryuschenkov G.P. – Physician at the Medical centre «RostAgroExport»; amorphis07@inbox.ru

Прудников Н.Д. – врач медицинского центра при ЗАО «РостАгроЭкспорт»; prudnikov.nikita@gmail.com

Prudnikov N.D. – Physician at the Medical centre «RostAgroExport»; prudnikov.nikita@gmail.com

Харламов Е.Ю. – профессор университета з.Осло, департамент информатики, evgeny.kharlamov@ifi.uio.no

Kharlamov E.Yu. – Associate Professor, Department of Informatics, University of Oslo; evgeny.kharlamov@ifi.uio.no

## Вклад авторов:

Иванов С.С. – терапевтическое обследование пациентов, статистическая обработка результатов, написание текста статьи, 20%

Александров Б.Ю. – разработка дизайна исследования, 15%

Иванов С.В. – ультразвуковое обследование пациентов, участие в написании текста статьи, 15%

Краснов А.В. – урологическое обследование пациентов, контроль лечения, 15%

Маришин Р.И. – урологическое обследование пациентов, контроль лечения, 15%

Матвиенко Ю.А. – решение организационных вопросов, 5%

Овчинников Р.С. – участие в написании текста статьи, 5%

Пятницкий И.А. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 2%

Митрохин В.М. – консультации по анатомии, 2%

Кирющенко Г.П. – анестезиологическое сопровождение, 2%

Прудников Н.Д. – анестезиологическое сопровождение, 2%

Харламов Е.Ю. – анализ релевантных научных публикаций по теме, 2%

## Authors' contributions:

Ivanov S.S. – physical examination of patients, statistical processing of the results, article writing, 20%

Aleksandrov B.Yu. – development of research design, 15%

Ivanov S.V. – doppler ultrasound examination of patients, participation in article writing, 15%

Krasnov A.V. – urological examination of patients, treatment monitoring, 15%

Marishin R.I. – urological examination of patients, treatment monitoring, 15%

Matvienko Yu.A. – arrangement of organizational issues, 5%

Ovchinnikov R.S. – participation in article writing, 5%

Pyatnitskiy I.A. – search and review of publications on research topic, 2%

Mitrokhin V.M. – consultations on anatomical issues, 2%

Kiryuschenkov G.P. – monitored anesthesia care, 2%

Prudnikov N.D. – monitored anesthesia care, 2%

Kharlamov E.Yu. – analysis of relevant scientific publications, 2%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 26.02.20

**Received:** 26.02.20

**Принята к публикации:** 20.03.20

**Accepted for publication:** 20.03.20



**НЕОБХОДИМЫЙ АКСЕССУАР  
КАЖДОГО МУЖЧИНЫ**

# ГАРДАПРОСТ

- ♥ уникальное решение для пациентов, страдающих ДГПЖ и ПИН
- ♥ аналогов в России нет

**КУРКУМИН + ГЕНИСТЕИН + ЭПИГАЛЛОКАТЕХИН-3-ГАЛЛАТ**



№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.11.003.E.004904.11.18

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Электрохимический лизис в терапии рака предстательной железы (экспериментальное исследование)

**Е.В. Аниканова<sup>3</sup>, К.Б. Колонтарев<sup>1</sup>, Г.П. Генс<sup>2</sup>, Е.А. Прилепская<sup>1</sup>, М.В. Ковылина<sup>1</sup>, Д.Ю. Пушкарь<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

<sup>2</sup> Кафедра онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

<sup>3</sup> ЧУЗ ЦКБ № 2 «РЖД-Медицина», Россия, 129128, г. Москва, ул. Будайская, д.2

**Ответственный за контакт с редакцией:** Аниканова Екатерина Владимировна, [anikanova1801@gmail.com](mailto:anikanova1801@gmail.com)

**Введение.** К числу методов малоинвазивного лечения больных раком предстательной железы относят и метод электрохимического лизиса, в основе которого лежит повреждение клеток в результате окислительно-восстановительных реакции, вызванных воздействием постоянным низкоинтенсивным электрическим током.

**Цель.** Оценить морфологические изменения в опухолевой ткани и тканях предстательной железы, возникающие вследствие электрохимического воздействия.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на операционном материале (12 удаленных предстательных желез) пациентов с морфологически подтвержденным раком предстательной железы. Электровоздействие на железы осуществляли с помощью пластинчатых электродов электрическим током силой 50-70 мА и напряжением 10 В в течение 180 минут.

**Результаты.** При макроскопической оценке препаратов в проекции анода выявляли обугливание и сухость ткани, в проекции катода – размягчение и отек тканей. Определялась четкая граница между участками поврежденной ткани и неизменными тканями. Размеры повреждения ткани соответствовали площади электродов. Глубина деструкции ткани составляла  $1,7 \pm 0,8$  мм (от 0,9 до 2,5 мм) под катодом и  $4,8 \pm 1,7$  мм (от 2,1 до 7,6 мм) – под анодом. При микроскопической оценке в проекции анода изменения ткани соответствовали коагуляционному некрозу, в проекции катода – колликвационному некрозу. Деструктивные изменения одинаково встречались как в опухолевой ткани, так и в тканях предстательной железы.

**Выводы.** Электрохимическое воздействие вызывает некротические изменения в тканях предстательной железы, обнаруживаемое при морфологическом исследовании. Полученные результаты являются предварительными и нуждаются в дальнейшей оценке в рамках клинических исследований.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, малоинвазивные методы лечения, электрохимический лизис, деструкция опухоли.

**Для цитирования:** Аниканова Е.В., Колонтарев К.Б., Генс Г.П., Прилепская Е.А., Ковылина М.В., Пушкарь Д.Ю. Электрохимический лизис в терапии рака предстательной железы (экспериментальное исследование). Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):58-66

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-58-66

## Electrochemical lysis in the therapy of prostate cancer (experimental study)

**E. V. Anikanova<sup>3</sup>, K. B. Kolontarev<sup>1</sup>, G. P. Guens<sup>2</sup>, E. A. Prilepskaya<sup>1</sup>, M. V. Kovylyina<sup>1</sup>, D. Yu. Pushkar<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Department of Urology A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20 Delegatskaya st, Moscow, 127473, Russia

<sup>2</sup> Department of Oncology A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20 Delegatskaya st, Moscow, 127473, Russia

<sup>3</sup> Central Clinical Hospital №. 2 «Russian Railways-Medicine»; 2. Budayskaya st., Moscow, 129128, Russia

**Contacts:** Anikanova Ekaterina Vladimirovna, [anikanova1801@gmail.com](mailto:anikanova1801@gmail.com)

**Introduction.** Minimally invasive treatment of prostate cancer includes the method of electrochemical lysis, which causes damage to cells as a result of redox reactions caused by exposure to a low-energy direct current.

The study objective is to evaluate the histopathological outcomes in cancer tissue and prostate tissue after electrochemical lysis.

**Materials and methods.** Its efficacy for prostate cancer was assessed in removed prostate glands of men with prostate cancer (n=12) by applying 2 plate electrodes to deliver current with a power of 50-70 mA and a voltage of 10 V for 180 min.

**Results.** Changes at electrode-tumor junctions were immediate, with dryness at the anode and oedema at the cathode. The electrochemical ablation zones were characterized as areas coagulation necrosis at the anode, colliquation necrosis at the cathode. The ablation zone was well demarcated, showing trenchant delineations between viable and nonviable tissue. The size of areas necrosis corresponded to the area of the electrodes. The depth of tissue damage was  $1.7 \pm 0.8$  mm (0.9 to 2.5 mm) at the cathode and  $4.8 \pm 1.7$  mm (2.1 to 7.6 mm) at the anode. Microscopically, coagulation necrosis of tissues was detected at the anode and colliquation necrosis was detected at the cathode. The electrochemical ablation zones occurred in both tumor tissue and prostate tissue.

**Conclusions.** Histopathological assessment of the prostate after electrochemical lysis Showed necrotic tissue in the ablation zone. No viable tissue was observed in the electrochemical lysis ablation zone. The results obtained are preliminary and need to be further evaluated in clinical trials.

**Key words:** prostate cancer, minimally invasive treatment, electrochemical lysis, tumor destruction.

**For citation:** Anikanova E. V., Kolontarev K. B., Guens G. P., Prilepskaya E. A., Kovylyina M. V., Pushkar D. Yu. Electrochemical lysis in the therapy of prostate cancer (experimental study). Experimental and clinical urology 2020;(2):58-66

В последние годы возрастает интерес к малоинвазивным методам лечения больных с локализованным раком предстательной железы. К числу таких методов относят криотерапию, терапию высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуковым излучением (HIFU), лазерную интерстициальную терапию, фотодинамическую терапию и электропорацию [1,2]. На сегодняшний день только криотерапия рекомендована международными ассоциациями урологов в качестве самостоятельного лечения больных раком предстательной железы [3].

Методы, основанные на применении электрического тока, так же относят к малоинвазивному лечению. Применяют как переменный, так и постоянный электрический ток. В экспериментальных исследованиях было установлено, что низкочастотный переменный ток оказывает ингибирующее действие на клетки глиобластом и рака предстательной железы у лабораторных животных [4,5]. Однако существенным недостатком применения низкочастотного переменного электрического тока является термическое повреждение окружающих тканей в зоне воздействия. Так же используют интервальный и непрерывный постоянный электрический ток. В первом случае воздействие на опухоль осуществляют короткими импульсами тока высокого напряжения, что приводит к образованию пор внутри клеточных мембран, нарушению гомеостаза клетки и, в конечном итоге, к ее гибели. Метод получил название необратимой электропорации [6,7]. Воздействие непрерывным постоянным электрическим током низкого напряжения (не более 15 В) получило название электрохимического лизиса или электрохимической окислительно-восстановительной терапии [8,9]. При этом разрушение опухолевых клеток происходит за счет процессов электролиза, возникающих в клетках при длительном (не менее 2 часов) воздействии.

Метод электрохимического лизиса успешно используют в онкологической практике для лечения больных с опухолями различных локализаций [9-14]. Однако опыт применения метода в терапии рака предстательной железы представлен единичными экспериментальными исследованиями и клиническим наблюдениями [5,14-16]. Следует так же отметить, что в представленных работах электровоздействие осуществляли посредством игольчатых электродов, которые имплантировали непосредственно в опухоль, в результате чего лечение было инвазивным. Разработка методики электрохимического лизиса с помощью пластинчатых электродов позволит неинвазивно осуществлять воздействие на весь орган, а не на его изолированные участки.

Целью нашего исследования являлось изучение морфологических изменений в ткани предстательной железы, возникающих в результате электрохимического воздействия, у больных раком предстательной железы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проведено нами на операционном материале (удаленные предстательные железы) 12 пациентов, которым была выполнена радикальная простатэктомия по поводу морфологически верифицированного рака предстательной железы. Характеристика пациентов, операционный материал которых был использован в экспериментальном исследовании, представлена в таблице 1.

**Таблица 1. Характеристика пациентов, операционный материал которых был использован в исследовании**

**Table.1. Characteristics of patients whose operating material was used in the study**

Показатели Characteristics	Значение Value
Возраст, лет Age, years	57,3±5,1
ПСА, нг/мл PSA, ng/ml	10,6±7,2
Объем предстательной железы, см <sup>3</sup> Prostate volume, cm <sup>3</sup>	48,7±6,4
Клиническая стадия заболевания Clinical stage	T <sub>2c</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
Степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона Gleason score	2 больных (patients) 5 больных (patients) 3 больных (patients) 2 больных (patients)
6 (3+3)	
7 (3+4)	
7 (4+3)	
8 (4+4)	

Примечание. В таблице данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±σ), а так же абсолютных величинах.  
Comment. The data in the table is the mean value and standard deviation (M±σ) and absolute values

У всех пациентов, включенных в исследование, по результатам проведенного стандартного клинико-инструментального и лабораторного обследования, была установлена локализованная стадия заболевания с высокой, умеренной и низкой дифференцировкой опухоли по шкале Глисона. Обязательным критерием отбора пациентов являлось наличие опухолевого поражения в обеих долях предстательной железы, подтвержденное результатами инструментального обследования и морфологического исследования биоптатов, полученных в ходе трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие.

Учитывая время начала аутолитических процессов в предстательной железе, операционный материал для электрохимического воздействия доставляли из операционного блока без предварительной фиксации. Перед началом электровоздействия проводили макроскопическое исследование удаленной предстательной железы. ■

Сеансы электрохимического лизиса в эксперименте проводили с помощью аппарата ВЕТ – 7 для биоэлектротерапии фирмы Horst Poduchka (Германия) (рис. 1) с пластинчатыми одноразовыми электродами из токопроводящей бумаги (рис. 2). Класс защиты аппарата ВЕТ-7 соответствует требованиям международных норм по эксплуатации медицинского оборудования IEC 60601-1.



Рис. 1. Аппарат ВЕТ – 7 фирмы Horst Poduchka (Германия)  
Fig. 1. Appliance BET-7 by Horst Poduchka (Germany)



Рис. 2. Пластинчатые электроды для электрохимического лизиса  
Fig. 2. Plate electrodes for electrochemical lysis

Аппарат ВЕТ-7 представляет собой генератор постоянного электрического тока силой от 1 до 70 мА и напряжением от 0,1 до 35 В, который подается на электродную коробку, соединенную с электродами. Программное обеспечение позволяет в on-line режиме задавать и контролировать необходимые значения, а так же динамику изменений напряжения и силы электрического тока, сопротивления тканей в зоне воздействия, длительности лечебного сеанса, отображаемые на экране монитора графически и в числовом выражении.

Сеансы электрохимического лизиса проводили в одинаковой последовательности. Вначале на поверхности одной из долей предстательной железы строго па-

раллельно друг другу фиксировали пластинчатые электроды, один из которых был представлен анодом, другой – катодом. Расположение электродов определяли согласно рекомендациям фирмы-производителя. Воздействие осуществляли только на одну из долей, вторая доля железы служила контролем. Размеры электродов подбирали индивидуально для каждого препарата таким образом, что поверхность электрода полностью покрывала поверхность доли предстательной железы. Более плотное прилегание электродов к поверхности железы обеспечивали дополнительной фиксацией электродов с помощью медицинского пластыря (рис. 3).

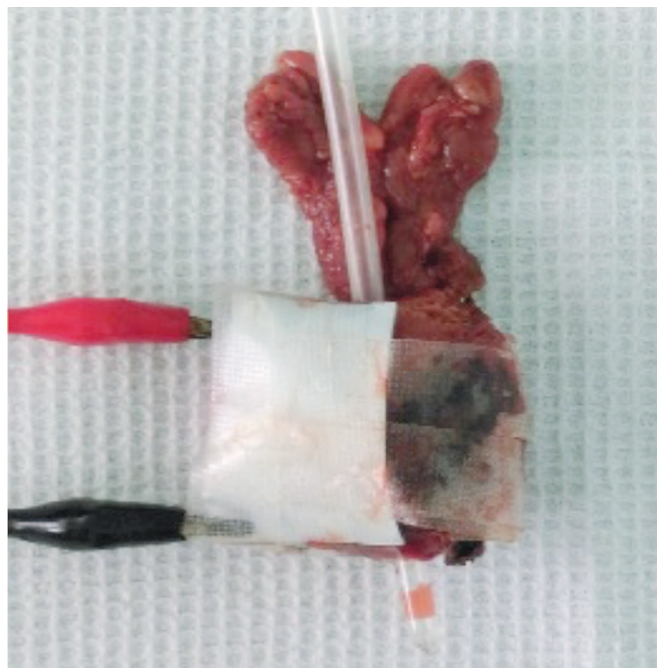


Рис. 3. Пластинчатые электроды на правой доле предстательной с фиксированными зажимами типа «крокодил». В уретру введен уретральный катетер Нелатона  
Fig. 3. Plate electrodes on the right lobe of the prostate with clips of the "crocodile" type. There is a Nelaton catheter in the urethra

Электровоздействие на препарат осуществляли постоянным электрическим током силой от 50 до 70 мА и напряжением 10 В. Значения показателей силы тока и напряжения были определены нами эмпирическим путем на трех отдельных препаратах удаленных предстательных желез пациентов перед проведением основного этапа экспериментального исследования. Критерием достигнутых оптимальных параметров электровоздействия во время сеанса, согласно рекомендациям фирмы-производителя, являлось падение значения сопротивления тканей до порогового значения 300 Ом. Время электровоздействия составляло 180 минут и автоматически определялось программой прибора.

После окончания сеанса электрохимического лизиса визуально и пальпаторно оценивали изменения ткани железы под электродами, описывали ее цвет и консистенцию, характер и форму наблюдавшихся изменений, определяли размеры наиболее визуально выраженных очагов деструкции.

Затем материал фиксировали в 10% забуференном формалине. Вырезку предстательной железы выполняли по стандартному протоколу исследования. Морфологическую оценку исследуемого препарата проводили на световом бинокулярном микроскопе с общим увеличением  $\times 100$ ,  $\times 200$  и  $\times 400$ . Иммуногистохимическое исследование выполняли с антителами к простатическому специфическому антигену (PSA), к высокомолекулярному (34 $\beta$ E12) и общему цитокератину AE1/AE3, к  $\alpha$ -метилацилКоА-рацемазе (AMACR). Для оценки лимфоцитарной инфильтрации в области воздействия использовали антитело CD 45, окрашивающее T и B лимфоциты.

Учитывая малое число наблюдений, статистический анализ полученных результатов нами не проводился. Эффективность электрохимического лизиса оценивали путем изучения морфологических изменений в тканях предстательной железы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По завершении сеансов электрохимического лизиса проводили макроскопическую оценку препаратов. Ткань железы, подвергнутая электрохимическому воздействию, визуальнo отличалась от ткани железы, на которую воздействие не осуществлялось. Во всех препаратах между измененной и неизменной тканью железы определялась четкая граница. Размеры определяемых визуальных изменений под анодом соответствовали площади поверхности электродов, а под катодом превышали площадь поверхности электрода на 2-3 мм. Измененная ткань под катодом выглядела темно-бурой, отеочной, стекловидной (рис. 4). При пальпации в про-

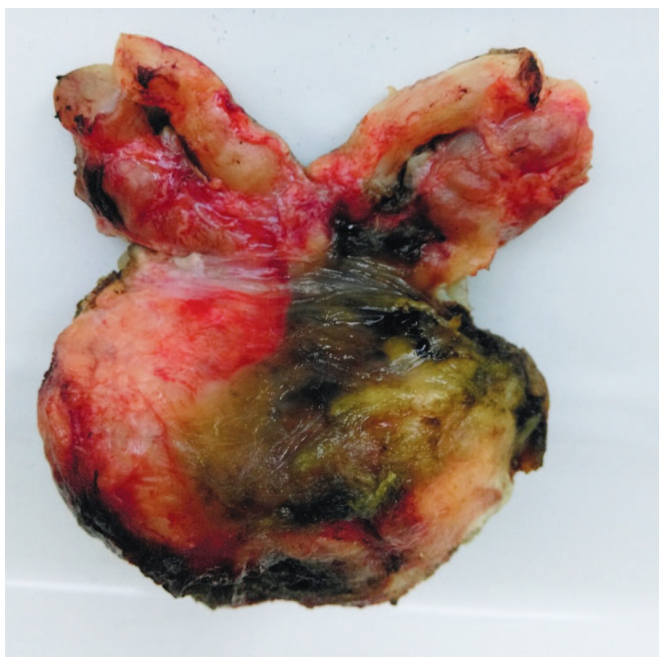


Рис. 4. Макроскопические изменения ткани железы в проекции катода  
Fig. 4. Macroscopic changes in prostate tissue under the cathode electrode

екции катода определяли участки размягчения ткани, тургор ткани был снижен. Измененная ткань в проекции анода выглядела тусклой, сухой, темно-серой, с участками обугленной ткани (рис. 5). При пальпации в проекции анода ткань железы была упругой с участками уплотнения.



Рис. 5. Макроскопические изменения ткани железы в проекции анода  
Fig. 5. Macroscopic changes in prostate tissue under the anode electrode

При микроскопическом исследовании препаратов предстательной железы мы оценивали изменение ткани согласно наложенным электродам. Во всех исследуемых предстательных железах в местах наложения электродов обнаруживали однотипные изменения, характерные для повреждающего воздействия электрического тока. Всю совокупность выявленных морфологических изменений ткани условно разделили на две зоны, переходящие одна в другую: зона деструкции и зона микроскопически неизмененной ткани предстательной железы.

Зоны деструкции ткани определяли под электродом в виде равномерной полосы, соответствовавшей площади поверхности электрода. Ее толщина составляла  $1,7 \pm 0,8$  мм (от 0,9 до 2,5 мм) под катодом и  $4,8 \pm 1,7$  мм (от 2,1 до 7,6 мм) – под анодом. В тканях железы в зоне непосредственного прилегания электрода с фиксированным зажимом «крокодил» участки некроза имели сферическую форму с более обширным распространением в глубину ткани. Объем некротической ткани у анода составлял в среднем  $20,5 \pm 9,7$  мм<sup>3</sup> и  $5,6 \pm 2,1$  мм<sup>3</sup> у катода.

Под анодом бесструктурная ткань имела признаки коагуляционного некроза, окрашивалась преимущественно базофильно. В клетках фиброзно-мышечной стромы, нервных волокнах, железистых структурах предстательной железы в зоне воздействия определялся карнопикноз, отмечалась гомогенизация волокон и

клеток, потеря архитектоники желез. Так же определялось расслоение «капсулы» предстательной железы (рис. 6).

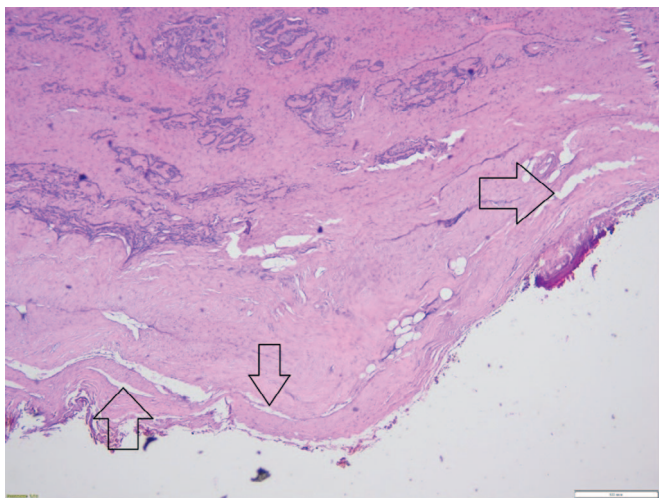


Рис. 6. Расслоение капсулы предстательной железы в области воздействия электрическим током

Fig. 6. The dessection of the prostate capsule after exposure to electric current

В ткани железы в зоне электрохимического воздействия наблюдали более базофильное окрашивание ядер и цитоплазмы клеток, которая приобретала свойство метахромазии, ядра железистых структур предстательной железы удлинялись и выстраивались частокотом относительно контура железы, ядра фиброзно-мышечной стромы вытягивались и приобретали вид штрихов или образовывали фигуры «завихрения» (рис. 7).

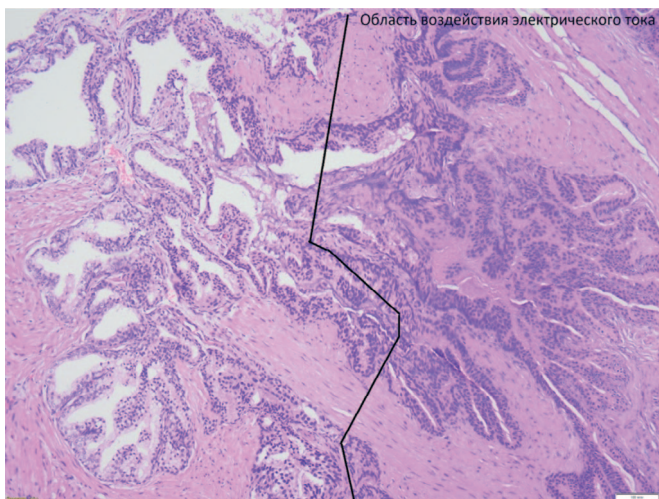


Рис. 7. Изменения доброкачественной ткани предстательной железы в области воздействия электрического тока

Fig. 7. Benign prostate tissue changes after exposure to electric current

Железы ацинарной аденокарциномы теряли свою форму, приобретали гомогенный вид, становились не различимы отличия, позволяющие под световым микроскопом дифференцировать их по системе градации Глисона. Утрачивалась граница между железистой структурой и стромой в опухолевом узле ацинарной аденокарциномы простаты (рис. 8). В местах, вероятно, наиболее интенсивного воздействия тока структура

желез утрачивалась полностью, вплоть до того, что различимы были только «тени» ядер. Отсутствие нормальной структуры и архитектоники желез не позволяло убедительно дифференцировать доброкачественные железы от злокачественных.

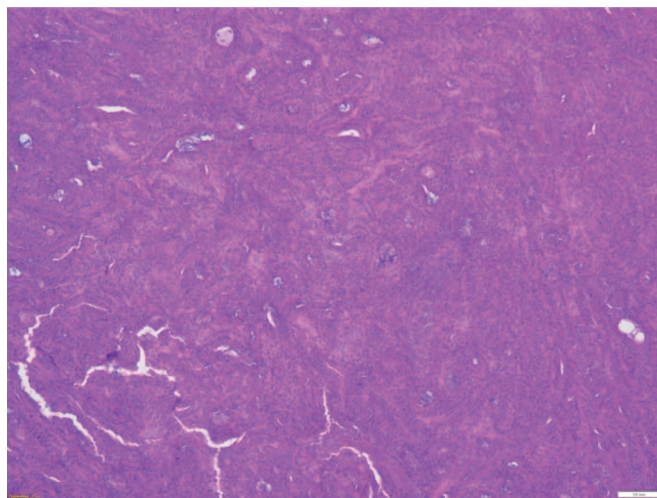


Рис. 8. Изменения в железах ацинарной аденокарциномы предстательной железы в области воздействия электрического тока

Fig. 8. Adenocarcinoma of the prostate changes after exposure to electric current

Под катодом ткань железы была представлена бесструктурными массами с признаками колликативного некроза, отличалась более слабым восприятием основных красителей. Среди бесструктурных масс местами встречались обрывки желез с почти полной утратой архитектоники. Клетки желез были набухшими, с небольшими, слабо прокрашенными ядрами. В прилегающей фиброзно-мышечной строме встречались участки расщепления соединительнотканых волокон с формированием оптически пустых пространств.

Подобно визуальной границе между измененной и неизменной тканью железы при макроскопической оценке, при микроскопическом исследовании участки деструкции были четко отграничены от окружающей, микроскопически не измененной ткани (рис. 9). Учиты-

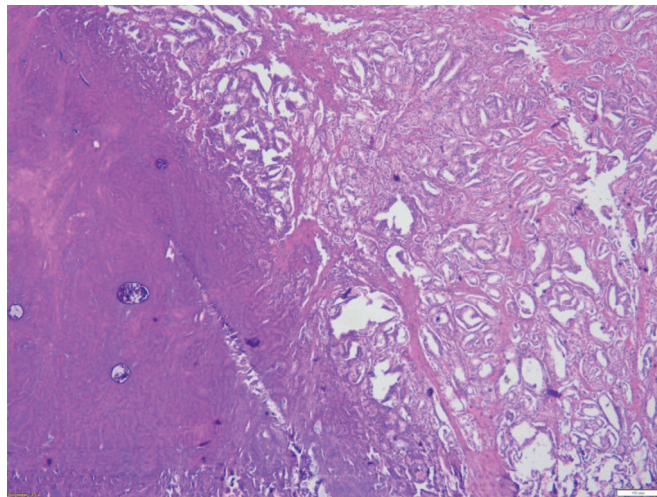


Рис. 9. Четко очерченная зона воздействия электрического тока на ткань предстательной железы. X4

Fig. 9. Delimited area of prostate tissue after exposure to electric current. X4



вая, что электровоздействие осуществляли на удаленный орган в условиях отсутствия кровотока, воспалительной реакции и так называемой зоны демаркации мы не наблюдали.

По мере удаления от участков некроза вглубь железы ткань приобретала нормальную структуру. Однако при детальной оценке при большом увеличении микроскопа определяли единичные участки ткани с умеренно и слабовыраженной деструкцией. В центральной зоне железы каких-либо изменений тканей железы и уретры, характерных для электровоздействия, выявлено не было.

При иммуногистохимическом окрашивании с простатспецифическим антигеном (PSA) наблюдали значительное ослабление выраженности окрашивания желез предстательной железы в зоне электрохимического воздействия, соответствующей некротическим изменениям, (рис. 10).

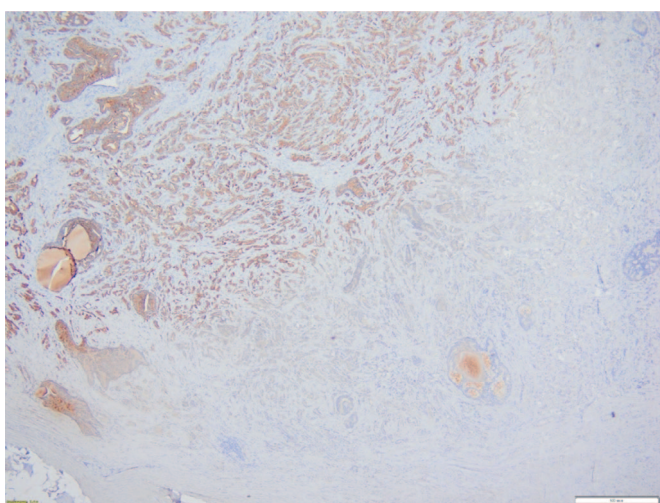


Рис. 10. Снижение интенсивность окрашивания желез с PSA аденокарциномы предстательной железы в области электровоздействия  
Fig. 10. Reduction of the intensity of staining of glands with PSA of prostate adenocarcinoma after exposure to electric current

Окраска как доброкачественных, так и злокачественных желез была сохранена при иммуногистохимическом окрашивании с общим цитокератином Cytokeratin AE1/AE3 (рис. 11). В клетках ацинарной аденокарциномы предстательной железы окраска с P504S

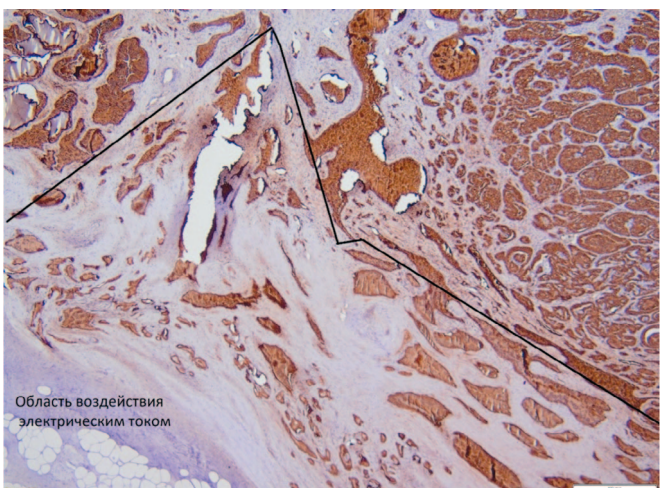


Рис. 11. Окраска предстательной железы панцитокератином  
Fig. 11. Prostate coloratio with pantsitokeratin

(AMACR) не определялась или была значительно ослаблена (рис. 12).

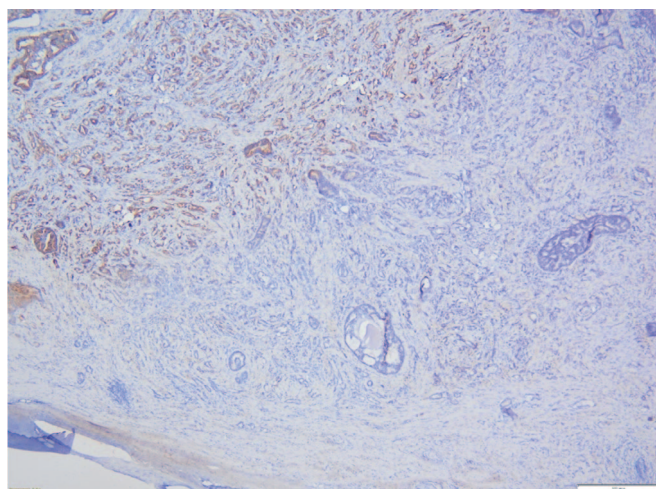


Рис. 12. Окраска предстательной желез P504S (AMACR) в области воздействия электрическим током не определяется  
Fig. 12. Prostate coloration with P504S (AMACR) is not determined after exposure to electric current

В доброкачественных железах окраска с маркером базальных клеток Cytokeratin HMW была сохранена, однако была более бледной по сравнению с контролем и в зависимости от степени разрушения клеток приводила к окрашиванию цитоплазмы клеток всей железы.

При окрашивании тканей железы антителами CD 45 наблюдали диффузное окрашивание лимфоцитов всей ткани предстательной железы. Зона перифокального инфильтрирования участков деструкции не определялась, что по нашему мнению, было обусловлено отсутствием кровотока в железе и невозможностью формирования лейкоцитарной реакции.

Таким образом, использование иммуногистохимического метода исследования в диагностике рака предстательной железы после электрохимического воздействия не является достоверным, что, по всей вероятности, связано с деструктивным воздействием электрического тока на ферменты и структурные компоненты клетки.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Повреждение тканей при электрохимическом воздействии возникает вследствие процессов электролиза в клетках во время прохождения электрического тока между электродами. Изменение pH среды приводит к образованию щелочной среды (pH 10-12) катода и кислой среды у анода (pH 2-3), что сопровождается визуальными изменениями тканей у электродов. При макроскопической оценке ткани у катода становятся отечными, разрыхленными, тусклыми, в то время как у анода – обезвоженными, сухими и обугленными. Визуальная граница между измененной и неизменной тканью начинает формироваться уже в первые минуты от начала электрохимического воздействия. [9,16,20]. Важным преимуществом метода

является отсутствие термически-опосредованного эффекта повреждения тканей [16, 20].

В задачи нашего исследования не входило определение изменения pH и температуры тканей у электродов во время и после электрохимического воздействия, однако при макроскопической оценке препаратов у анода мы отмечали характерные изменения в виде обугливания и обезвоживания ткани. У катода ткань железы выглядела отечной и стекловидной. Отмечалась четко выраженная граница между измененной и неизменной тканью.

Выявляемые при макроскопической оценке изменения тканей сопровождаются характерными изменениями и на микроскопическом уровне. В имеющихся экспериментальных исследованиях было описано, что у анода клетки становятся искаженными с конденсированным ядром с эозинфильно окрашенной цитоплазмой, что характерно для коагуляционного некроза. У катода клетки становятся вакуолизированными с проявлениями колликвационного некроза [5,11,16]. Наблюдаемые на клеточном уровне деструктивные изменения являются необратимыми и, в конечном итоге, приводят к клеточной гибели [23]. В ряде экспериментальных работ было показано, что кроме некроза, гибель клеток наступает и вследствие активации процессов апоптоза [22,24,25]. Усиление процессов апоптоза, как правило, происходит на границе поврежденной и здоровой ткани и со временем, в условиях нарушенной циркуляции и гипоксии, приводит к расширению размеров повреждения [25]. С одной стороны этот факт следует рассматривать как один из способов, позволяющих увеличить абластичность процесса лечения, с другой – отсроченное расширение зоны деструкции может приводить к повреждению соседних анатомических структур, в первую очередь сосудисто-нервных пучков, что может иметь значение для пациентов, заинтересованных в сохранении эректильной функции.

В нашем исследовании мы обнаруживали участки деструкции ткани под катодом, представленные колликвационным некрозом, и коагуляционным некрозом под анодом. Железы аденокарциномы теряли свою архитектуру, дифференцировать их по системе градации Глисона не представлялось возможным. Наблюдаемые изменения были однотипны во всех препаратах и одинаково встречались как в опухолевой ткани, так и тканях самой предстательной железы, что свидетельствует о неизбирательном характере повреждения.

Размеры очага деструкции определяются конфигурацией и материалом электродов, а так же параметрами электровоздействия. Так F. Cury и соавт., была установлена прямая зависимость между площадью электрода и размерами очага деструкции ткани. По мнению авторов более значимым критерием, определяющим объем поврежденной ткани, служит плотность электрического тока, а не величина накопленного заряда. Соответ-

ственно большая площадь электрода позволит увеличить повреждающую способность электрохимического воздействия. Авторами в эксперименте было установлено, что оптимальное значение плотности электрического тока должно составлять 25-35 мА/см<sup>2</sup> [16].

Другими значимыми критерием, определяющим размеры повреждения ткани, являются сила тока и время воздействия. В проведенных экспериментальных работах на различных тканях *in vivo* исследователями установлено, что для оптимального разрушения тканей необходимо воздействовать силой тока 60–80 мкА в течение 15-30 минут. Режимы электролиза с силой тока более 90 мкА неоправданы, так как вызывают эффект «сожженной» ткани. В то время как при воздействии током силой 40 мкА в зоне повреждения по периферии остаются участки ткани исходного строения [25]. Другие авторы считают, что время электрохимического воздействия должно быть не менее 60 минут [16].

Тем не менее, до настоящего времени у специалистов нет единого мнения в отношении оптимальных параметров электровоздействия, необходимых для разрушения заданного объема ткани. Во многом это связано с проведением экспериментальных исследований на различных тканях *in vivo*, обладающих различной электропроводностью. Еще В. Nordenström в 1983 году, исследуя электропроводность опухолевых тканей, сообщил, что опухолевые клетки обладают избыточным отрицательным зарядом на их поверхности, вследствие чего имеют большую электропроводность и низкое сопротивление к электрическому току [26].

В нашем исследовании мы применяли пластинчатые электроды из токопроводящей бумаги, осуществляя воздействие электрическим током силой от 50 до 70 мА и напряжением 10 В. Нами было установлено соответствие размеров деструкции ткани размерам электрода у анода и превышение размера деструкции на 2-3 мм площади электрода у катода. Однако глубина повреждение ткани не превышала 2,5 мм под катодом и 7,6 мм под анодом. По нашему мнению, это было обусловлено недостаточной величиной силы тока. Однако данное предположение требует дальнейшего изучения.

В одном из экспериментальных исследований *in vivo* на примере электрохимического лизиса узлового зоба у собак было описано, что по периферии участков некроза формируется умеренно выраженная воспалительная инфильтрация, представленная преимущественно клетками лимфоидного ряда и макрофагами, среди которых имеется большое количество фиброцитов и фибробластов. Позднее в этих участках развивается грануляционная, а затем и соединительная ткань [25].

Какой-либо сосудистой и лимфоцитарной реакции в тканях железы, подвергнутых электрохимическому воздействию, при микроскопическом и иммуногистохимическом исследовании нами установлено не было.

На наш взгляд это связано с тем, что исследование выполнялось на операционном материале, лишенном кровотока. Однако мы не исключаем, что сосудистые и лимфоцитарные реакции развиваются на клеточном уровне и могут быть обнаружены при электронной микроскопической оценке.

Следует так же отметить, что экспериментальные работы на биологических моделях так же связаны с ограничениями, обусловленными начавшимися процессами гибели тканей. В отсутствии кровоснабжения происходит активация гидролитических ферментов, сдвиг pH в кислую сторону, запуская процессы аутолиза, выраженность которых определяется количественным содержанием протеолитических ферментов в органах и тканях, а так же сроками от момента девитализации органа. Так, в предстательной железе процессы аутолиза начинаются в среднем через 6 часов от момента ее удаления [18,19]. В этой связи в нашем эксперименте элект-

троводействие осуществляли на операционном материале сразу по завершении операции без предварительной фиксации макропрепаратов.

## ВЫВОДЫ

В результате проведенного собственного исследования впервые в России в эксперименте получены данные о морфологических изменениях, возникающих в ткани предстательной железы в результате электрохимического воздействия. Установлено, что электрохимический лизис вызывает деструкцию опухолевой ткани предстательной железы при неинвазивной методике воздействия. Однако полученные результаты являются предварительными и нуждаются в дальнейшей оценке. Необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности метода в рамках экспериментальных и клинических исследований. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017; 71(1): 17-34. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.044.
2. Marra G, Ploussard G, Ost P, De Visschere P, Briganti A, Gandaglia G, et al. Focal therapy in localised prostate cancer: Real-world urological perspective explored in a cross-sectional European survey. *Urol Oncol* 2018; 36(12): 529.e11-529.e22. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.08.013.
3. Wolff JM, Mason M. Drivers for change in the management of prostate cancer — guidelines and new treatment techniques, *BJU Int* 2012; 109 (6): 33–41. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11218.x
4. Kirson ED, Dbalý V, Tovarys F, Vymazal J, Soustiel JF, Itzhaki A, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors, *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 10152–10157. doi: 10.1073/pnas.0702916104
5. Koreckij TD, Hill C, Azure L, Nguyen H, Kunz LL, Azure A, et al. Low dose, alternating electric current inhibits growth of prostate cancer. *Prostate* 2010; 70: 529–539. doi: 10.1002/pros.21087
6. Rubinsky B., Onik G. Irreversible Electroporation: First Patient Experience Focal Therapy of Prostate Cancer. *Springer, Berlin Heidelberg* 2010: 235–247. doi.org/10.1007/978-3-642-05420-4\_10
7. Rubinsky J., Onik G., Mikus P., Rubinsky B. Optimal parameters for the destruction of prostate cancer using irreversible electroporation, *J Urol* 2008; 180: 2668–2674. doi: 10.1016 / j. juro.2008.08.003
8. Vijn A.K. Electrochemical field effects in biological materials: electro-osmotic dewatering of cancerous tissue as the mechanistic proposal for the electrochemical treatment of tumors, *J Mater Sci Mater Med* 1999; 10: 419–423. doi.org/10.1023/A:1008927114924
9. Finch JG, Fosh B, Anthony A, Slimani E, Texler M, Berry DP, et al. Liver electrolysis: pH can reliably monitor the extent of hepatic ablation in pigs. *Clin Sci* 2002; 102: 389–395. doi: 10.1042 / CS20010222
10. Xin Y.L. Organisation and spread of electrochemical therapy (ECT) in China. *Eur J Surg* 1994; 25–29. doi: 10.1631/jzus.2006.B0654
11. Xin Y, Xue F, Ge B, Zhao F, Shi B, Zhang W. Electrochemical treatment of lung cancer. *Bioelectromagnetics* 1997; 18: 8–13. doi:10.1002/(SICI) 1521-186X
12. Tello M., Oliveira L., Parise O., Buzaid A.C., Oliveira R.T., et al. Electrochemical therapy to treat cancer (in vivo treatment). *Med Biol Soc* 2007; 3524–3527. doi: 10.1109 / IEMBS.2007.4353091
13. Nilsson E, von Euler H, Berendson J, Thörne A, Wersäll P, Näslund I, et al. Electro-chemical treatment of tumours. *Bioelectrochemistry* 2000; 51: 1–11. doi:10.1016/S0302-4598(99)00073-2
14. Борсуков А.В., Бельков А.В., Власов А.В., Алибегов Р.А., Барчук О.Д., Соловьев В.И. и др. Электрохимический лизис единичных метастазов в печени: результаты двухлетнего клинического наблюдения 43 больных. *Анналы хирургической гепатологии* 2005; 10(2): 21–29 [Borsukov A.V., Bel'kov A.V., Vlasov A.V., Alibegov R.A., Barchuk O.D., Solov'ev V.I. Electrochemical lysis of single liver metastases: results of a two-year clinical observation of 43 patients. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HBP surgery* 2005; 10(2): 21–29. (In Russian)]
15. Vogl TJ, Mayer HP, Zangos S, Selby JB, Ackermann H, Mayer FB. et al. Prostate cancer: MR imaging-guided galvanotherapy—technical development and first clinical results. *Radiology* 2007; 245: 895–902. doi:10.1148/radiol.2453061623
16. Cury FL, Bhindi B, Rocha J, Scarlata E, El Jurdi K, Ladouceur M, et al. Electrochemical red-ox therapy of prostate cancer in nude mice. *Bioelectrochemistry* 2015; 104: 1–9. doi: 10.1016/j.bioelechem.2014.12.004
17. Вельшер Л.З., Стаханов М.Л., Пушкарь Д.Ю., Горчак Ю.Ю., Аниканова Е.В., и др. Применение метода электрохимического лизиса в лечении больных раком предстательной железы. *Паллиативная медицина и реабилитация* 2016;(4): 16–24. [Velsler L.Z., Stakhanov M.L.,

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pushkar D.Yu., Gorchak Yu.Yu., Anikanova E.V., Ishevsky G.B., et al. Application of the method of electrochemical lysis in the treatment of patients with prostate cancer. *Palliativnaya meditsina I reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation* 2016;(4): 16-24. (In Russian)].
18. Науменко В.Г., Митяева Н.А. Гистологический и цитологический методы исследования в судебной медицине. М.: «Медицина». 1980; 307 с. [Naumenko V.G., Mitjaeva N.A. M. Histological and cytological research methods in forensic medicine. M.: «Medicina». 1980; 307 p. (In Russian)].
19. Пермяков А.В., Витер В.И., Неволин Н.И. Судебно-медицинская гистология. Руководство для врачей. (Издание второе, переработанное и дополненное). Ижевск-Екатеринбург: Экспертиза, 2003. 214 с. [Permyakov A.V., Viter V.I., Nevolin N. I. Medicolegal histology. Guide for doctors. (2-nd edition). Izhevsk-Ekaterinburg: Jekspertiza, 2003. 214 p. (In Russian)].
20. Miklavcic D., Kryžanowski M., Novakovic S., Bobanovic F., Golouh R. Tumor treatment by direct electric current tumor temperature  $\mu$ H, electrode material and configuration. *Bioelectrochem. Bioenerg* 1993; 30: 209–220. doi: [https://doi.org/10.1016/0302-4598\(93\)80080-e](https://doi.org/10.1016/0302-4598(93)80080-e)
21. Vijh A.K. Electrochemical field effects in biological materials: electro-osmotic dewatering of cancerous tissue as the mechanistic proposal for the electrochemical treatment of tumors, *J Mater Sci Mater Med* 1999; 10: 419–423. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1008927114924>
22. Gu Y.H., Yamashita T., Inoue T., Song J.H. Cellular and Molecular Level Mechanisms against Electrochemical Cancer Therapy. *Journal of Pathogens* 2019; 11 p. doi.org/10.1155/2019/3431674
23. Kumar V., Fausto N., Mitchell R. Cell Injury, CellDeath, and Adaptations, eighth ed. Saunders Elsevier., *Robbins Basic Pathology* 2007; 30 p.
24. Von Euler H, Strähle K., Thörne A., Yongqing G. Cell proliferation and apoptosis in rat mammary cancer after electrochemical treatment (EChT) *Bioelectrochemistry* 2004; 62(1):57-65. doi: 10.1016/j.bioelechem.2003.10.008
25. Иванов Ю.В., Попов Д.В., Соловьев Н.А., Злобин А.И. Первые результаты применения в эксперименте методики электрохимического лизиса в хирургической эндокринологии. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова* 2010;5 (2):18-23. [Ivanov Yu.V., Popov D.V., Solov'ev N.A., Zlobin A.I. The first results of an electrochemical lysis technique in experiment in surgical endocrinology. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov national medical and surgical center* 2010; 5 (2): 18-23. (In Russian)].
26. Nordenstrom B. Biologically Closed Electric Circuits: Clinical, Experimental and Theoretical Evidence for an Additional Circulatory System, *Nordic Medical Publications*, Stockholm, 1983; 358 p.

## Сведения об авторах:

Аниканова Е.В. – врач онколог, уролог, ЧУЗ ЦКБ «РЖД – Медицина», отделение онкологии (урологии); Москва, Россия; [anikanova1801@gmail.com](mailto:anikanova1801@gmail.com) AutorID 856575

Anikanova E.V. – doctor, Department of Oncology (urology), Central clinical hospital «Russian Railways-Medicine»; [anikanova1801@gmail.com](mailto:anikanova1801@gmail.com), ORCID 0000-0001-8524-129X

Колонтарев К.Б. – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, [kb80@yandex.ru](mailto:kb80@yandex.ru), AuthorID 711843

Kolontarev K.B. – Dr. Sc., Professor, Department of Urology, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimova of the Ministry of Health of the Russian Federation, [kb80@yandex.ru](mailto:kb80@yandex.ru), ORCID 0000-0003-4511-5998

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](mailto:gelena974@gmail.com), AutorID 731350

Guens G.P. – Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimova of the Ministry of Health of the Russian Federation, [gelena974@gmail.com](mailto:gelena974@gmail.com), ORCID 0000-0001-8708-2712

Прилепская Е.А. – научный сотрудник лаборатории уроморфологии кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, [prilepskaya@mail.ru](mailto:prilepskaya@mail.ru), AutorID 683510

Prilepskaya E.A. – Research Officer of the laboratory uromorphology of the Department of Urology, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimova of the Ministry of Health of the Russian Federation, [prilepskaya@mail.ru](mailto:prilepskaya@mail.ru), ORCID 0000-0001-6218-7104

Ковылина М.В. – к.м.н., руководитель лаборатории уроморфологии кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, [dr.kovylyna@gmail.com](mailto:dr.kovylyna@gmail.com), AutorID 681421

Kovylyna M.V. – PhD, Head of the laboratory uromorphology of the Department of Urology, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimova of the Ministry of Health of the Russian Federation, [dr.kovylyna@gmail.com](mailto:dr.kovylyna@gmail.com), ORCID 0000-0002-2422-5058

Пушкар Д.Ю. – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист-уролог Министерства здравоохранения Российской Федерации, [pushkardm@mail.ru](mailto:pushkardm@mail.ru), AutorID 417122

Pushkar D.Yu. – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Urology, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimova of the Ministry of Health of the Russian Federation, [pushkardm@mail.ru](mailto:pushkardm@mail.ru), ORCID 0000-0002-6096-5723

## Вклад авторов:

Аниканова Е.В. – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста, 20%

Колонтарев К.Б. – концепция исследования, анализ полученных данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, 20%

Генс Г.П. – концепция исследования, анализ полученных данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, 20%

Прилепская Е.А. – анализ полученных данных, написание текста, 20%

Ковылина М.В. – критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, 10%

Пушкар Д.Ю. – курирование всех процессов проводимого исследования, 10%

## Authors' contributions:

Anikanova E.V. – collection and processing of data, analysis of the received data, article writing, 20%

Kolontarev K.B. – research concept, analysis of the received data, critical review with the introduction of valuable intellectual content, 20%

Guens G.P. – research concept, analysis of the received data, critical review with the introduction of valuable intellectual content, 20%

Prilepskaya E.A. – analysis of the received data, article writing, 20%

Kovylyna M.V. – critical review with the introduction of valuable intellectual content, 10%

Pushkar D.Yu. – supervision of all processes of the research, 10%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
*Financing.* The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 10.04.20  
*Received:* 10.04.20

**Принята к публикации:** 04.05.20  
*Accepted for publication:* 04.05.20

Смотрите сны,  
не отвлекаясь

# ДИУНОРМ

- уникальное решение для пациентов, страдающих nocturiей
- аналогов в России нет



**SHPHARMA**  
source of healing

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.11.003.E.004613.10.18

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Скрининг рака предстательной железы: современное состояние проблемы

М.И. Катибов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан «Городская клиническая больница»; Россия, 367018, г. Махачкала, ул. Лаптиева, д. 89.

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 367012, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1.

**Ответственный за контакт с редакцией:** Катибов Магомед Исламбегович, mikatibov@mail.ru.

**Введение.** Скрининг рака предстательной железы (РПЖ) остается спорным вопросом и предметом широкой дискуссии, так как имеет не только потенциальные выгоды, но и негативные последствия.

**Материалы и методы.** Обзор литературы показал, что скрининг РПЖ с использованием теста простатического специфического антигена (ПСА) снижает, в целом, смертность от данного заболевания. Ключевое значение для принятия решения о проведении скрининга РПЖ отведено необходимости обсуждения между врачом и пациентом всех положительных и негативных аспектов скрининга.

**Результаты.** Тест на общую фракцию ПСА признается наиболее предпочтительным инструментом скрининга РПЖ и оценки риска метастазирования РПЖ и смерти от него. Однако отсутствует единая позиция относительно возраста для начала скрининга с использованием ПСА. Рекомендованы различные сроки начала скрининга: 45, 50 и 55 лет. Интервалы для повторного скрининга могут быть различными в зависимости от риска, который рассчитывается на основе показателей возраста, общего состояния здоровья и базового уровня ПСА. Длинные интервалы между повторными скрининговыми обследованиями рекомендованы для лиц с низким риском развития РПЖ, а короткие интервалы – для лиц с высоким риском. Предложено множество дополнительных тестов, использование которых позволит снизить частоту гипердиагностики РПЖ и ненужных биопсий. Общепризнанными факторами повышенного риска РПЖ являются семейная история данного заболевания и принадлежность к афроамериканской расе. Но нет единого мнения по проведению скрининга у лиц с повышенным риском РПЖ: одни профессиональные общества предлагают начать тестирование ПСА в возрасте 45 лет, а другие – только после обсуждения значимости данного риска для каждого человека в отдельности. Многие международные руководства не рекомендуют рутинно использовать мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию для скрининга РПЖ, а допускают возможность ее применения у лиц с сохраняющимся повышенным уровнем ПСА и предыдущими отрицательными биопсиями предстательной железы.

**Выводы.** Таким образом, представленные данные отражают основные подходы и противоречия при проведении скрининга РПЖ, которые могут быть учтены и использованы при организации региональных либо федеральных программ скрининга РПЖ.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, скрининг, простатический специфический антиген.

**Для цитирования:** Катибов М.И. Скрининг рака предстательной железы: современное состояние проблемы. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):68-76

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-68-76

## Prostate cancer screening: current state of the problem

M.I. Katibov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital»; 89, Laptyeva str., Makhachlala, 367018, Russia.

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 1, Lenin sq., Makhachlala, 367012, Russia

**Contacts:** Katibov Magomed Islambegovich, mikatibov@mail.ru

**Introduction.** Prostate cancer screening remains a controversial subject and a subject of wide discussion, as it has not only potential benefits, but also negative consequences.

**Materials and methods.** A review of the literature showed that screening for prostate cancer using a prostate specific antigen (PSA) test reduces overall mortality from this disease. The key to deciding on screening for prostate cancer is the need to discuss between the doctor and the patient all the positive and negative aspects of screening.

**Results.** The PSA total fraction test is recognized as the most preferred tool for screening for prostate cancer and assessing the risk of metastasis and death from it. However, there is no single position regarding age for screening using PSA. Various screening start times are recommended: 45, 50 and 55 years. Intervals for re-screening may be different depending on the risk, which is calculated on the basis of indicators of age, general health and baseline PSA. Long intervals between repeated screening examinations are recommended for people at low risk of developing prostate cancer, and short intervals for people at high risk. Many additional tests have been proposed, the use of which will reduce the frequency of overdiagnosis of prostate cancer and unnecessary biopsies. Commonly recognized risk factors for prostate cancer are the family history of the disease and African-American affiliation. But there is no consensus on screening for people with an increased risk of prostate cancer: some professional societies offer to start testing PSA at the age of 45 years, and others only after discussing the significance of this risk for each person individually. Many international guidelines do not recommend routinely using multiparametric magnetic resonance imaging for screening for prostate cancer, but rather allow it to be used in individuals with persistent elevated PSA levels and previous negative prostate biopsies.

**Conclusions.** Thus, the data presented reflect the main approaches and contradictions in the screening of prostate cancer, which can be taken into account and used in organizing regional or federal programs for screening for prostate cancer.

**Key words:** prostate cancer, screening, prostate specific antigen.

**For citation:** Katibov M.I. Prostate cancer screening: current state of the problem. Experimental and clinical urology 2020;(2):68-76

**ВВЕДЕНИЕ**

Скрининг рака предстательной железы (РПЖ) остается спорным вопросом и предметом широкой дискуссии, поскольку несет в себе как потенциальные выгоды, так и существенные негативные последствия [1,2]. Поэтому в настоящее время только две страны в мире (Литва и Казахстан) имеют национальную популяционную программу скрининга РПЖ [3,4]. Даже признанные эксперты и лидеры мнений в этой области расходятся во взглядах относительно того, кто, когда и как лучше проводить скрининг РПЖ, а также по-разному интерпретируют данные о масштабах профилактики смертности от РПЖ и метастазирования данного заболевания при проведении скрининга РПЖ в сравнении с рисками гипердиагностики и побочными эффектами лечения [5]. К примеру, наиболее распространенной оценкой является, что скрининг РПЖ приводит к небольшой, но конечной выгоде с точки зрения снижения смертности от РПЖ – примерно на 1 случай смертности на 1000 мужчин, наблюдаемых и обследуемых в течение 10 лет [6]. Однако этот срок не отражает весь возможный период времени, в течение которого могут быть получены эффекты от скрининга РПЖ [7]. Компьютерное моделирование показало, что выгода от скрининга РПЖ увеличивается со временем – смертность уменьшается на 9% на 1000 мужчин, прошедших скрининг в течение всей жизни, что означает снижение смертности на 1 случай ближе к соотношению 1/100, а не к вышеуказанному 1/1000 [8]. Хотя тотальный скрининг с использованием сывороточного простатического специфического антигена (ПСА) оказался более эффективным с точки зрения снижения смертности от РПЖ, чем оппортунистическое ПСА-тестирование [9], большинство рабочих групп по изучению данного вопроса не рекомендует проводить массовый скрининг, так как его преимущества не превышают недостатки, связанные с гипердиагностикой и гиперлечением РПЖ [2,10,11]. Поэтому тенденцией последних лет стало индивидуальное принятие решения о проведении скрининга РПЖ после обсуждения с потенциальным кандидатом возможных пользы и вреда

предлагаемой программы скрининга [6,12]. В ходе таких обсуждений разработаны простые инструменты, способствующие адекватному восприятию человеком информации относительно перспектив своего здоровья в результате скрининга [13]. Кроме того, все более популярными становятся различные алгоритмы скрининга с или без добавления дополнительных биомаркеров к ПСА-тесту для определения необходимости биопсии предстательной железы [14].

Таким образом, с учетом множества противоречивых и нерешенных аспектов в этой сфере целью данной статьи стал обзор мировой литературы об основных подходах к проведению скрининга РПЖ на современном этапе.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

При написании обзора были использованы данные о проведении скрининга РПЖ у мужчин, опубликованные в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), также Научной электронной библиотеки Elibrary.ru (<https://elibrary.ru/>), сайтах профессиональных урологических и онкологических ассоциаций. Поиск в базах данных проводили по ключевым словам «prostate cancer», «screening», «prostate specific antigen». На первом этапе были найдены 149 источников не старше 5 лет, которые имели отношение к теме обзора. Из них были исключены тезисы конференций, короткие сообщения, дублирующиеся публикации. После чего, исходя из актуальности данных, достоверности источников, импакт-факторов журналов и последовательности изложения материала в рукописи, непосредственно для цитирования в обзоре были отобраны 67 статей в научных международных рецензируемых журналах, одно практическое руководство и один официальный документ (Приказ Минздрава России).

**ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ СКРИНИНГА РПЖ**

**1) Возраст для начала скрининга РПЖ.**

Не существует единого мнения относительно возраста, с которого следует начинать тестирование на ПСА (табл.1). ■

**Таблица 1. Рекомендуемый возраст для начала скрининга РПЖ с использованием теста ПСА согласно руководствам (гайдлайнам) различных профессиональных ассоциаций и клинических центров**

Table 1. Recommended age to start PCR screening using the PSA test according to the guidelines (guidelines) of various professional associations and clinical centers

Профессиональные ассоциации и клинические центры Professional associations and clinical centers	Возраст Age
NCCN (National Comprehensive Cancer Network), Мельбурнский консенсус Melbourne Consensus	40–45 лет 40–45 years old
MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)	45 лет 45 years old
EAU (European Association of Urology) – ESTRO (European Society for Radiotherapy & Oncology) – SIOG (International Society of Geriatric Oncology)	50 лет; 50 years old; 45 лет – при семейной истории заболевания или афроамериканской расовой 45 years old – with family medical history or african american racia
ASCO (American Society of Clinical Oncology), ACS (American Cancer Society), ACP (American College of Physicians)	50 лет 50 years old
AUA (American Urological Association), USPSTF (United States Preventive Services Task Force)	55–69 лет 55 – 69 years old

Большинство руководств рекомендует начинать обсуждение возможности проведения скрининга ПСА в возрасте 45–55 лет с мужчинами с хорошим здоровьем и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10–15 лет [13,15,16]. В Европейском рандомизированном исследовании скрининга РПЖ (ERSPC) началом скрининга, в основном, определен возрастной диапазон 55–69 лет. В рекомендациях Американской ассоциации урологов (AUA) также получило поддержку начало скрининга в возрасте 55 лет из-за риска гипердиагностики и гиперлечения у более молодых мужчин, однако признается, что у мужчин с более высоким риском развития РПЖ можно начинать скрининг до 55 лет.

В Швеции у мужчин из Гетеборга начали скрининг РПЖ в возрасте 50–64 лет. Сравнительный анализ результатов мужчин, прошедших скрининг РПЖ, и мужчин из Мальме, не прошедших скрининг, показал, что регулярный скрининг, начинающийся с 50–54 лет, может снизить смертность от РПЖ на 17% в течение 17 лет [17].

Европейская ассоциация урологов (EAU) рекомендует начинать скрининг с 50 лет для большинства мужчин, за исключением мужчин с семейным анамнезом РПЖ или афроамериканской расы, у которых скрининг целесообразно начинать с 45 лет [15].

Рекомендации Национальной комплексной сети по борьбе с раком (NCCN), объединяющей 28 онкологических центров в США, и Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (MSKCC) в Нью-Йорке поддерживают мнение о необходимости тестирования начиная с 45 лет после совместного принятия решения [14,18].

Косвенное подтверждение необходимости начала скрининга с помощью ПСА-тестирования не позднее 55 лет также получено в австралийском исследовании, основанном на результатах 598 биопсий предстательной железы и патоморфологических исследований хирургических образцов после 723 радикальных простатэктомий (РПЭ), согласно которым показатели клинически незначимого и высокого риска РПЖ были одинаковыми среди мужчин в возрасте  $\leq 55$  лет и  $> 55$  лет [19].

В другом исследовании в Гетеборге, в котором мужчины в возрасте 50–70 лет каждые 2 года проходили скрининг, изучено влияние возраста начала скрининга и количества пройденных скрининговых обследований на риск выявления РПЖ (например, начиная с 52 лет – 9 обследований, а с 60 лет – 5 обследований). Данное исследование показало, что начало скрининга в более раннем возрасте ускоряет время диагностики РПЖ, но не увеличивает риск установления такого диагноза, подразумевая, что раннее начало скрининга не сопряжено с риском гипердиагностики РПЖ, тогда как возраст на момент окончания скрининга тесно связан с риском диагностирования РПЖ [20].

Работа, проведенная в клинике Джонса Хопкинса (США), выявила, что у мужчин старшего возраста ( $> 75$  лет), которые прошли лучевую терапию по поводу РПЖ и у которых в анамнезе не было теста на ПСА, имел

место менее благоприятный прогноз заболевания (более высокий риск и высокая степень злокачественности), чем у мужчин, которые ранее проходили скрининг [21].

C.J. Weight и соавт. пришли к заключению, что отсутствует преимущество в случае начала скрининга в возрасте 40 лет вместо 50 лет [22]. При сравнении скрининга у мужчин в возрасте 40–49 лет и в возрасте 50 лет обнаружен больший риск выполнения биопсии и постановки диагноза РПЖ с низким баллом Глисона (отношение рисков 2,4 и 2,2 соответственно) для младшей возрастной группы. При этом не обнаружено достоверных различий в смертности от РПЖ между указанными группами, однако, вероятно, необходимо более длительное наблюдение, чем было в данном исследовании (17 лет), для выявления различий в смертности. Другим ограничением этого исследования следует признать довольно маленький объем выборки.

В исследовании по скринингу РПЖ, рака легких, колоректального рака и рака яичников (PLCO) в США изучены данные 151 мужчины, которые умерли от РПЖ в течение 13 лет после наблюдения и были рандомизированы по группам скрининга. В результате было установлено, что более половины (53,6%) умерших никогда не проходили скрининг, и они в начале исследования были старше, чем средний участник PLCO (66 лет и 62 года соответственно) [23].

Критически важным для баланса пользы и вреда скрининга, в частности риска гипердиагностики, является возраст прекращения скрининга, о котором сообщается в работе J. Hugosson [24]. Например, прекращение скрининга в возрасте 70 лет может снизить гипердиагностику на 42% [25].

В свете представленных международных рекомендаций интерес представляют возрастные границы начала и прекращения скрининга РПЖ с помощью теста на ПСА, утвержденные приказом Минздрава России для использования в рамках всеобщей диспансеризации взрослого населения. Согласно этому руководящему документу, скрининг на РПЖ на территории нашей страны начинается в 45 лет, далее проводится 1 раз в 5 лет и прекращается в возрасте 64 года, т.е. тест на ПСА у мужчин проводится на первом этапе диспансеризации в возрасте 45, 50, 55, 60 и 64 лет [26].

## 2) Учет факторов риска РПЖ при проведении скрининга.

Мужчины с семейной историей РПЖ и афроамериканской расы имеют повышенный риск развития данного заболевания [27–29]. Согласно данным Программы эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) Национального института рака США заболеваемость РПЖ среди чернокожих мужчин на 60% выше, чем у представителей белой расы, а уровень смертности от РПЖ также в 2–3 раза выше [30]. Согласно утверждению S. Grill и соавт., изучение подробного семейного анамнеза является недорогой процедурой, а сам семейный анамнез представляет собой независимый предиктор РПЖ среди других обычно



рассматриваемых факторов риска [31]. Риск возникновения РПЖ у мужчин повышается в 2,1-2,5 раза, если их родственники первой линии имели данное заболевание в возрасте до 60 лет [31,32]. Тем не менее, вероятность выявления РПЖ низкого риска прогрессирования у мужчин с семейным анамнезом РПЖ при скрининге такая же, как и у всех мужчин, подвергнутых скринингу [33]. По результатам патоморфологического исследования материала после РПЭ у 461 пациента О.А. Raheem и соавт. не обнаружили повышенного риска агрессивного РПЖ или биохимического рецидива у пациентов, имевших умерших от РПЖ родственников первой степени, по сравнению с пациентами без такового семейного анамнеза [34]. Поэтому, с учетом отмеченных данных, вопрос о необходимости более раннего начала скрининга у этих мужчин остается дискуссионным. Хотя в руководствах NCCN и MSKCC данная категория мужчин признана в качестве группы высокого риска РПЖ, данные в них о скрининге в различных популяциях и группах высокого риска считают недостаточными, поскольку скрининг на РПЖ, в основном, изучали на популяции мужчин белой расы [14,18]. Кроме того, из двух основных скрининговых исследований одно (ERSPC) не содержит никакой информации о роли расы или семейной истории заболевания, а в другом (PLCO) зарегистрировано приблизительно 4,4% афроамериканцев и 6,9% мужчин с положительной семейной историей РПЖ. По данным Е.А. Vertosick и соавт., значение ПСА в возрасте 45 лет является более значимым фактором риска смерти от РПЖ, чем наличие семейной истории и расовая принадлежность [35]. Однако могут быть синергетические эффекты между положительным семейным анамнезом и повышенным уровнем ПСА. Некоторые исследователи призывают к отдельным методам скрининга на РПЖ для афроамериканских мужчин, поскольку существуют различия между афроамериканцами и белыми мужчинами с точки зрения заболеваемости, клинического течения и исходов РПЖ, уровней ПСА и социальных барьеров к получению лечебно-диагностической помощи [36]. В ретроспективном исследовании D.P. Verges и соавт. оценивали взаимосвязь базового уровня ПСА и риска развития РПЖ в зависимости от расы. У чернокожих мужчин с высоким уровнем ПСА с большей вероятностью был диагностирован РПЖ (отношение шансов – 1,62), хотя медианный базовый уровень ПСА был одинаковым для черных и белых мужчин. При этом риск РПЖ был особенно высок среди чернокожих мужчин моложе 70 лет [37].

EAU рекомендует начинать тестирование с помощью ПСА с 45 лет для мужчин с семейным анамнезом РПЖ или афроамериканской расы [15]. Что касается рекомендаций AUA, то они против рутинного скрининга для мужчин младше 55 лет, если они не подвержены более высокому риску: наличие семейного анамнеза по РПЖ (РПЖ у двух или более родственников первой линии и/или у нескольких поколений и/или раннее начало РПЖ (<60 лет) у родственников) или принадлежность к афроамериканской расе [16].

F.S. Albright и соавт. проанализировали данные 600 тыс. мужчин в регистре SEER на предмет наличия семейной истории развития РПЖ и выявили, что относительный риск летальных форм РПЖ варьировал в зависимости от числа заболевших родственников первой линии: относительный риск составляет 2,5, если данное заболевание имел 1 родственник, и 5,3 – если 3 и более родственников [38].

Было установлено, что несколько однонуклеотидных полиморфизмов зародышевой линии (SNP) в геноме человека связаны с риском развития РПЖ [39]. В продолжающемся по настоящее время исследовании PROFILE изучается возможность использования профиля SNP в комбинации с клиническими данными для улучшения выявления РПЖ у мужчин с семейным анамнезом [40]. Н. Chen и соавт. на основе анализа данных 4528 мужчин и оценки роли 29 SNP, связанных с риском РПЖ, пришли к заключению, что можно повысить вероятность обнаружения РПЖ высокой степени риска прогрессирования при использовании генетических показателей риска дополнительно к фактору семейного анамнеза [41]. А.Р. Turner и соавт. провели рандомизированное исследование с участием 700 мужчин в возрасте 40–49 лет, в котором сравнивали подходы к скринингу РПЖ на основе только семейной истории и семейной истории в сочетании с оценкой генетического риска с использованием SNP [42]. Через 3 года наблюдения данные авторы не обнаружили увеличения тревожности или обеспокоенности по поводу чрезмерного либо недостаточного использования ПСА-тестирования для скрининга РПЖ, когда пациентам были разъяснены генетические риски.

Хотя синдром Линча (наследственный неполипозный рак толстой кишки) связан с повышением риска развития РПЖ до 2–5 раз [43], в настоящее время ни в одном из руководств не представлены какие-либо рекомендации по скринингу РПЖ у мужчин с синдромом Линча.

Мутации гена *BRCA2* также связаны с повышением риска РПЖ до 2–6 раз, ранним началом заболевания, плохим прогнозом и высокой смертностью от РПЖ [44]. Несмотря на то, что в рекомендациях NCCN по генетической/семейной оценке высокого риска по молочной железе и яичникам [45] указано на необходимость начала скрининга на РПЖ у мужчин с мутациями *BRCA1/2* в возрасте 40 лет, из-за недостатка данных эта практика в настоящее время не поддерживается в рекомендациях NCCN по раннему выявлению РПЖ [14]. На современном этапе продолжают исследования, направленные на оценку клинической выгоды использования указанных генетических изменений (мутации зародышевой линии в *BRCA1/2* и синдром Линча) в скрининге РПЖ.

Мутации гена *HOXB13* тоже отнесены к факторам, сопряженным с повышенным риском развития РПЖ. Например, в исследовании, проведенном в шведской популяции, относительный риск РПЖ был в 3,4 раза выше у лиц с мутацией этого гена по сравнению с контрольной

группой [46]. Поэтому имеются указания на целесообразность включения данной мутации наряду с другими генетическими маркерами в дополнительный набор тестов при проведении скрининга РПЖ у лиц с неблагоприятным семейным анамнезом [47].

### 3) Особенности использования теста ПСА в скрининге РПЖ.

ПСА остается основным маркером, используемым для скрининга РПЖ. Однако подходы к возрасту при начале тестирования мужчин с его использованием, кратности применения теста, определению референсных значений и установлению показаний для выполнения биопсии предстательной железы отличаются в разных руководствах. Так, MSKCC рекомендует начинать ПСА-тестирование с 45 лет и выполнять биопсию при его уровне  $\geq 3$  нг/мл. Если показатель ПСА составляет  $\geq 1$  нг/мл, но  $< 3$  нг/мл, рекомендовано проводить повторное тестирование каждые 2–4 года. А при уровне ПСА  $< 1$  нг/мл тест следует проводить только через 6–10 лет [18]. EAU предлагает проводить тестирование с помощью ПСА с интервалом наблюдения 2 года для групп риска (мужчины с уровнем ПСА  $> 1$  нг/мл в возрасте 40 лет и  $> 2$  нг/мл в возрасте 60 лет), а для тех, кто не входит в такую группу риска – с интервалом до 8 лет [15]. Рекомендации NCCN указывают на повторение теста ПСА у мужчин 45–75 лет через 2–4 года при уровне  $< 1$  нг/мл и нормальных результатах пальцевого ректального исследования (ПРИ), через 1–2 года – при уровне 1–3 нг/мл и нормальных данных ПРИ, а при показателях ПСА  $> 3$  нг/мл и подозрении на РПЖ в ходе ПРИ выбирают тактику более тщательного наблюдения и решения вопроса о выполнении биопсии предстательной железы [14].

Кроме того, вместо универсальных подходов еще были предложены персонализированные и стратифицированные в зависимости от риска развития РПЖ стратегии проведения скрининга. К примеру, предложено провести дальнейшую оценку риска РПЖ, включая использование дополнительных биомаркеров, уже при значениях ПСА  $> 1,0$  нг/мл по мнению O.W. Brawley и соавт. [48] или при  $> 1,5$  нг/мл по мнению E.D. Crawford и соавт. [49]. Однако окончательное место таких подходов в скрининге РПЖ до сих пор остается неизвестным.

### 4) Магнитно-резонансная томография (МРТ) в скрининге РПЖ.

В силу своей способности обнаружения, определения локализации и характеристик РПЖ мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) играет важную роль в широком спектре вопросов, касающихся диагностики, стадирования, стратификации риска и планирования лечения РПЖ [50]. В последние годы мпМРТ стали все более широко использовать до выполнения биопсии предстательной железы. Недавний систематический обзор, проведенный J.J. Fütterer и соавт., показал, что отрицательная прогностическая ценность мпМРТ составляет 63–98%, а положительная прогностическая ценность – 34–68% [51]. Поскольку отри-

цательная прогностическая ценность все еще до конца не определена, слишком рано давать рекомендации по рутинному применению МРТ перед биопсией предстательной железы. Точность мпМРТ сильно варьирует в зависимости от условий проведения, и только максимально возможная стратификация риска перед мпМРТ может существенно улучшить диагностику РПЖ с помощью данного метода [52]. Несколько исследований показали более высокую частоту выявления клинически значимого РПЖ при использовании таргетных биопсий с использованием МРТ по сравнению с систематическими биопсиями, однако существуют еще данные, противоречащие этому тезису [53–55]. EAU рекомендует проводить МРТ перед повторной биопсией как таргетной, так и систематической, если подозрение на РПЖ сохраняется, несмотря на отрицательную биопсию [15]. Рекомендации NCCN содержат аналогичное EAU мнение по этому вопросу [14]. AUA также соглашается с тем, что вполне оправданным является использование МРТ у пациентов с предыдущей отрицательной биопсией и сохраняющимся подозрением на РПЖ, но не в других условиях таких, как массовый популяционный скрининг [56].

Исследование PROMIS стало первым проспективным исследованием по использованию МРТ перед первой биопсией предстательной железы, чтобы избежать ненужных биопсий, снизить частоту гипердиагностики клинически незначимого РПЖ и улучшить выявление клинически значимого РПЖ. В данной работе получены доказательства, что мпМРТ является более точным методом выявления клинически значимого РПЖ, чем биопсия предстательной железы под трансректальным ультразвуковым наведением, с точки зрения чувствительности (93% против 48%) и отрицательной прогностической ценности (89% против 74%) [57].

Существует несколько текущих исследований, изучающих роль МРТ как инструмента скрининга РПЖ. Например, пилотное исследование в рамках 10-го раунда исследования Гетеборг-1, в котором у 384 мужчин оценивали возможности трех различных стратегий скрининга: а) ПСА  $\geq 1,8$  нг/мл + МРТ + таргетная биопсия; б) ПСА  $\geq 3,0$  нг/мл + МРТ + таргетная биопсия; в) ПСА  $\geq 3,0$  нг/мл + систематическая биопсия. Стратегия с использованием МРТ и низких пороговых значений ПСА показала лучшие результаты по обнаружению клинически значимого рака РПЖ [58].

Другое подобное пилотное исследование в Торонто (Канада) включало 47 мужчин, ранее не подвергшихся биопсии, у которых в дополнение к тесту на ПСА проводили МРТ с последующей систематической либо таргетной биопсией. Было рассчитано, что МРТ позволяет достигнуть лучших показателей по выявлению РПЖ, чем ПСА: относительный шанс диагностики составляет 2,7 и 1,1 соответственно [59].

Крупным проспективным многоцентровым исследованием в этой области является работа M. van der Leest и соавт., в которой сравнивали мпМРТ и биопсию пред-

стательной железы под трансректальным ультразвуковым наведением у 626 мужчин, не подвергавшихся биопсии, с уровнем ПСА  $\geq 3$  нг/мл [60]. В этом исследовании установлено, что МРТ приводит к идентичной при биопсии под трансректальным ультразвуковым наведением частоте обнаружения клинически значимого РПЖ (25% и 23%, соответственно) со значительно меньшим количеством случаев незначимого РПЖ (14% и 25%, соответственно).

Еще одним многоцентровым рандомизированным клиническим исследованием является PRECISION, где у мужчин без предварительной биопсии сопоставляли таргетную биопсию под контролем МРТ со стандартной биопсией под трансректальным ультразвуковым наведением [61]. Согласно результатам данного исследования, МРТ-таргетная биопсия имела достоверно лучшие показатели относительно стандартной биопсии: частота выявления клинически значимого РПЖ составила 38% и 26%, соответственно, незначимого РПЖ – 9% и 22%, соответственно.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что в перспективе возможно эффективное применение МРТ в скрининговых программах. Это может в будущем привести к существенному изменению парадигмы к проведению скрининга РПЖ.

#### 5) Другие диагностические методы.

В настоящее время нет альтернативных скрининговых тестов первой линии таких, как общий PSA, но существует ряд маркеров и маркерных инструментов, предназначенных для использования в качестве дополняющих или уточняющих тестов: соотношение свободного и общего ПСА, индекс здоровья простаты (PHI), 4Kscore, PCA3, ген *TMPRSS2:ERG*, *SelectMDx*, тканевые биомаркеры и др. [2,62]. Например, NCCN рекомендует рассмотреть соотношение свободного и общего ПСА, PHI или 4Kscore до первичной биопсии [14]. Эти же самые анализы и еще анализ мочи на PCA3 рекомендуют перед повторной биопсией. Исследование возможностей теста PCA3 в нескольких исследованиях показало, что он полезен, в основном, для решения вопроса о повторной биопсии. Это связано с довольно высоким риском (13%) обнаружения опухолей с плохим прогнозом при первичной биопсии среди мужчин с низкими значениями PCA3 [63]. Все вышеуказанные дополнительные тесты способствуют улучшению специфичности ПСА и уменьшению количества ненужных биопсий [14,27,64]. PHI и 4Kscore являются широко используемыми тестами, и оба были проверены в нескольких исследованиях на тысячах пациентов, включая проспективные многоцентровые исследования [2]. Например, в исследовании, проведенном на более чем 600 мужчинах с аномальными результатами ПСА и/или ПРИ, использование 4Kscore позволило уменьшить число биопсий на 65% [65]. В проспективном многоцентровом исследовании, включавшем почти 900 мужчин с уровнем ПСА 2–10 нг / мл использование теста PHI привело к снижению количества ненужных биопсий на 40% [66]. Тем не менее, недавнее исследование показало, что, хотя использование PHI действительно снижает частоту биопсий среди мужчин

с показателями ПСА в интервале 4–10 нг/мл, риск возникновения РПЖ высокой степени градации у мужчин, не подвергавшихся биопсии в группе PHI, оценивается примерно в соотношении 1:3. Этот результат означает, что слишком много пропущенных случаев РПЖ, чтобы считать данный метод приемлемым для широкого клинического применения [63].

Что касается других производных ПСА (плотность, скорость прироста, время удвоения ПСА), то особой ценности для использования в скрининге РПЖ они не получили. Так, если использование пороговой плотности ПСА  $>0,15$  нг/мл/см<sup>3</sup> может и уменьшить ненужные биопсии, то необходимо понимать, что измерение объема предстательной железы зависит от опыта специалиста, а чувствительность этой пороговой величины недостаточна, не диагностировано у 31% РПЖ мужчин с уровнем ПСА 4–10 нг/мл. А скорость прироста ПСА не имеет значения при принятии решения относительно биопсии предстательной железы в ходе скрининга [2].

Тест STHLM3 (комбинация нескольких биомаркеров, клинических данных и генетических полиморфизмов) был предложен в качестве теста первой линии. Его сравнивали с ПСА в исследовании с участием около 150 тыс. мужчин в возрасте 50–69 лет. В результате были получены данные, что тест STHLM3 позволяет с большей точностью прогнозировать РПЖ высокой градации (сумма баллов по шкале Глисона 7 и более) и снизить количество ненужных биопсий на 32% относительно теста ПСА [48]. Однако экономическая эффективность использования теста для скрининга РПЖ неизвестна и предельную добавленную стоимость каждого из отдельных компонентов теста STHLM3 еще предстоит выяснить [67].

Другим недавно предложенным тестом является ExoDxProstate (IntelliScore), который представляет собой определение в моче экзосомальной РНК из трех связанных с РПЖ генов (*ERG*, *PCA3* и *SPDEF*). По данным J. McKiernan и соавт., применение этого теста приводит к снижению ненужных биопсий на 27%, пропустив только 5% РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона  $\geq 7$  [68]. Тем не менее, единичные исследования по оценке данного теста служат серьезным ограничивающим фактором для окончательных выводов о его роли и месте в скрининге РПЖ.

Многовариантные подходы к прогнозированию риска и сокращению количества биопсий уже давно предлагались. В литературе имеются сообщения о 127 прогностических моделях с несколькими переменными для скрининга с использованием ПСА. Из них наиболее эффективными являются следующие 6 калькуляторов риска: Prostateclass, Finne, Karakiewicz, Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), Chun и European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator 3 (ERSPC-RC-3). Получены данные, что все эти 6 калькуляторов риска улучшают прогностическую точность ПСА-тестирования, однако о калибровочных показателях этих моделей достаточных сведений нет [69].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор литературы показывает, что скрининг РПЖ с помощью теста ПСА снижает смертность от данного заболевания. Решающее значение для принятия решения о проведении скрининга РПЖ придают необходимости обсуждения врачом и пациентом всех положительных и негативных аспектов скрининга. Общий ПСА все еще остается наиболее предпочтительным инструментом скрининга и значимым маркером риска метастазирования и смерти от РПЖ. Тем не менее, необходимо признать, что нет единого мнения относительно возраста для начала скрининга с использованием ПСА. Рекомендованы различные сроки начала скрининга: 45, 50 и 55 лет. Интервалы для повторного скрининга могут быть стратифицированы по риску в зависимости от возраста, общего состояния здоровья и уровня ПСА: длинные интервалы рекомендованы для лиц с низким риском и короткие интервалы – для лиц с высоким риском. Частота гипердиагностики РПЖ и ненужных биопсий может быть снижена за счет дополнительных тестов. Достигнуто полное согласие среди специалистов относительно категории мужчин с повышенным риском РПЖ, к которым причисляют мужчин

с семейной историей данного заболевания и представителей афроамериканской расы. Однако и здесь отсутствует общая позиция по организации скрининга у мужчин с повышенным риском: если EAU, MSKCC и NCCN рекомендуют тестирование ПСА для таких мужчин в возрасте 45 лет, то AUA настоятельно рекомендует принимать совместные решения только после обсуждения значимости данного риска для каждого отдельного человека. Что касается роли мпМРТ для скрининга РПЖ, то многие международные руководства не рекомендуют ее использовать перед первичной биопсией, но признают возможность применения у лиц с сохраняющимся повышенным уровнем ПСА и предыдущими отрицательными биопсиями предстательной железы. По текущим данным, в целом, все еще недостаточно оснований для применения МРТ в скрининге РПЖ. Поэтому данный вопрос представляет собой предмет будущих исследований, по результатам которых окончательно может быть определено место МРТ в скрининге РПЖ. Таким образом, представленные данные отражают основные подходы и противоречия при проведении скрининга РПЖ. Эти положения могут быть использованы при организации региональных либо федеральных программ скрининга РПЖ. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аполихин О.И., Катибов М.И. Проблемы скрининга рака предстательной железы. *Врач*. 2011;(6):2-3. [Apolikhin O.I., Katibov M.I. Problems of prostate cancer screening. *Vrach = The doctor* 2011;(6):2-3. (In Russian)].
2. Kohestani K, Chilov M, Carlsson SV. Prostate cancer screening-when to start and how to screen? *Transl Androl Urol* 2018;7(1):34-45. doi: 10.21037/tau.2017.12.25.
3. Gondos A, Krilaviciute A, Smailyte G, Ulys A, Brenner H. Cancer surveillance using registry data: Results and recommendations for the Lithuanian national prostate cancer early detection programme. *Eur J Cancer* 2015;51(12):1630-7. doi: 10.1016/j.ejca.2015.04.009.
4. Ishkinin Y, Zhylkaidarova A, Nurgaliyev N, Auyezova E, Oshibayeva A, Gorbunova N. Population-based Prostate Cancer Screening in Kazakhstan. *Iran J Public Health* 2017;46(7):917-922.
5. Carlsson S, Leapman M, Carroll P, Schröder F, Albertsen PC, Ilic D, et al. Who and when should we screen for prostate cancer? Interviews with key opinion leaders. *BMC Med*. 2015;13:288. doi: 10.1186/s12916-015-0526-x.
6. Barry MJ, Simmons LH. Prevention of Prostate Cancer Morbidity and Mortality: Primary Prevention and Early Detection. *Med Clin North Am* 2017;101(4):787-806. doi: 10.1016/j.mcna.2017.03.009.
7. Carlsson S, Vickers AJ, Roobol M, Eastham J, Scardino P, Lilja H, Hugosson J. Prostate cancer screening: facts, statistics, and interpretation in response to the US Preventive Services Task Force Review. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2581-4. doi: 10.1200/JCO.2011.40.4327.
8. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012;367(7):595-605. doi: 10.1056/NEJMoa1201637.
9. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2015;68(3):354-60. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.006.
10. Аполихин О.И., Катибов М.И., Сивков А.В., Чернышев И.В., Рошин Д.А., Шадеркин И.А. и др. Индуцированные всеобщей диспансеризацией проблемы скрининга рака предстательной железы в Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения [электронный научный журнал]* 2013;(6). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/519/30/lang.ru/> (Дата обращения 3 февраля 2014). [Apolikhin O.I., Katibov M.I., Sivkov A.V., Chernyshev I.V., Roshchin D.A., Shaderkin I.A., et al. Problems of prostate cancer screening induced by comprehensive medical examination in the Russian Federation. *Sotsialnyie aspektyi zdorovya naseleniya = Social aspects of population health [electronic source]* 2013;(6). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/519/30/lang.ru/> (Date accessed February 3, 2014). (In Russian)].
11. Аполихин О.И., Сивков А.В., Катибов М.И., Рошин Д.А., Шадеркин И.А., Корякин А.В. Скрининг рака предстательной железы: оценка с позиции клинико-экономической эффективности. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):20-24. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Katibov M.I., Roshchin D.A., Shaderkin I.A., Koryakin A.V. Prostate cancer screening: evaluation of clinical and economic effectiveness. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2015;(2):20-24. (In Russian)].
12. Printz C. Evolving detection and treatment methods change approaches to prostate cancer: US Preventive Services Task Force draft recommendations now align more closely with others. *Cancer* 2018;124(1):11-12. doi: 10.1002/cncr.31180.
13. Vickers AJ, Edwards K, Cooperberg MR, Mushlin AI. A simple schema for informed decision making about prostate cancer screening. *Ann Intern Med* 2014;161(6):441-2. doi: 10.7326/M14-0151.
14. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Castle EP, Catalona WJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(5):509-19.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

15. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618-629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
16. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2013;190(2):419-26. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.119.
17. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsen A, Hugosson J, Vickers A, Lilja H. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol* 2017;71(1):46-52. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.026.
18. Vickers AJ, Eastham JA, Scardino PT, Lilja H. The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Recommendations for Prostate Cancer Screening. *Urology* 2016;91:12-8. doi: 10.1016/j.urology.2015.12.054.
19. Dantanarayana ND, Hossack T, Cozzi P, Brooks A, Lau H, Delprado W, Patel MI. Men under the age of 55 years with screen detected prostate cancer do not have less significant disease compared to older men in a population of patients in Australia. *BMC Urol* 2015;15:124. doi: 10.1186/s12894-015-0117-3.
20. Godtman RA, Carlsson S, Holmberg E, Stranne J, Hugosson J. The Effect of Start and Stop Age at Screening on the Risk of Being Diagnosed with Prostate Cancer. *J Urol* 2016;195(5):1390-1396. doi: 10.1016/j.juro.2015.11.062.
21. Tosoian JJ, Alam R, Gergis C, Narang A, Radwan N, Robertson S, et al. Unscreened older men diagnosed with prostate cancer are at increased risk of aggressive disease. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(2):193-196. doi: 10.1038/pcan.2016.64.
22. Weight CJ, Narayan VM, Smith D, Kim SP, Karnes RJ. The Effects of Population-based Prostate-specific Antigen Screening Beginning at Age 40. *Urology* 2017;110:127-133. doi: 10.1016/j.urology.2017.08.012.
23. Shoaig J, Mittal S, Halpern JA, Scherr D, Hu JC, Barbieri CE. Lethal Prostate Cancer in the PLCO Cancer Screening Trial. *Eur Urol* 2016;70(1):2-5. doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.009.
24. Hugosson J. Stopping screening, when and how? *Transl Androl Urol* 2018;7(1):46-53. doi: 10.21037/tau.2017.12.39.
25. Vickers AJ, Sjoberg DD, Ulmert D, Vertosick E, Roobol MJ, Thompson I, et al. Empirical estimates of prostate cancer overdiagnosis by age and prostate-specific antigen. *BMC Med* 2014;12:26. doi: 10.1186/1741-7015-12-26.
26. Приказ Минздрава России от 13.03.2019 N 124н (ред. от 02.09.2019) "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения" (Зарегистрирован в Минюсте России 24.04.2019 N 54495) [электронный ресурс]. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_323471/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_323471/) (Дата обращения 5 марта 2020). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 13, 2019 N 124n (revised September 2, 2019) "On approval of the procedure for conducting preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population" (Registered in the Ministry of Justice of Russia 04.24.2019 N 54495) [electronic source]. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_323471/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_323471/) (Date accessed March 5, 2020). (In Russian)].
27. Stewart RW, Lizama S, Peairs K, Sateia HF, Choi Y. Screening for prostate cancer. *Semin Oncol* 2017;44(1):47-56. doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.02.001.
28. Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(10):e27130. doi: 10.1371/journal.pone.0027130.
29. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(10). pii: djw110. doi: 10.1093/jnci/djw110.
30. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/), based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.
31. Grill S, Fallah M, Leach RJ, Thompson IM, Freedland S, Hemminki K, Ankerst DP. Incorporation of detailed family history from the Swedish Family Cancer Database into the PCPT risk calculator. *J Urol* 2015;193(2):460-5. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.018.
32. Chen YC, Page JH, Chen R, Giovannucci E. Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *Prostate* 2008;68(14):1582-91. doi: 10.1002/pros.20825.
33. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organized prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int* 2016;117(4):576-83. doi: 10.1111/bju.13310.
34. Raheem OA, Cohen SA, Parsons JK, Palazzi KL, Kane CJ. A Family History of Lethal Prostate Cancer and Risk of Aggressive Prostate Cancer in Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Sci Rep* 2015;5:10544. doi: 10.1038/srep10544.
35. Vertosick EA, Poon BY, Vickers AJ. Relative value of race, family history and prostate specific antigen as indications for early initiation of prostate cancer screening. *J Urol* 2014;192(3):724-8. doi: 10.1016/j.juro.2014.03.032.
36. Shenoy D, Packianathan S, Chen AM, Vijayakumar S. Do African-American men need separate prostate cancer screening guidelines? *BMC Urol* 2016;16(1):19. doi: 10.1186/s12894-016-0137-7.
37. Verges DP, Dani H, Sterling WA, Weedon J, Atallah W, Mehta K, et al. The Relationship of Baseline Prostate Specific Antigen and Risk of Future Prostate Cancer and Its Variance by Race. *J Natl Med Assoc* 2017;109(1):49-54. doi: 10.1016/j.jnma.2016.09.001.
38. Albright FS, Stephenson RA, Agarwal N, Cannon-Albright LA. Relative Risks for Lethal Prostate Cancer Based on Complete Family History of Prostate Cancer Death. *Prostate*. 2017;77(1):41-48. doi: 10.1002/pros.23247.
39. Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Al Olama AA, et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol* 2014;11(1):18-31. doi: 10.1038/nrurol.2013.266.
40. Castro E, Mikropoulos C, Bancroft EK, Dadaev T, Goh C, Taylor N, et al. The PROFILE Feasibility Study: Targeted Screening of Men With a Family History of Prostate Cancer. *Oncologist* 2016;21(6):716-22. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0336.
41. Chen H, Liu X, Brendler CB, Ankerst DP, Leach RJ, Goodman PJ, et al. Adding genetic risk score to family history identifies twice as many high-risk men for prostate cancer: Results from the prostate cancer prevention trial. *Prostate* 2016;76(12):1120-9. doi: 10.1002/pros.23200.
42. Turner AR, Lane BR, Rogers D, Lipkus I, Weaver K, Danhauer SC, et al. Randomized trial finds that prostate cancer genetic risk score feedback targets prostate-specific antigen screening among at-risk men. *Cancer*. 2016;122(22):3564-3575. doi: 10.1002/cncr.30162.
43. Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(3):437-49. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1165.
44. Oh M, Alkushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljadede R, Alsowaida Y, et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *Prostate* 2019;79(8):880-895. doi: 10.1002/pros.23795.
45. Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, Friedman S, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(1):9-20.
46. Karlsson R, Aly M, Clements M, Zheng L, Adolfsson J, Xu J, et al. A pop-

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- ulation-based assessment of germline HOXB13 G84E mutation and prostate cancer risk. *Eur Urol* 2014;65(1):169-76. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.027.
47. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C, et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer* 2016;138(11):2579-91. doi: 10.1002/ijc.29949.
48. Brawley OW, Thompson IM Jr, Grönberg H. Evolving Recommendations on Prostate Cancer Screening. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:e80-7. doi: 10.14694/EDBK\_157413.
49. Crawford ED, Rosenberg MT, Partin AW, Cooperberg MR, Maccini M, Loeb S, et al. An Approach Using PSA Levels of 1.5 ng/mL as the Cutoff for Prostate Cancer Screening in Primary Care. *Urology* 2016;96:116-120. doi: 10.1016/j.urology.2016.07.001.
50. Ueno Y, Tamada T, Bist V, Reinhold C, Miyake H, Tanaka U, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging: Current role in prostate cancer management. *Int J Urol* 2016;23(7):550-7. doi: 10.1111/iju.13119.
51. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2015;68(6):1045-53. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.013.
52. Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, Marconi L, Bellmunt J, van den Bergh RCN, et al. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2017;72(2):250-266. doi: 10.1016/j.eururo.2017.02.026.
53. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, Bosch JLHR, Reitsma HB, Barentsz JO, Somford DM. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol* 2017;71(4):517-531. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.041.
54. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68(3):438-50. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.037.
55. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016;69(1):16-40. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.052.
56. Fulgham PF, Rukstalis DB, Turkbey IB, Rubenstein JN, Taneja S, Carroll PR, et al. AUA Policy Statement on the Use of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis, Staging and Management of Prostate Cancer. *J Urol* 2017;198(4):832-838. doi: 10.1016/j.juro.2017.04.101.
57. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389(10071):815-822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
58. Grenabo Bergdahl A, Wilderäng U, Aus G, Carlsson S, Damber JE, Frånlund M, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Pilot Study Within the Göteborg Randomised Screening Trial. *Eur Urol* 2016;70(4):566-573. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.006.
59. Nam RK, Wallis CJ, Stojic-Bendavid J, Milot L, Sherman C, Sugar L, Haider MA. A Pilot Study to Evaluate the Role of Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Screening in the General Population. *J Urol* 2016;196(2):361-6. doi: 10.1016/j.juro.2016.01.114.
60. 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. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.023.
61. Kasisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378(19):1767-1777. doi: 10.1056/NEJMoa1801993.
62. Попов С.В., Орлов И.Н., Карасаева Л.А., Гулько А.М., Матич А.И. Современное представление о скрининге рака предстательной железы: организация медицинской помощи в условиях амбулаторного звена. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):30-35. [Popov S.V., Orlov I.N., Karasaeva L.A., Gul'ko A.M., Matich A.I. A modern view of prostate cancer screening, the organization of medical care in an outpatient setting. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018;(4):30-35. (In Russian)].
63. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L, et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol* 2014;32(36):4066-72. doi: 10.1200/JCO.2013.52.8505.
64. Reiter RE. Risk stratification of prostate cancer 2016. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2016;245:S54-9. doi: 10.1080/00365513.2016.1208453.
65. Konety B, Zappala SM, Parekh DJ, Osterhout D, Schock J, Chudler RM, et al. The 4Kscore® Test Reduces Prostate Biopsy Rates in Community and Academic Urology Practices. *Rev Urol* 2015;17(4):231-40.
66. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011;185(5):1650-5. doi: 10.1016/j.juro.2010.12.032.
67. Carlsson SV, Kattan MW. The STHLM3 prostate cancer diagnostic study: calibration, clarification, and comments. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(6). doi: 10.1038/nrclinonc.2016.81.
68. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, Bentink S, Noerholm M, Belzer S, et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol* 2016;2(7):882-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0097.
69. Carlsson SV, Roobol MJ. What's new in screening in 2015? *Curr Opin Urol* 2016;26(5):447-58. doi: 10.1097/MOU.0000000000000321.

**Сведения об авторах:**

Катибов М.И. – д.м.н., доцент, заведующий урологическим отделением государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница», профессор кафедры урологии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, mikatibov@mail.ru, AuthorID 633540.

Katibov M.I. – DrSc, Associate Professor, chief of urological department State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital», Professor of Department of Urology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, mikatibov@mail.ru, ORCID 0000-0002-6273-7660.

**Вклад авторов:**

Катибов М.И. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, 100%.

**Authors' contributions:**

Katibov M.I. – developing the research design, obtaining and analyzing statistical data, obtaining and analyzing statistical data, article writing, 100%.

**Конфликт интересов:** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 29.03.20

**Received:** 29.03.20

**Принята к публикации:** 23.04.20

**Accepted for publication:** 23.04.20

# ПЕЙРОНИ



АКТУАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ!

УНИКАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ  
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОТНОШЕНИИ БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ

## ПЕЙРОФЛЕКС



Активные компоненты комплекса ПЕЙРОФЛЕКС при курсовом приеме способствуют:

- Уменьшению размера фиброзной бляшки<sup>1,2,3</sup>
- Замедлению прогрессирования искривления полового члена<sup>4,5</sup>
- Уменьшению боли в активную фазу болезни Пейрони<sup>6,7,8</sup>
- Профилактике искривления полового члена после травмы

**SHPHARMA**<sup>®</sup>  
source of healing

[www.shpharma.ru](http://www.shpharma.ru)

1. Carson C.C. Tech. Urol. 1997. Vol. 3, № 3. P. 135–139 2. Hasche-Klunder R. Urologe. A. 1978. Vol. 17, № 4. P. 224–227 3. Weidner W. et al. Eur. Urol. 2005. Vol. 47, № 4. P. 530–536. 4. ZARAFONETIS C.J., HERRAX T.M. J. Urol. 1959. Vol. 81, № 6. P. 770–772.  
5. Scardino P.L., Scott W.W. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1949. Vol. 52, № 3. P. 390–396. 6. Chesney J. Br J Urol. 1975. Vol. 47. P. 209–218.  
7. Pryor J., Farrell C. Prog. Reprod. Biol. Med. 1983. Vol. 9. P. 41–45. 8. Devine C.J., Horton C. Semin. Urol. 1987. Vol. 5. P. 251–261.

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.88.003.R.003360.09.19 от 16.09.2019.

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Для специалистов

# Компаративный анализ применения протокола ускоренного восстановления (ERAS) при радикальной цистэктомии

С.В. Котов<sup>1,2</sup>, А.Л. Хачатрян<sup>1,2</sup>, Р.И. Гуспанов<sup>1,2</sup>, С.А. Пульбере<sup>1,2</sup>, С.В. Беломытцев<sup>1,3</sup>,  
А.Г. Юсуфов<sup>1,2</sup>, Д.П. Котова<sup>2,4</sup>, А.К. Журавлева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Россия, 119049 Москва, Ленинский проспект, д.8, кор.10

<sup>2</sup> ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; Россия, 119049 Москва, Ленинский проспект, д.10.

<sup>3</sup> ГКБ №64 им. В.В. Виноградова; Россия, 117292 Москва, ул. Вавилова, д. 61.

<sup>4</sup> Кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Россия, 119049 Москва, Ленинский проспект, д.8, кор.10.

**Ответственный за контакт с редакцией:** Хачатрян Арам Левонович, [dr.aram555@yandex.ru](mailto:dr.aram555@yandex.ru)

**Введение.** «Золотым стандартом» в комплексном хирургическом лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) является радикальная цистэктомия (РЦЭ), однако ранние послеоперационные осложнения после нее достигают 70%. В связи с этим, применение протокола ускоренного восстановления пациентов после операции (ERAS) при РЦЭ имеет высокую актуальность с практической и научной точки зрения.

**Цель работы.** Анализ результатов применения протокола ERAS при радикальной цистэктомии (РЦЭ).

**Материалы и методы.** в сравнительное исследование были включены 132 пациента (108 мужчин (81,8%) и 24 (18,1%) женщины), которым в период с августа 2011 г. по июль 2019 г. одним хирургом в университетской клинике урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова) была выполнена радикальная цистэктомия. С 2015 года всех пациентов, перенесших РЦЭ, вели согласно протоколу ERAS (enhanced recovery after surgery). Средний возраст пациентов составил 65,5 (32-85) года, соотношение мужчин и женщин 5:1. Для проведения сравнительного исследования все пациенты были разделены на 2 группы: первая группа пациентов подлежала лечению с применением протокола ERAS и составила 73 пациента (55,3%), вторая группа пациентов велась без использования протокола ERAS и составила 59 человек (44,6%).

**Результаты.** За 90-дневный период после операции зафиксировано 70 (53%) осложнений: из них согласно классификации Clavien–Dindo осложнения I-II степени тяжести наблюдались у 40 (30,%) пациентов, осложнения по Clavien–Dindo III-IV степени тяжести у 30 (22,7%) пациентов. В раннем послеоперационном периоде (до 90 дней) после операции летальность составило 9,8 % (13 человек).

Применение протокола ERAS при РЦЭ в рамках нашего исследования продемонстрировало снижение частоты осложнений по Clavien–Dindo I-II степени (21,9%) по сравнению с группой (без применения протокола ERAS) (40,6%) случаев ( $p < 0,05$ ). При этом осложнения по Clavien–Dindo III-IV степени отмечены при использовании протокола ERAS в 24,6% случаях по сравнению с группой без применения ERAS у 20,3% пациентов. Статистически значимого отличия в частоте летальности в обеих группах пациентов не выявлено. Частота повторной госпитализации в течение первых 90 дней после операции преобладала в группе пациентов с применением протокола ERAS и составляет 21,9 %. В связи с применением протокола ERAS продолжительность госпитализации снизилась в среднем на 3,2 дня, а так же активизация кишечника у пациентов происходила в среднем на 2,1 день раньше в группе с применением протокола ERAS.

**Обсуждение.** Стремление снизить риски послеоперационных осложнений после РЦЭ, поиск и анализ эффективных методов лечения осложнений, потребность в сокращении сроков пребывания в стационаре привели к разработке протокола ERAS и его применению при РЦЭ. В литературе продемонстрирована экономическая эффективность применения протокола ускоренной реабилитации пациентов после РЦЭ, снижение количества осложнений в послеоперационном периоде, меньшее количество повторных госпитализаций, что также подтверждено результатами нашего исследования.

**Заключение.** Применение протокола ERAS при РЦЭ позволяет снизить частоту ранних послеоперационных хирургических осложнений, однако, по-прежнему остается операцией высокой категории сложности и сопряжена с большой частотой осложнений.

**Ключевые слова:** осложнения после радикальной цистэктомии; протокол ускоренного восстановления пациентов после операции; рак мочевого пузыря; радикальная цистэктомия; летальность после радикальной цистэктомии.

**Для цитирования:** Котов С.В., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И., Пульбере С.А., Беломытцев С.В., Юсуфов А.Г., Котова Д.П., Журавлева А.К. Компаративный анализ применения протокола ускоренного восстановления (ERAS) при радикальной цистэктомии. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):78-83

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-78-83

## Comparative analysis of the usage ERAS protocol after radical cystectomy

S.V. Kotov<sup>1,2</sup>, A.L. Khachatryan<sup>1,2</sup>, R.I. Guspanov<sup>1,2</sup>, S.A. Pulbere<sup>1,2</sup>, S.V. Belomytsev<sup>1,3</sup>,  
A.G. Yusufov<sup>1,2</sup>, D.P. Kotova<sup>2,4</sup>, A.K. Zhuravleva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research medical university, 8 Leninsky Prospect str., Moscow, 119049, Russia

<sup>2</sup> Urology Clinic-Pirogov Municipal Clinical Hospital No.1, 8 Leninsky Prospect str., Moscow, 119049, Russia

<sup>3</sup> Clinical Hospital №64 named after V.V. Vinogradov; house 61, st. Vavilova, Moscow, 117292, Russia

<sup>4</sup> Department of faculty therapy named after Ac. A.I. Nesterov Pirogov Russian National Research medical university, , 8, bl. 10, Leninsky Prospekt, Moscow, 119049, Russia

**Contacts:** Khachatryan Aram Levonovich, [dr.aram555@yandex.ru](mailto:dr.aram555@yandex.ru)

**Introduction.** The «gold standard» in the complex surgical treatment of muscle-invasive bladder cancer (BC) is radical cystectomy (RCE), however, early postoperative complications after it reach 70%. In this regard, the use of the protocol for accelerated recovery of patients after surgery (ERAS) in case of RCE is highly relevant from a practical and scientific point of view. The goal of the study was to compare outcomes obtained with the ERAS (enhanced recovery after surgery) protocol in patients undergoing radical cystectomy.

**Materials and methods:** This comparative study included 132 patients (108 males (81.8%) and 24 females (18.1%)), who underwent RCE performed by the same surgeon at the Pirogov RNRMU Urology Clinic (Pirogov Municipal Clinical Hospital No. 1) from August 2011 to July 2019. Since 2015, all patients treated with radical cystectomy were managed according to the ERAS (enhanced recovery after surgery) protocol. The mean age of patients was 65.5 (32-85) years, with a men to women ratio of 5:1. To allow comparative analysis, all patients were divided into 2 groups: Group 1 was treated according to the ERAS protocol and comprised 73 patients (55.3%), while Group 2 was managed without the ERAS protocol and consisted of 59 patients (44.6%).



**Results:** 70 complications (53%) were observed within a 90-day postoperative period: according to the Clavien–Dindo classification, grade I-II complications were seen in 40 patients (30.%), while grade III-IV complications were observed in 30 subjects (22.7%). The mortality rate within the early postoperative period (90 days) was 9.8% (13 deaths). In this study, the use of the ERAS protocol in patients undergoing RCE resulted in a 21.9% reduction in the incidence of Clavien–Dindo grade I-II complications compared with the no ERAS group (40.6%) ( $p < 0,05$ ). Clavien–Dindo grade III-IV complications were more common with the ERAS protocol: 24.6% of all cases vs. 20.3% in the no ERAS group. There is no statistically significant difference in the mortality rate in both groups of patients. The 90-day readmission rate was higher in the ERAS group (21.9%). It should be underlined that the applying of the ERAS protocol decreased the hospital stay by 3.2 days on the average and shortened the time to bowel activation by 2.1 days on the average in the first group using the protocol of accelerated recovery.

**Discussion:** The desire to reduce the risks of postoperative complications after RCE, the search and analysis of effective methods of treating complications, the need to reduce the length of hospital stay led to the development of the ERAS protocol and its use in RCE. The literature has demonstrated the cost-effectiveness of applying the protocol for the accelerated rehabilitation of patients after RCE, reducing the number of complications in the postoperative period, and fewer re-hospitalizations, which is also confirmed by the results of our study.

**Conclusion:** The use of the ERAS protocol in RCE allows to reduce the incidence of early postoperative surgical complications, however, despite the use of the ERAS protocol, the RCE re-mains an operation of a high complexity category and is associated with a high frequency of complications.

**Key words:** complications after radical cystectomy; protocol of enhanced recovery after surgery; bladder cancer; radical cystectomy; mortality after radical cystectomy.

**For citation:** Kotov S.V., Khachatryan A.L., Guspanov R.I., Pulbere S.A., Belomytsev S.V., Yusufov A.G., Kotova D.P., Zhuravleva A.K. Comparative analysis of the usage ERAS protocol after radical cystectomy. *Experimental and clinical urology* 2020;(2):78-83

В настоящее время в структуре онкологической заболеваемости рак мочевого пузыря (РМП) занимает 13-е место в Российской Федерации и 11-е место в мире, составляя до 40-50% от числа новообразований в онкоурологической практике [1]. «Золотым стандартом» в комплексном хирургическом лечении мышечно-инвазивного РМП является радикальная цистэктомия (РЦЭ) с рационально выбранным методом деривации мочи [2]. Несмотря на век высокотехнологичной хирургии и совершенствования анестезиологического пособия, ранние послеоперационные осложнения после перенесенной РЦЭ достигают 70%, позволяя относить данный метод лечения к наиболее сложному и трудоемкому [3,4].

Применение протокола ERAS (enhanced recovery after surgery – ускоренного восстановления пациентов после операции), разработанного для снижения частоты ранних послеоперационных хирургических осложнений и составляющего современную концепцию ведения хирургических пациентов, имеет неоднозначные результаты при РЦЭ. Протокол ERAS изначально являлся стандартом для колоректальной хирургии, где применение данного протокола продемонстрировало снижение сроков пребывания пациента в стационаре, частоты ранних послеоперационных хирургических осложнений и летальности [5,6].

Сегодня изучение проблемы использованию протокола ERAS при РЦЭ несомненно важно, ввиду малого количества сравнительных рандомизированных исследований и неоднозначности их результатов.

Цель исследования – сравнительный анализ результатов применения протокола ERAS при радикальной цистэктомии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В наблюдательное исследование были включены 132 пациента (108 мужчин (81,8%) и 24 (18,1%) женщины), которым в период с августа 2011 г. по июль 2019

г. одним хирургом в университетской клинике урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (ГКБ №1 им Н.И. Пирогова) была выполнена радикальная цистэктомия.

Начиная с 2015 года и по сегодняшний день в этой клинике используется протокол ускоренного ведения пациентов ERAS при выполнении РЦЭ.

Предоперационная подготовка согласно протоколу включала в себя сл. условия:

- подробная консультация пациентов перед операцией;
- госпитализация за день до проведения операции;
- отсутствие голодания перед операцией;
- отказ от подготовки кишечника перед операцией;
- назначение углеводного напитка за 2 часа до операции;

• применение низкомолекулярных гепаринов подкожно за 12 часов до операции;

- эластическое бинтование нижних конечностей;

Интраоперационное ведение пациентов включало следующие пункты:

- применение антибактериальной профилактики;
- применение назогастрального зонда только во время операции;

• использование высокого эпидурального блока (Th 9-11);

- обогрев пациента и переливаемых растворов;
- дренирование ВМП наружными стендами, отсутствие дренажей.

Послеоперационное ведение согласно протоколу заключалось в следующем:

- ранняя активизация (вечер в день операции);
- использование продленной эпидуральной анальгезии (ЭА) до 72 часов;
- отказ от опиоидных анальгетиков;
- раннее пероральное введение электролитных растворов и кормления пациентов;

• ранняя выписка пациента при восстановлении работы ЖКТ и отсутствие признаков системной воспалительной реакции; ■

- удаление мочеточниковых интубаторов на 10-12 сутки;
- удаление уретрального катетера при ортотопической кишечной деривации мочи на 12-14 сутки, режим принудительного мочеиспускания;
- продление применения низкомолекулярные гепаринов подкожно и ношение компрессионного трикотажа 30 дней после операции.

При первых признаках пареза кишечника или гастростазе проводилось восстановление назогастрального зонда, активная стимуляция кишечника (путем применения антихолинэстеразных препаратов и очистительных клизм), продление ЭА.

Средний возраст пациентов составил 65,5 (32-85) года, соотношение мужчин и женщин 5:1. Для проведения сравнительного исследования все пациенты были разделены на 2 группы: первая группа больных была пролечена с применением протокола ERAS и составила 73 пациента (55,3%), вторая группа пациентов велась без использования протокола ERAS и составила 59 человек (44,6%).

РЦЭ по поводу локализованной формы рака мочевого пузыря (стадии T1-T2) осуществили 88 пациентам (66,6%), 39 (29,5%) пациентов были прооперированы в связи с местно-распространенным процессом (стадии T3-T4). Пяти пациентам была выполнена простая цистэктомия по поводу микроцистиса и сложных пузырно-влагалищно-кишечных свищей. Применяемые оперативные доступы включали в себя: открытый доступ – 111 пациентов (84%), лапароскопически доступ – 21 (16%) пациент, соотношение 1:6, соответственно. Неoadьювантная химиотерапия была проведена 16 пациентам. Стадии рака мочевого пузыря у пациентов, подвергшихся радикальной цистэктомии представлены в таблице 1.

Деривация мочи у пациентов после цистэктомии осуществлялась как континентным, так и инконтинентными методами. При этом преобладала кишечная деривация мочи путем формирования илекондуита – операция Брикера выполнена у 85 (64,3%) пациентов, ортотопическая пластика мочевого пузыря по методике Штудера – у 26 (19,6%) пациентов, формирование уретерокутанеостом осуществлено 21 (15,9%) пациенту. Медиана времени наблюдения составила 40,4 месяца (3–64 месяцев).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica для Windows v. 7.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном виде распределения числовых данных для оценки различий в группах применяли методы параметрической статистики (критерий Стьюдента). При отсутствии нормального распределения данных использовали методы непараметрической статистики (U-тест Манна–Уитни). Показатели, изменяющиеся в динамике, оценивали с помощью парного критерия Вилкоксона. Качественные показатели были закодированы условными символами, их подсчет представлен в абсолютных и относительных величинах (%).

Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению сетки  $2 \times 2$  и  $3 \times 2$ , а также точный критерий Фишера для малых выборок. В случае невозможности применения перечисленных методов использовали Z-критерий для долей. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$  (95% уровень значимости) и при  $p < 0,01$  (99% уровень значимости).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для сравнительного анализа частоты ранних послеоперационных хирургических осложнений после РЦЭ, в обеих группах пациентов нами применялась классификации по Clavien–Dindo. Итого, за 90-дневный период у всех больных после операции зафиксировано 70 (53%) осложнений: из них согласно классификации Clavien–Dindo осложнения I-II степени тяжести наблюдались у 40 (30,%) пациентов, осложнения по Clavien–Dindo III-IV степени тяжести у 30 (22,7%) пациентов. При дальнейшем сравнительном анализе частоты осложнений, нами было выявлено, что осложнения по Clavien–Dindo I-II степени в первой группе (при использовании протокола ERAS) отмечено у 16 (21,9%) пациентов, во второй группе (без применения протокола ERAS) у 24 (40,6%) пациентов ( $p < 0,05$ ). Осложнения по Clavien–Dindo III-IV степени в первой группе выявлены у 18 (24,6%) пациентов, а во второй группе – у 12 (20,3%) пациентов ( $p > 0,05$ ). Наиболее часто встречающиеся

Таблица 1. Стадии рака мочевого пузыря у пациентов, подвергшихся радикальной цистэктомии, n (%)

Table 1. Bladder cancer stages with patients undergoing RCE, n (%)

Клиническая стадия Stage	Всего Sum-total	Операция Штудера (n-26) Modified Studer (n-26)	Операция Брикера (n-85) Bricker operation (n-85)	Уретерокутанеостомия (n-21) Ureterocutaneostoma (n-21)
cT1, n (%)	15 (11,3)	5 (19,2)	10 (11,7)	0
cT2, n (%)	73 (55,3)	19 (73)	46 (54)	8 (38)
cT3-T4, n (%)	39 (29,5)	2 (7,6)	22 (25,8)	13 (62)
cN+, n (%)	17 (12,8)	2 (7,6)	9 (10,5)	6 (28,5)
Low-grade, n (%)	26 (19,6)	12 (46,1)	14 (16,4)	0
High-grade, n (%)	101 (76,5)	14 (53,8)	66 (77,6)	21 (100)

осложнения в двух группах больных представлены в таблице 2.

В раннем послеоперационном периоде (до 90 дней) после операции летальность составило 9,8 % (13 человек), при этом статистически значимого отличия в летальности в обеих группах пациентов не выявлено.

Частота повторной госпитализации в течение первых 90 дней после операции преобладала в группе пациентов с применением протокола ERAS и составила 16 (21,9 %) случаев, в группе пациентов без применения протокола повторная госпитализация понадобилась 8 (13,5%) пациентам ( $p < 0,05$ ).

Результаты сравнительного исследования частоты послеоперационных осложнений и летальности в зависимости от применения протокола ERAS представлены в таблице 3.

Также следует подчеркнуть, что в связи с применением протокола ERAS продолжительность госпитализации снизилась в среднем на 3,2 дня, а так же активизация кишечника у пациентов происходила в среднем на 2,1 день раньше у пациентов в группе с применением протокола ERAS.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на высокую частоту осложнений (30-80%), летальность (3,0-9,0%), объем и сложности выполнения

РЦЭ, в современной онкоурологии расширились показания к данной операции и тем самым увеличилась частота выполнения РЦЭ [7-9]. Стремление снизить риски послеоперационных осложнений после РЦЭ, поиск и анализ эффективных методов лечения осложнений, потребность в сокращении сроков пребывания в стационаре привели к формированию концепции ERAS при РЦЭ. Сегодня ERAS – это современный, мультимодальный подход к лечению хирургических больных. Положительные результаты внедрения концепции ERAS в хирургическую практику обуславливают необходимость модернизации традиционного подхода к оказанию хирургической помощи.

Сегодня актуальность проблемы использования протокола ERAS при РЦЭ бесспорна, ввиду малого количества сравнительных рандомизированных исследований и неоднозначность их результатов, данное обстоятельство с подвигло M.D.Tyson and S.S. Chang – онкоурологов из клиники Mayo в 2016 году провести единственный масштабный мета-анализ по применению протокола ERAS при РЦЭ. Мета-анализ включил в себя 13 сравнительных рандомизированных исследований, 1493 пациента. Пациенты были разделены на 2 группы: в первой группе у 801 пациента применялся протокол ERAS, во второй группе 692 пациента – без протокола ERAS [10]. Авторы не отметили отличия в частоте повторной

Таблица 2. Осложнения после радикальной цистэктомии с применением протокола ERAS и без его применения  
Table 2. Complications after radical cystectomy using the ERAS protocol and without it

Осложнения Complications	ERAS (n-73)	без ERAS (n-59) Without ERAS (n-59)
Эвентрация, n (%) Eventration, n (%)	2 (2,7)	2 (3,3)
Несостоятельность м/к анастомоза, n (%) Anastomotic leak, n (%)	3 (4,1)	2 (3,3)
Ранняя спаечная кишечная непроходимость, n (%) Adhesive intestinal obstruction, n (%)	2 (2,7)	2 (3,3)
Несостоятельность уретероилеоанастомоза, n (%) Ureteroileoanastomotic dehiscence, n (%)	8 (10,9)	4 (6,7)
Повторная установка назогастрального зонда (гастростаз/парез), n (%) Reinstallation of HG tube, n (%)	18 (24,6)	31 (52,5)
Жел.-киш. кровотечение/острые язвы, n (%) GI bleeding /ulceration, n (%)	1(1,3)	2 (3,3)
Пиелонефрит, n (%) Pyelonephritis, n (%)	6 (8,2)	10 (16,9)
Нагноение п/о раны, n (%) Wound abscess, n (%)	4 (5,4)	5 (8,4)
Лимфоцеле, n (%) Lymphocele, n(%)	6 (8,2)	5 (8,4)
Перфорация прямой кишки, n (%) Rectums perforation, n (%)	2 (2,7)	0
П/о кровотечение из подвздошной вены, n (%) Ileac veins bleeding in P-O perind, n (%)	1(1,3)	0
Мезентеральный тромбоз, n (%) Acute Mesenteric ischemia, n (%)	0	1 (1,6)
Тромбоз легочной артерии, n (%) Acute pulmonary embolism, n (%)	0	1 (1,6)
Острый инфаркт миокарда, n (%) Acute myocardial infarction, n (%)	1(1,3)	0
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%) Acute impairment of cerebral circulation	0	1(1,6)

Таблица 3. Стадии рака мочевого пузыря у пациентов, подвергшихся радикальной цистэктомии, n (%)  
Table 3. Bladder cancer stages with patients undergoing RCE, n (%)

Параметр Parameter	Всего Sum-total	ERAS	без ERAS Without ERAS	p
Количество пациентов, n Number of patients, n	132	73 (55,3)	59 (44,6)	
Летальность с 1 по 30 день п/о, n (%) Mortality rate within 1-30 days, n (%)	12 (9,0)	7 (9,5)	5 (8,4)	>0,05
Летальность с 31 по 90 день п/о, n (%) Mortality rate within 31-90 days, n (%)	1 (0,75)	0	1 (1,6)	>0,05
Повторная госпитализация в течение первых 90 дней п/о, n (%) 90-day readmission n (%)	24 (18 )	16 (21,9 )	8 (13,5)	<0,05
Осложнений (всего), n (%) Total complications, n (%)	70 (53)	36 (49,3)	34 (57,6)	>0,05
Осложнений Clavien- Dindo I-II, n (%) Complications due to Clavien- Dindo I-II, n (%)	40 (30,0)	16 (21,9)	24 (40,6)	<0,05
Осложнений Clavien- Dindo III-IV, n (%) Complications due to Clavien- Dindo III-IV, n (%)	30 (22,7)	18 (24,6)	12 (20,3)	>0,05

госпитализации и летальности в течение первых 90 дней после операции, однако частота послеоперационных осложнений преобладала в группе больных без применения протокола ERAS – 51,5% (237/461) пациентов, и 39,6% (209/527) у пациентов с применением протокола ERAS. Авторы также отметили, что продолжительность госпитализации в группе пациентов с применением протокола ERAS в среднем на 5,4 дня меньше.

Экономическая сторона применения протокола ускоренной реабилитации пациентов после операции неоднозначна, изначально протокол ERAS был направлен на снижение послеоперационного периода пребывания пациента в стационаре и снижения расходов клиники на него.

Так, например, в 2017 J. Chipollini и соавт. в своей работе продемонстрировали, что при применении протокола ERAS затраты на одного пациента составили – 59 539 \$ (112 пациентов), без применения протокола ERAS – 60 655 \$ (145 пациентов), через 1 год A. Semerjian и соав. продемонстрировали, что применении протокола ERAS снижает затраты стационара на пациента до 31 090 \$, затраты на одного пациента без применения протокола ERAS составило – 35 448 \$ [11,12].

В 2017 году в 4-х клиниках России: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург; клиника БГМУ, Уфа; клиника урологии им. Р.М. Фронштейна, Сеченовский университет, Москва и университетская клиника урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (ГКБ №1 им Н.И. Пирогова), Москва; проведено первое мультицентровое проспективное исследование применения протокола ERAS [13]. Авторы отметили, что за 90-дневный период после операции зафиксировано 95 (70%) осложнений: из них преобладала категория Clavien-Dindo I-II- у 52 (38%) пациентов, осложнения категории Clavien-Dindo III-IV отмечены у 43 (32%) пациентов. При этом, следует отметить, что частота осложнений в течение первых 30 дней преобладала при лапароскопическом доступе и достигала 71%, а при открытом доступе частота осложнений составила 40%. Однако при дальнейшем анализе частоты осложнений было отмечено, что осложнения в течение первых 90 дней после операции преобладают в группе па-

циентов с открытым доступом и достигают 17%, а при лапароскопическом доступе составляют 5%. Преобладали осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. Летальность в течение первых 90 дней после операции достигла 5,2%. Повторная госпитализация потребовалась 13 (9,7%) пациентам. Частота применения различных пунктов протокола ERAS при РЦЭ в каждой из клиник, участвующей в мультицентровом исследовании, различались и использовались не в полном объеме, при этом открытый и лапароскопический доступы при РЦЭ имели незначительные различия по некоторым интра- и послеоперационным пунктам, но, в целом, были сопоставимы по основным пунктам. Результаты однофакторного и многофакторного анализа продемонстрировали, что отсутствие антибактериальной профилактики, ИБС в анамнезе и возраст пациентов старше 75 лет являются факторами увеличения частоты осложнений.

Применение протокола ERAS при РЦЭ в рамках нашего исследования продемонстрировало статистически значимое снижение частоты осложнений по Clavien-Dindo I-II степени, из которых преобладали осложнения со стороны ЖКТ и инфекционные осложнения, однако частота повторной госпитализации преобладала в группе с применением протокола ERAS. Статистически значимого отличия в летальности в обеих группах пациентов нами не получено. Наши результаты сопоставимы с данными M.D. Tyson и S.S. Chang [10].

Для получения более однозначных результатов по применению протокола ERAS при РЦЭ нами планируется продолжить компаративное исследование, также планируется изучение экономической стороны вопроса применения протокола ERAS.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение протокола ERAS при РЦЭ позволяет снизить частоту ранних послеоперационных хирургических осложнений, однако, несмотря на применение протокола ERAS РЦЭ по-прежнему остается операцией высокой категории сложности и сопряжена с большой частотой осложнений. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость, смертность). М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019 :4-249. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity, mortality). Moscow: Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen – branch FSBI «NMRC of radiology» of the Russian Ministry of Health 2019:4-249. (In Russian)]
- Лоран О.Б., Велиев Е.И., Серегин И.В., Серегин А.В., Лукьянов И.В. Ослож-

- нения радикальной цистэктомии с ортотопической пластикой мочевого пузыря. *Анналы хирургии* 2017;22(2):97-103. doi: 10.18821/1560-9502-2017-22-2-97-103. [Loran O.B., Veliyev E.I., Seregin I.V., Seregin A.V., Lukyanov I.V. Complications of radical cystectomy with orthotopic bladder plasty. *Annaly khirurgii = Annals of surgery* 2017;22(2): 97-103. (In Russian)]
- Даренков С.П., Кривобородов Г.Г., Котов С.В., Дзитиев В.К., Проскоков А.А., Пинчук И.С. Осложнения радикальной цистэктомии с орто- и гетеротопической ки-шечной пластикой (обзор литературы). *Вестник Российского государственного ме-дицинского университета* 2013;(4):49-53. [Darenkov S.P.,

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Krivoborodov G.G., Kotov S.V., Dzitiev V.K., Proskokov A.A., Pinchuk I.S. Post-operative complications of radical cystectomy with ortho- and heterotopic intestinal plasticity (review). *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University* 2013;(4):49-53. (In Russian)]
4. Котов С.В., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И., Пульбере С.А., Беломытцев С.В., Юсуфов А.Г., Котова Д.П. Оценка частоты послеоперационных хирургических осложнений у пациентов, подвергшихся радикальной цистэктомии. *Онкоурология* 2018;14(4):95-102. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-95-102 [Kotov S.V., Khachatryan A.L., Guspanov R.I., Pulbere S.A., Belomytsev S.V., Yusufov A.G., Kotova D.P. Evaluation of surgical complications incidence after radical cystectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):95-102. (In Russian.)]
5. Даренков С.П., Котов С.В., Проскоков А.А., Юсуфов А.Г., Беломытцев С.В., Бадовская Е.В. и др. Значение программы «Хирургия быстрого восстановления» в оперативном лечении опухолей мочевого пузыря. *Урология* 2015;(6):109-115. [Darenkov S.P., Kotov S.V., Proskokov A.A. Jusufov A.G., Belomytsev S.V., Badovskaya E.V., et al. Importance of "Surgery of quick recovery" program for surgical treatment of bladder tumors. *Urologia = Urology* 2015;(6):109-115. (In Russian)]
6. Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) society recommendations. *Clin Nutr* 2013;32(6):879-87. doi:10.1016/j.clnu. 2013.09.014.
7. Носов А.К., Рева С.А., Джалилов И.Б., Петров С.Б. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: сравнение ранних хирургических осложнений при лапароскопической, открытой/квидеоассистированной операции. *Онкоурология* 2015;11(3):71-7. doi: 10.17 650 / 1726-9776-2015-11-3-71-78. [Nosov AK, Reva SA, Dzhaliyov IB, Petrov C.B. Radical cystectomy for bladder cancer: a comparison of early surgical complications in laparoscopic, open and video-assisted surgery. *Onkourologiya =Cancer urology* 2015;11( 3): 71-78. (In Russian)]
8. Перепечай В.А., Васильев О.Н., Спицын И.М., Коган М.И. Предикторы морбидности радикальной цистэктомии и различных вариантов уродеривации: 20-летний опыт одного хирургического центра. *Онкоурология* 2016;12(1):42-57. doi:10.17650/1726-9776-2016-12-1-42-57. [Perepchai V.A., Vasilyev O.N., Spitsyn I.M., Kogan M.I. Predictors for morbidity of radical cystectomy and different types of urine derivation: 20-year experience of a surgery center. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(1):42-57. (In Russian)]
9. Aziz A., May M., Burger M., et al. Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European multicenter cohort. *Eur Urol* 2014;66(1):156-63. doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.018.
10. Tyson MD, Chang SS. Enhanced Recovery Pathways versus standard care after cystectomy: a meta-analysis of the effect on perioperative outcomes. *Eur Urol* 2016;70(6):995-1003. doi:10.1016/j.eururo.2016.05.031.
11. Chipollini J, Tang D.H., Hussein K., Patel SY, Garcia-Getting RE, Pow-Sang JM, et al. Does implementing an enhanced recovery after surgery protocol increase hospital charges? Comparisons from a radical cystectomy program at a specialty cancer center. *Urology* 2017;105:108-112. doi: 10.1016/j.urology.2017.03.023.
12. Semerjian A., Milbar N., Kates M., Gorin MA, Patel HD, Chalfin HJ, et al. Hospital charges and length of stay following radical cystectomy in the enhanced recovery after surgery era. *Urology* 2018;111:86-91. doi: 10.1016/j.urology.2017.09.010.
13. Котов С.В., Хачатрян А.Л., Котова Д.П., Безруков Е.А., Простомолотов А.О., Носов А.К., и др. Анализ результатов применения протокола ERAS в реальной клинической практике при радикальной цистэктомии (первое проспективное мультицентровое исследование в России). *Урология* 2019;(6):60-66. doi: 10.18565/urology.2019.6.60-66. [Kotov S.V., Khachatryan A.L., Kotova D.P., Bezrukov E.A., Prostomolotov A.O., Nosov A.K., et al. Analysis of the results of applying the ERAS protocol in clinical practice with radical cystectomy (the first prospective multicenter study in Russia). *Urologia = Urology* 2019;(6):60-66. (In Russian)]

## Сведения об авторах:

Котов С.В. – д.м.н., профессор, и.о. зав. кафедры урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Россия, 119049 Москва, Ленинский проспект, д.8, кор.10. urokotov@mail.ru, AuthorID 667344

Kotov S.V. – Dr. Sci., professor, acting head of Department of Urology and Andrology of Pirogov Russian National Research Medical University; urokotov@mail.ru, ORCID 0000-0003-3764-6131

Хачатрян А.Л. – к.м.н., ассистент кафедры урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; dr.aram55@yandex.ru

Khachatryan A.L. – PhD, assistant of Department of Urology and Andrology of Pirogov Russian National Research Medical University; dr.aram55@yandex.ru, ORCID 0000-0003-3431-4289

Гуспанов Р.И. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; doctoren@mail.ru, AuthorID 875574

Guspanov R.I. – PhD, associate professor of Department of Urology and Andrology of Pirogov Russian National Research Medical University; doctoren@mail.ru, ORCID 0000-0002-2944-2668

Пульбере С.А. – д.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; pulriv@mail.ru, AuthorID:613864

Pulbere S.A. – Dr. Sci., associate professor of Department of Urology and Andrology of Pirogov Russian National Research Medical University; ORCID 0000-0001-7727-4032

Беломытцев С.В. – к.м.н., ассистент кафедры урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Belomytcev@yandex.ru, AuthorID 899420

Belomytsev S.V. – PhD, assistant of Department of Urology and Andrology of Pirogov Russian National Research Medical University; Belomytcev@yandex.ru, ORCID 0000-0002-5244-8195

Юсуфов А.Г. – ассистент кафедры урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; anvar.yusufov@mail.ru

Yusifov A.G. – assistant of Department of Urology and Andrology of Pirogov Russian National Research Medical University; anvar.yusufov@mail.ru, ORCID 0000-0001-8202-3844

Котова Д.П. – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова; doc.kotova@mail.ru, AuthorID 944591

Kotova D.P. – PhD, associate professor of the department of faculty therapy named after Academician A.I. Nesterov of Pirogov Russian National Research Medical University; doc.kotova@mail.ru, ORCID 0000-0003-1071-0877

Журавлева А.К. – кафедра урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Zhuravleva A.K. – Department of Urology and Andrology of Pirogov Russian National Research Medical University; ORCID 0000-0002-5926-6132

## Вклад авторов:

С.В. Котов – разработка дизайна исследования, 30%

Д.П. Котова – разработка дизайна исследования, 10%

А.Л. Хачатрян – написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, 30%

Р.И. Гуспанов – получение данных для анализа, анализ полученных данных, 10%

С.А. Пульбере – получение данных для анализа, анализ полученных данных, 5%

А.Г. Юсуфов – получение данных для анализа, анализ полученных данных, 5%

С.В. Беломытцев – получение данных для анализа, анализ полученных данных, 5%

А.К. Журавлева – написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, 5%

## Authors' contributions:

S.V. Kotov – design development, 30%

D.P. Kotova – design development, 10%

A.L. Khachatryan – writing the text, review of publications on the topic of the article, analysis of the data, 30%

R.I. Guspanov – obtaining and analysis of the data, 10%

S.A. Pulbere – obtaining and analysis of the data, 5%

A.G. Yusufov – obtaining and analysis of the data, 5%

S.V. Belomytsev – obtaining and analysis of the data, 5%

A.K. Zhuravleva – writing the text, review of publications on the topic of the article, analysis of the data received, 5%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. *Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки. *Financing.* The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 2.04.20  
*Received:* 2.04.20

**Принята к публикации:** 29.04.20  
*Accepted for publication:* 29.04.20

# Анатомо-топографическое обоснование «сосудосохраняющей» лучевой терапии рака предстательной железы

Р.В. Новиков<sup>1,2</sup>, О.И. Пономарева<sup>1</sup>, С.С. Литинский<sup>1</sup>, С.Н. Новиков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, Ленинградская обл., Ленинградская ул., 68

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

Ответственный за контакт с редакцией: Новиков Роман Владимирович, novikov-spb@mail.ru

**Введение.** В настоящее время лучевая терапия является одним из эффективных и радикальных методов лечения рака предстательной железы (РПЖ), однако при этом удельный вес лучевого поражения анатомических структур, обеспечивающих эректильную функцию (ЭФ), до конца не ясен.

**Цель исследования.** Изучить анатомо-топографические взаимоотношения предстательной железы и сосудистых структур, обеспечивающих ЭФ, для обоснования методики «сосудосохраняющей» лучевой терапии рака предстательной железы (РПЖ).

**Материалы и методы.** В исследование вошло 50 пациентов с верифицированным РПЖ или подозрением на его наличие. Всем пациентам выполнена мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) с напряжением магнитного поля 1,5 Т в соответствии с установленным протоколом. В качестве критических сосудистых структур определены луковица полового члена (ЛПЧ), ножки кавернозных тел (НКТ) и внутренняя половая артерия (ВПА). Полученные изображения подвергались анализу при помощи планирующей системы Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System).

**Результаты.** Адекватная визуализация интересующих критических структур достигнута у всех 50 пациентов. Объем ЛПЧ равнялся  $7,12 \pm 2,91 (3,3-17,9)$  см<sup>3</sup>. Среднее значение расстояния между апексом и ЛПЧ составило  $1,48 \pm 0,42 (0,71-2,41)$  см. У подавляющего большинства пациентов этот показатель превышал 1 см: до 1 см – 8 (16%), от 1,1 до 1,5 – 19 (38%) и более 1,51 см – 23 (46%) больных. Величина апикально-кавернозной дистанции составила: справа –  $2,15 \pm 0,39 (1,3-2,93)$ , слева –  $2,2 \pm 0,37 (1,49-2,91)$  см. ВПА в проекции всего облучаемого объема (предстательная железа и проксимальная треть семенных пузырьков) находится на расстоянии в среднем от 2,5 см (апекс железы) до 4,5 см (базис железы).

**Обсуждение.** Современное лучевое лечение РПЖ позволяет не только обеспечивать адекватный локальный контроль над заболеванием, но и обладает техническими возможностями для дальнейшей оптимизации методик. Максимальное снижение дозной нагрузки на сосудистый компонент полового аппарата пациента на основании данных его индивидуальной анатомии, дает возможность сохранения исходного статуса потенции на высоком уровне. Полученные результаты свидетельствуют о практической реализуемости этого подхода.

**Заключение.** Пространственные анато-топографические взаимоотношения облучаемых объемов (ПЖ±проксимальная треть семенных пузырьков) и критических сосудистых структур позволяют в подавляющем большинстве случаев (более 80%) реализовать «сосудосохраняющий» вариант лучевой терапии.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы; радиационно-индуцированная эректильная дисфункция; внутренняя половая артерия; луковица полового члена; кавернозные тела.

**Для цитирования:** Новиков Р.В., Пономарева О.И., Литинский С.С., Новиков С.Н. Анатомо-топографическое обоснование «сосудосохраняющей» лучевой терапии рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):84-91

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-84-91

## Anatomical and topographical justification of «vessel-spare» radiation therapy of prostate cancer

R.V. Novikov<sup>1,2</sup>, O.I. Ponomareva<sup>1</sup>, S.S. Litinskiy<sup>1</sup>, S.N. Novikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 68 Leningradskaya St., St. Petersburg, Leningrad Region, 197758, Russia

<sup>2</sup> St. Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russia

Contacts: Novikov Roman Vladimirovich, novikov-spb@mail.ru

**Introduction.** Currently, radiation therapy is one of the most effective and radical methods of treating prostate cancer (PCa), however, the specific gravity of radiation damage to the anatomical structures providing erectile function (EF) is not completely clear.

**The aim** of this study was to investigate the anatomical and topographic relationship of the prostate and vascular structures that provide erectile function (EF), to substantiate the technique of «vascular-preserving» radiation therapy of prostate cancer (PCa).

**Materials and methods.** The study included 50 patients with verified or suspected prostate cancer. All patients underwent multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) with a magnetic field voltage of 1.5 T in accordance with the established protocol. The bulb of the penis, the legs of the cavernous corpora, and the internal genital artery were identified as critical vascular structures. The obtained images were analyzed using the Eclipse Planning System version 4.0 (Varian Medical System).

**Results.** Appropriate visualization of critical structures of interest was achieved in all 50 patients. The volume of the bulb of the penis was  $7.12 \pm 2.91 (3.3-17.9)$  cm<sup>3</sup>. The average distance between the apex and bulb of the penis was  $1.48 \pm 0.42 (0.71-2.41)$  cm. In the vast majority of patients, this indicator exceeded 1 cm: up to 1 cm – in 8 (16%), from 1.1 up to 1.5 – in 19 (38%) and more than 1.51 cm – in 23 (46%) patients. The size of the apical cavernous distance was:  $2.15 \pm 0.39 (1.3-2.93)$  on the right,  $2.2 \pm 0.37 (1.49-2.91)$  cm on the left side. The internal genital artery in the general irradiated field (the prostate gland and the proximal third of the seminal vesicles) is at an average distance of 2.5 cm (gland apex) to 4.5 cm (gland base).

**Discussion.** Modern radiotherapy of prostate cancer not only provides appropriate local control over the disease, but also has the technical capabilities to further optimizations. The maximal reduction in the radiation dose load on the patient's reproductive organs vascular component based on the individual anatomy data makes it possible to maintain the initial status of erectile function at a high level. The obtained results show the practical feasibility of this approach.

**Conclusions.** The anatomical and topographic relationships of the irradiated organs (prostate ± the proximal third of seminal vesicles) and critical vascular structures allow in the vast majority of cases (more than 80%) to perform «vascular preserving» version of radiation therapy.

**Key words:** prostate cancer; radiation-induced erectile dysfunction; internal genital artery; penis bulb; cavernous bodies.

**For citation:** Novikov R.V., Ponomareva O.I., Litinskiy S.S., Novikov S.N. Anatomical and topographical justification of «vessel-spare» radiation therapy of prostate cancer. Experimental and clinical urology 2020;(2):84-91

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существует два эквивалентных по эффективности метода радикального лечения рака предстательной железы (РПЖ) – лучевая терапия (ЛТ) и радикальная простатэктомия (РПЭ). Изначально хирургическое вмешательство характеризовалось значительным числом осложнений, критически снижающих качество жизни больных. Это обусловлено особенностями близкой топографии предстательной железы (ПЖ) относительно органов и анатомических структур, играющих центральную роль в обеспечении континенции мочи и сохранения эрекции. С тех пор как P. Walsh и P. Donker описали анатомию дорзального венозного комплекса и кавернозных нервов, заложив тем самым основы «анатомичной» РПЭ, это вмешательство приобрело широкую популярность в лечении локализованных форм РПЖ [1]. Вместе с тем, реальные функциональные результаты в вопросах сохранения эректильной функции (ЭФ) после операции все еще далеки от желаемых. Очевидным подтверждением этому является факт отсутствия оптимального общепризнанного метода хирургического нервосбережения [2], равно как и большое число методик визуализации сосудисто-нервных пучков в ходе оперативного вмешательства [3].

Выбор в качестве лечебной опции различных вариантов лучевого лечения (брахитерапия, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ)) помимо прочих преимуществ, зачастую основывается на мнении о более высокой вероятности сохранения ЭФ по сравнению с РПЭ. Литературные данные подтверждают эти представления [4]. Вместе с тем, длительное наблюдение за пациентами демонстрирует значимое снижение показателей удовлетворенности пациентов своей половой жизнью (до 50-55%) к пяти годам после ЛТ [5].

Первые попытки по изменению методик лучевого лечения для снижения частоты радиационно-индуцированной эректильной дисфункции (РИЭД) начались в начале 2000-х годов. Одним из исследователей, внесших наиболее существенный вклад в развитие современных представлений о РИЭД, были P.W. McLaughlin и соавт. [6]. Подобно работам P. Walsh, данной группой авторов был предложен новый подход оптимизации пространственного распределения дозой нагрузки на облучаемую ПЖ с учетом данных «функциональной анатомии» конкретного больного. В отличие от РПЭ точные причины РИЭД до конца не изучены. Существует весьма обоснованное предположение, что основная роль в развитии постлучевой эректильной дисфункции (ЭД) принадлежит изменениям сосудистых структур, среди которых основными являются – внутренняя половая артерия (ВПА) и эректильная ткань кавернозных тел [7-10]. Эти представления легли в основу работ P.W. McLaughlin и соавт., разработавших концепцию «сосудосохраняющей» ЛТ [11,12]. К сожалению, техническое обеспечение процесса лучевого лечения в тот период ограничивало

реализацию всех преимуществ «сосудо-сохраняющей» ЛТ на практике в полной мере. Существенные достижения в вопросах медицинской визуализации, лежащих в основе предлучевой подготовки, а также современного дозиметрического планирования в совокупности с технологиями чрезвычайно точной доставки энергии ионизирующего облучения к облучаемым объемам, дают возможность по-новому взглянуть на возрастающую роль ЛТ в лечении больных РПЖ.

Целью настоящего исследования явилась необходимость оценки особенностей взаимного пространственного отношения ПЖ к сосудистым структурам и органам, ответственных за ЭФ, для обоснования возможности реализации методики «сосудо-сохраняющей» ЛТ РПЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России выполнено исследование, включающее в себя материалы 50 пациентов. В данную группу вошли больные с верифицированным РПЖ (n=21) или подозрением на наличие опухолевого процесса (n=29). При подозрении на макроскопическое распространение новообразования за пределы капсулы ПЖ пациенты исключались из исследования.

Во всех случаях выполнялось мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) на томографе «MAGNETOM Aera 24 CH» Siemens (Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Полученные изображения импортировались в компьютерную планирующую систему Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System). Посредством имеющихся программных инструментов выполнялось оконтуривание ПЖ, проксимальной трети семенных пузырьков, луковицы полового члена (ЛПЧ), ножек кавернозных тел (НКТ) и внутренней половой артерии (ВПА). Алгоритм итерполяции отдельных срезов позволял получать 3D-модели интересующих структур с оценкой их объема.

Корректное определение границ НКТ и ЛПЧ имеет важное значение, так как в последующем позволяет адекватно оценивать истинные дозно-объемные параметры лечебного плана относительно базальных структур полового члена. В литературе существует несколько вариантов описания этих структур. Так, M. Roach III и соавт. [13] определяют ЛПЧ, как наиболее дистальную часть губчатого тела, располагающуюся непосредственно под ПЖ. Специалисты RTOG при оконтуривании нормальных тканей мужского таза относят к ЛПЧ дистальную часть губчатого тела, прилежащую к мочеполювой диафрагме [14]. Идентификация границ ЛПЧ и НКТ возможна как при МРТ, так и компьютерной томографии (КТ) с предварительным контрастированием уретры. Могут использоваться все три пространственных

среза, однако на практике наиболее часто ограничиваются аксиальной плоскостью сканирования, так как оконтуривание ПЖ и других заинтересованных структур наиболее просто осуществлять именно в ней. По нашему мнению, наиболее оптимальным является определение границ ЛПЧ и НКТ на коронарных (фронтальных) T2 взвешенных изображениях (T2-ВИ) (рис. 1). Оконтуривание НКТ стартует с уровня среза, на котором отчетливо видно начало их дивергенции. Оконтуривание ЛПЧ начинается с этого же уровня.

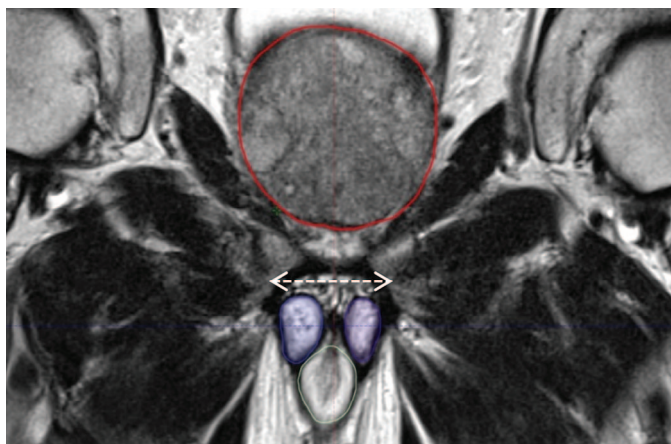


Рис. 1. Оконтуривание НКТ (синий и фиолетовый цвет) и ЛПЧ (зеленый цвет) коронарный скан (T2-ВИ).

Fig. 1. Contouring of CCC (blue and violet) and PB (green) coronal scan (T2-WI)

В ходе исследования удалось установить, что ЛПЧ и НКТ могут существенно варьировать в объеме и размерах. На рисунке 2 представлены 3D-модели, демонстрирующие эту вариабельность.

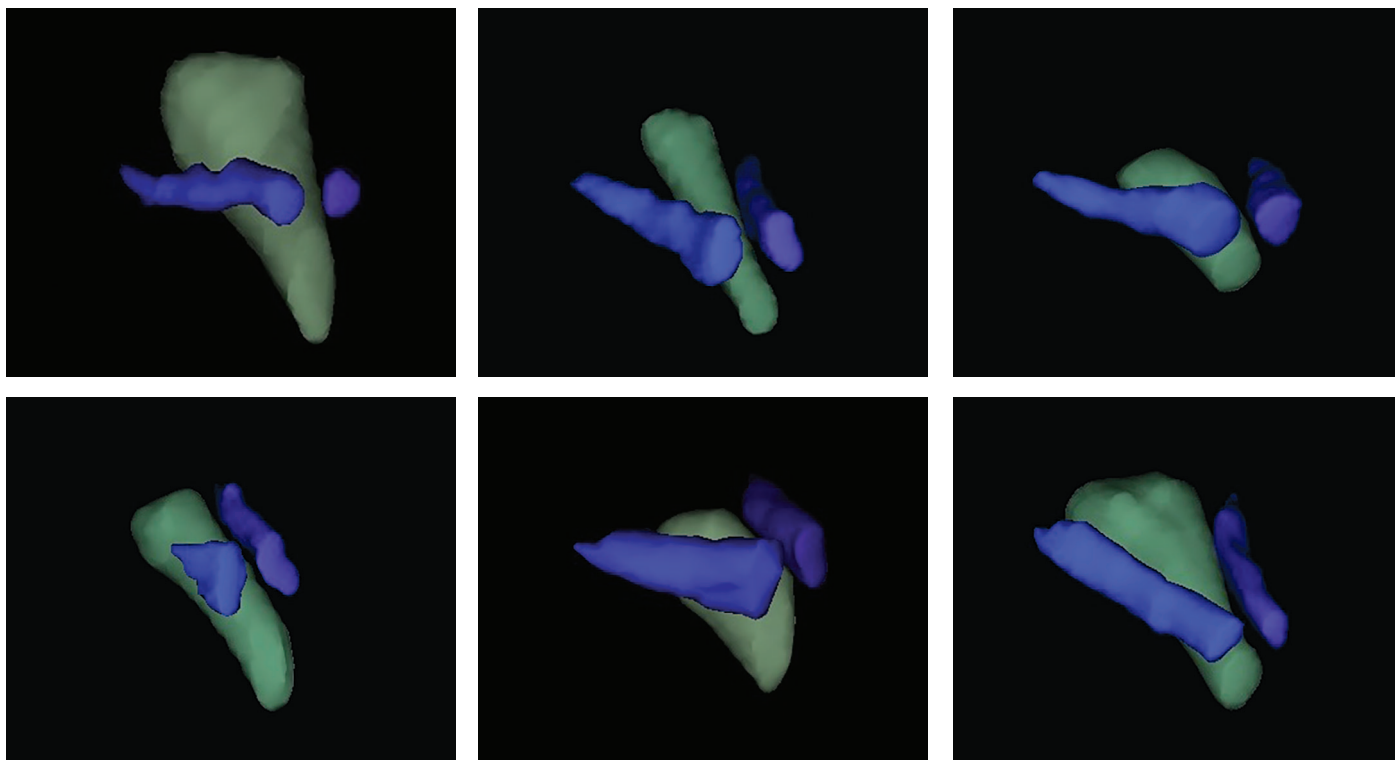


Рис. 2. 3D-модели анатомических вариантов ЛПЧ (зеленый цвет) и НКТ (синий и фиолетовый цвет)

Fig. 2. 3D models of the anatomical variants of the PB (green color) and CCC (blue and violet color)

Оконтуривание ВПА осуществлялось на аксиальных срезах (рис. 3). Необходимо было проследить ее ход на всем протяжении: начало – передний ствол внутренней подвздошной артерии, окончание – кавернозные тела полового члена.

Для облегчения визуализации ВПА применялся алгоритм фьюжирования последовательностей T2-ВИ и динамического контрастного усиления (ДКУ). Оконтуривание ВПА осуществлялось маркером диаметром 5 мм, что позволяло в дальнейшем рассчитать близкие к реальным объемные характеристики этой структуры.

В ходе данного исследования оценивались следующие пространственные параметры (рис. 4):

- апикально-артериальное расстояние (справа, слева) (ААР) – расстояние между наиболее выступающей точкой наружной поверхности ПЖ в области ее апекса и ВПА, измеренное на аксиальном срезе;
- простато-артериальное расстояние (справа, слева) (ПАР) – расстояние между наиболее выступающей точкой задне-боковой поверхности ПЖ на уровне ее средней трети и ВПА, измеренное на аксиальном срезе;
- базально-артериальное расстояние (справа, слева) (БАР) – расстояние между наиболее выступающей точкой наружной поверхности ПЖ в области ее базиса и ВПА, измеренное на аксиальном срезе;
- семинально-артериальное расстояние (справа, слева) (САР) – расстояние между наиболее выступающей точкой наружной поверхности проксимальной



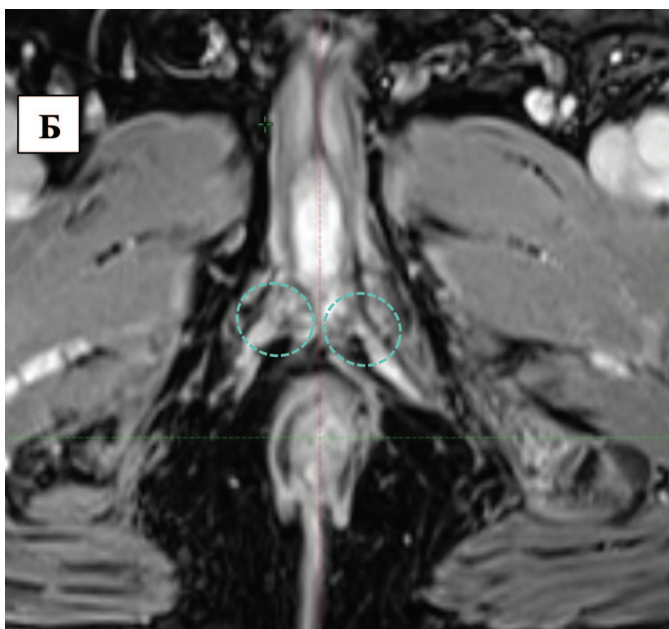
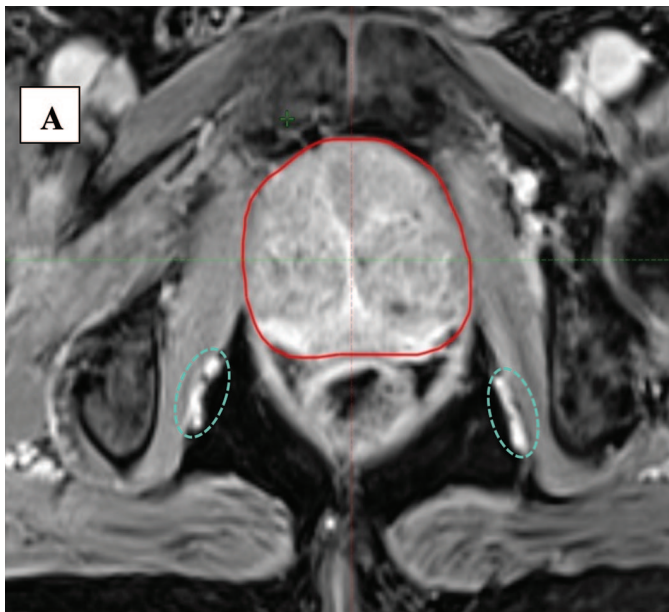


Рис. 3. ВПА: А. правая и левая ВПА (выделены голубым цветом) на медиальной поверхности m. obturatorius internus в канале Alock's (аксиальный скан (ДКУ)); Б. Отчетливо видны ВПА в месте вхождения в кавернозные тела полового члена (выделены голубым цветом) (аксиальный скан (ДКУ)).

Figure 3. The internal pudendal artery: A. The right and left IPA (highlighted in blue) on the medial surface m. obturatorius internus in the Alock's channel (axial scan (DCE)); B. The IPA is clearly visible at the site of entry into the cavernous bodies of the penis (highlighted in blue) (axial scan (DCE))

трети семенных пузырьков и ВПА, измеренное на аксиальном срезе;

- апикально-кавернозное расстояние (справа, слева) (АКР) – расстояние между наиболее выступающей точкой наружной поверхности ПЖ в области ее апекса и ближайшей к ней точкой наружной поверхности НКТ, измеренное на корональном (сагитальном) срезе;

- апикально-бульбарное расстояние (АБР) – расстояние между наиболее выступающей точкой наружной поверхности ПЖ в области ее апекса и ближайшей к ней точкой наружной поверхности ЛПЧ, измеренное на корональном (сагитальном) срезе.

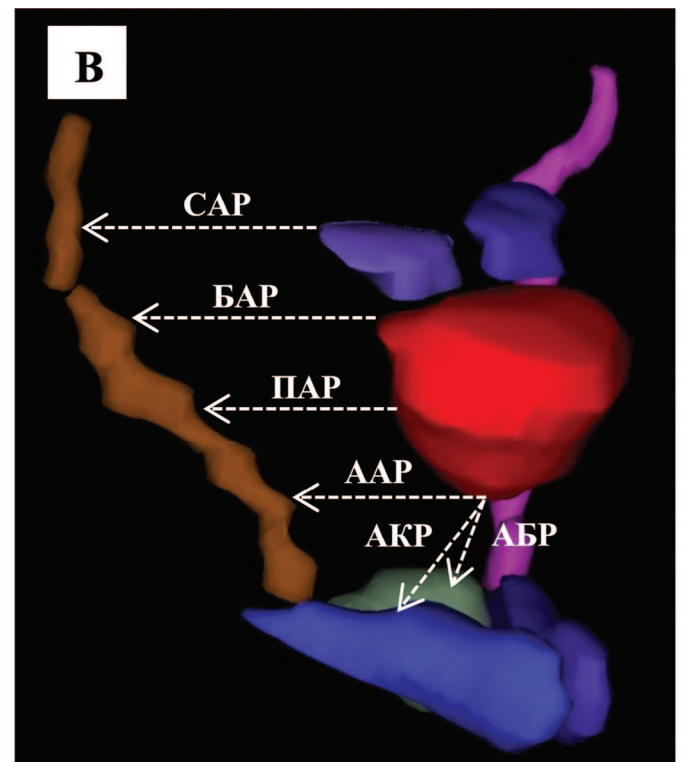
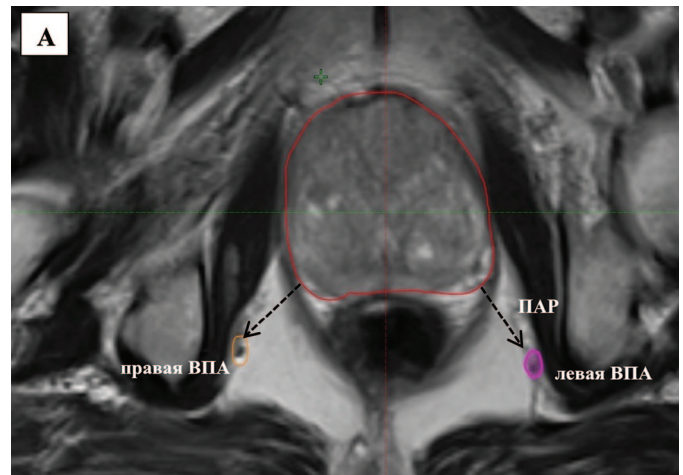


Рис. 4. Исследуемые пространственные параметры: А. простато-артериальные расстояния справа и слева (ВПА околнурены оранжевым и розовым цветом) (аксиальный скан (T2-ВИ));

Б. 3D-модель облучаемых и критических структур.

Fig. 4. Investigated spatial parameters: A. prostate-arterial distances on the right and left (IPA are outlined in orange and pink) (axial scan (T2-WI));

B. 3D model of irradiated and critical structures

Для статистических расчетов применялось программное обеспечение STATISTICA v.12.0 фирмы Statsoft Inc., USA. Основная масса показателей не имела значимых отклонений от нормальности (критерий Колмогорова-Смирнова ( $p < 0,05$ )). При нормальном распределении указывалась среднее значение (M), стандартное отклонение ( $\pm SD$ ) и минимальное – максимальное значение. Взаимосвязь исследуемых объективных показателей с результатами проводимых исследований, определялась на основании оценки корреляционного анализа (непараметрический коэффициент корреляции Спирмена). ■

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов составил  $63,6 \pm 6,1$  (50-76) лет. Для выявления корреляционных связей произведен расчет некоторых антропометрических характеристик с вычислением интегрального показателя – индекса массы тела (ИМТ). Его значение составило  $28,4 \pm 4,1$  (21,3-39,8) баллов. Подавляющее большинство больных – 23 (46%) человека имело ИМТ в интервале от 25 – 29,9 баллов, что соответствует избыточной массе тела (предожирению).

Среднее значение объема ПЖ в наблюдаемой выборке составило  $46,7 \pm 18,7$  (21,8-98) см<sup>3</sup>. Групповое распределение пациентов в зависимости от величины этого показателя выглядело следующим образом: до 30 см<sup>3</sup> – 7 (14%), от 30,0 до 50 см<sup>3</sup> – 27 (54%) и более 50 см<sup>3</sup> – 16 (32%) человек.

Одними из основных оцениваемых параметров являлись расстояние между апексом ПЖ и ЛПЧ – апикально-бульбарное расстояние (АБР), а также расстояние между апексом ПЖ и НКТ – апикально-кавернозное расстояние. Эти дистанции соответствуют протяженности мембранозного отдела уретры, окруженного мышцами, формирующими мочеполовую диафрагму. Ключевой момент в этих измерениях – точное определение нижней границы апекса, которое возможно при применении всех трех плоскостей сканирования. Особое значение имеет коронарный скан, на котором указанная структура видна наиболее отчетливо (рис. 5).

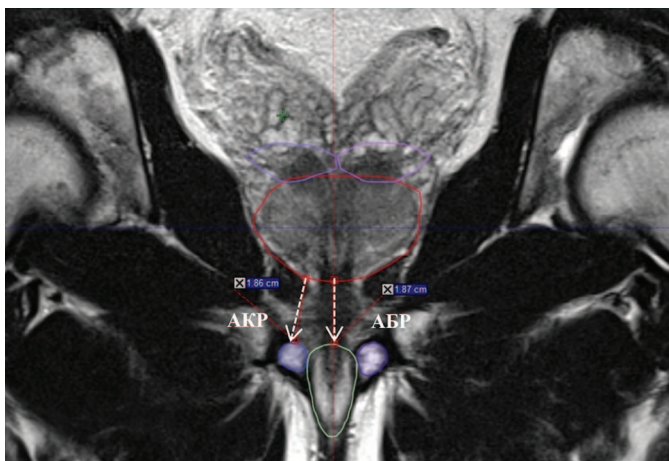


Рис. 5. Исследуемые пространственные параметры: апикально-бульбарное расстояние (1,87 см); апикально-кавернозное расстояние (1,86 см) (аксиальный скан (T2-ВИ)).

Fig. 5. Investigated spatial parameters: apical-bulbar distance (1.87 cm); apical cavernous distance (1.86 cm) (axial scan (T2-WI))

В нашем исследовании среднее значение АБР составило  $1,48 \pm 0,42$  (0,71-2,41) см. Частотная характеристика была представлена следующим образом: до 1 см – 8 (16%), от 1,0 до 1,5 – 19 (38%) и более 1,51 см – 23 (46%) больных. Таким образом, у подавляющего большинства наблюдаемых (84%) этот показатель равнялся или превышал 1 см.

Величина АКР составила: справа –  $2,15 \pm 0,39$  (1,3-2,93), слева –  $2,2 \pm 0,37$  (1,49-2,91) см. Минимальное расстояние с обеих сторон фактически равнялось 1,5 см.

Адекватная визуализация интересующих критических структур достигнута у всех 50 пациентов. Наибольшие трудности представляло определение хода ВПА. По данным P.W. McLaughlin и соавт. определение хода ВПА на всем ее протяжении (от уровня переднего ствола внутренней подвздошной артерии до места вхождения в кавернозные тела полового члена) возможна не всегда [6]. При описании первичного опыта этой группой исследователей полностью проследить ход ВПА удалось только у шести из 10 пациентов. Средние значения измеряемые пространственными переменными, полученные в нашем исследовании, представлены в таблице 1.

Анализ представленных в таблице 1 данных показывает, что ВПА в проекции всего облучаемого объема (ПЖ и проксимальная треть семенных пузырьков) находится на расстоянии достаточном для существенного снижения лучевой нагрузки. Минимально это расстояние определено в области апекса (около 2,5 см), максимально – в области базальных отделов ПЖ (около 4,5 см).

Необходимо отметить, что воздействие на семенные пузырьки у пациентов групп низкого и промежуточного риска благоприятного прогноза не является обязательным условием проведения лучевой терапии. По нашим данным включение в объем облучения проксимальной трети семенных пузырьков сокращает расстояние до ВПА в среднем на 1 см.

Расчет дозиметрического плана требует точных представлений об объемах заинтересованных структур (табл. 2).

Обращает на себя внимание значительный разброс объема ЛПЧ, полученный при одинаковой процедуре оконтуривания этой структуры: от 3,3 до 17,9 см<sup>3</sup>. Это факт необходимо учитывать при расчете дозиметрического плана.

Промимо анализа вышеперечисленных пространственных показателей (АБР, АКР, ААР, ПАР и БАР)

Таблица 1. Пространственные переменные, характеризующие взаимную топографию облучаемых структур и ВПА  
Table 1. Spatial variables characterizing the mutual topography of irradiated structures and IGA

Показатель, см Indicator, cm		Справа right	Слева Left
Апикально-артериальное расстояние (ААР) Apical Arterial Distance (AAD)		$2,49 \pm 0,62$ (1,31-4,28)	$2,58 \pm 0,67$ (1,36-4,9)
Простато-артериальное расстояние (ПАР) Prostate Arterial Distance (PAD)		$2,94 \pm 0,89$ (1,48-5,88)	$2,89 \pm 0,76$ (1,3-4,93)
Базально-артериальное расстояние (БАР) Basal Arterial Distance (BAD)		$4,42 \pm 0,93$ (2,84-6,8)	$4,39 \pm 0,9$ (2,46-6,43)
Семинально-артериальное расстояние (САР) Seminal Arterial Distance (SAD)		$3,29 \pm 0,95$ (1,52-5,64)	$3,44 \pm 0,91$ (1,19-5,43)

Таблица 2. Объемные характеристики облучаемых и критических структур  
Table 2. Volumetric characteristics of irradiated and critical structures

Показатель, см Indicator, cm	Справа right	Слева Left
Объем ножки кавернозного тела Crura corpus cavernosum volume	1,84±0,69(0,7-3,9)	1,67±0,58(0,5-3,2)
Объем проксимальной трети семенного пузырька The proximal third of the seminal vesicle volume	3,42±1,48(1,1-9,3)	3,13±1,18(0,7-6,5)
Объем внутренней половой артерии The internal pudendal artery volume	2,06±0,47(0,9-3,2)	1,9±0,41(0,9-2,8)
Объем луковицы полового члена Penis bulb volume	7,12±2,91(3,3-17,9)	

нами была поставлена задача по определению вероятного влияния ряда характеристик пациента на их значения. В качестве переменных были отобраны следующие: объем предстательной железы, объем ЛПЧ, ИМТ и рост. Проведенные расчеты (коэффициент корреляции Спирмена) продемонстрировали отсутствие каких либо значимых связей во всех случаях ( $p > 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Удельный вес лучевого повреждения различных анатомических структур в развитии РИЭД до конца не ясен. В основе концепции «сосудосохраняющей» ЛТ лежит представление о доминирующей патогенетической роли волечения в объем облучения сосудов и кавернозных тел. ЛПЧ, как часть губчатого тела, непосредственно не принимает значимого участия в гемодинамических процессах, лежащих в основе эрекции. Вместе с тем большинство исследователей рассматривают ее в качестве суррогатного маркера, чья роль обусловлена близкой топографической связью ВПА, НКТ, а также сосудисто-нервных пучков, как второй значимой причиной развития ЭД в постлучевой период [13].

Группой исследователей из Мичиганского университета в 2005 году был предложен протокол «сосудосохраняющей» ЛТ, позволяющий существенно снижать лучевую нагрузку на ряд критических органов [11]. Анализируя результаты исследования, авторы описали два крайних варианта индивидуальной анатомии, определяющих возможность реализации этого подхода на практике. По нашим данным, число больных, у которых может быть с успехом проведена «сосудосохраняющая» ЛТ превышает 80%. Наиболее критичным параметром в этом плане является величина АБР (среднее значение – 1,45 см).

Безусловный интерес представляют клинические данные относительно эффективности «сосудосохраняющей» ЛТ в вопросах сохранения потенции. В настоящее время опубликованы результаты рандомизированного исследования II фазы, продемонстрировавшие превосходные результаты: 88% пациентов после пяти лет наблюдения сохраняли сексуальную активность без использования или с применением медикаментозной коррекции после проведения моделированной по интенсивности (IMRT) «сосудосохраняющей» ЛТ в суммарной очаговой дозе 75,6 Гр (разовая очаговая

доза – 1,8 Гр) [15]. В рамках этой работы исследовали достигали оптимального, пространственного распределения дозы за счет добавления к плану лечения дополнительных критических сосудистых структур и задания на них максимально допустимых ограничений (констрейтов). Н. Samlali и соавт. в ходе проспективного исследования доказали, что разработанная технология реализуема на практике и позволяет существенно снизить уровень РИЭД [16]. Подобно D. Spratt и соавт. [15] исследователями использовалась модулированная по интенсивности и объему (VMAT) ДЛТ в суммарной дозе 76-78 Гр. Несмотря на то, что медиана возраста у наблюдаемых больных приближалась к 70 годам, средние значения опросника IIEF-5 через 6, 12, 18 и 24 месяца составили 21,2 (14-25), 21,3 (14-25), 21,8 (16-25) и 21,8 (16-25) баллов, соответственно. Таким образом, отсутствие ЭД или ЭД легкой степени в течение двух лет после проведенного лучевого лечения, отмечено в 90,9% случаев, а раннее назначение тадалафила позволяло скорректировать этот показатель фактически до 100%.

Имеется и опосредованное подтверждение рациональности концепции «сосудосохраняющей» ЛТ. В радиационных онкологических центрах за рубежом достаточно давно применяются различные биодеградирующие «спейсеры» вводимые между предстательной железой и прямой кишкой [17]. Создание пространства между этими органами равное или превышающее 1 см позволяет значительно сокращать лучевую нагрузку на прямую кишку. Недавно опубликованные отдаленные результаты рандомизированных исследований II-III фазы показали, что помимо существенного снижения выраженности прямокишечной лучевой токсичности, в группе где применялись «спейсеры» отмечен более высокий уровень статуса ЭФ: через 37 месяцев наблюдения после ЛТ у 66,7% мужчин сохранялась способность к совершению полового акта, в то время как в контрольной группе этот показатель равнялся только 37,5% ( $p < 0,001$ ) [18]. При этом методика ЛТ в этих исследованиях не ставила перед собой непосредственную задачу обязательного снижения лучевой нагрузки на критические сосудистые структуры. Детальный анализ лечебных планов позволил сделать предположение, что в основе этого феномена лежит оптимизация дозной нагрузки, в частности в области ЛПЧ, за счет снижения при дозиметрических расчетах веса такого важного ограничивающего фактора, как прямая кишка. ■

Очевидно, что практическая реализация методики «сосудосохраняющей» ЛТ возможна при использовании наиболее современных вариантов дистанционного лучевого лечения – модулированной по интенсивности и/или объему ДЛТ. По нашему мнению, наиболее предпочтительна в этом смысле стереотаксическая ЛТ, представляющая собой IMRT (VMAT) в режиме экстремального гипофракционирования. Причин этому несколько. Во-первых, данные опубликованного недавно мета-анализа свидетельствуют о ее чрезвычайно высокой эффективности: суммарные пяти- и семилетние уровни выживаемости без признаков биохимической прогрессии независимо от принадлежности к группе риска РПЖ составили 95,3% и 93,7%, соответственно [19]. Вторая причина – короткий срок лечения (пять фракций облучения), что позволяет в большей мере добиваться воспроизводимости лечебного плана по сравнению с многофракционными режимами конвенциональной ДЛТ. Обзор литературы, собственный опыт, а также логический анализ дает основание полагать, что разработка эффективного и безопасного протокола «сосудосохраняющей» ЛТ и внедрение его в клиническую практику должна включать в себя пять этапов:

1. Детальное изучение закономерностей пространственного взаимоотношения облучаемых объемов (предстательная железа±проксимальная треть семенных пузырьков) и критических структур, ответственных за эрекцию;

2. Поиск оптимального метода визуализации ВПА и возможных дополнительных источников кровоснабжения полового члена;

3. Выбор надежного алгоритма иммобилизации пациента при топометрии и последующем лучевом лечении, гарантирующий минимальное смещение мишени облучения в ходе сеанса ЛТ;

4. Оценка возможностей оптимизации дозой нагрузки облучаемых объемов и определение максимально допустимых величин констрейтов (ограничений) на критические органы;

5. Клиническая апробация предложенного протокола с определением его эффективности и безопасности, в том числе с использованием методов объективного инструментального контроля результатов лечения.

Представленная работа посвящена решению первой поставленной задачи.

## ВЫВОДЫ

Проведенное исследование продемонстрировано, что пространственные анато-топографические взаимоотношения облучаемых объемов (ПЖ±проксимальная треть семенных пузырьков) и критических сосудистых структур позволяют в подавляющем большинстве случаев (более 80%) реализовать «сосудосохраняющий» вариант ЛТ.

Наименьшее расстояние рассматриваемых органов риска отмечено в области апекса предстательной железы. Таким образом, четкая идентификация этой части железы и тщательность при ее оконтуривании имеет критическое значение в рамках реализации «сосудосохраняющей» ЛТ с сохранением потенции. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128(2): 492-497. doi: 10.1016/s0022-5347(17)53012-8
- Türkeri L. Indications, surgical technique, and long-term results of nerve sparing. *Min Chirurgica* 2019;74(1): 54-62. doi: 10.23736/S0026-4733.18.07756-8.
- Jaulim A, Aydın A, Ebrahim F, Ahmed K, Elhage O, Dasgupta P. Imaging modalities aiding nerve-sparing during radical prostatectomy. *Turk J Urol* 2019; 45(5): 325-30. doi: 10.5152/tud.2019.19007.
- Wortel RC, Incrocci L, Mulhall JP. Reporting erectile function outcomes after radiation therapy for prostate cancer: challenges in data interpretation. *J Sex Med* 2017;14(10): 1260-9. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.08.005.
- Gaither TW, Awad MA, Osterberg EC, Murphy GP, Allen IE, Chang A, et al. The natural history of erectile dysfunction after prostatic radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2017;14(9):1071-8. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.07.010.
- McLaughlin PW, Troyer S, Berri S, Narayana V, Meierowitz A, Robertson PL, et al. Functional anatomy of the prostate: implications for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(2): 479-91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.036.
- Nolan MW, Marolf AJ, Ehrhart EJ, Rao S, Kraft SL, Engel S, et al. Pudendal nerve and internal pudendal artery damage may contribute to radiation-induced erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(4):796-806. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.025
- Koontz B.F., Ashcraft K., Faught A. . Patel P, Woska E., Mao L. et al. Etiology of radiation-induced erectile dysfunction: vessel or nerve? *Int J Radiat Oncol* 2016; 96(2S): 590-591. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.2107
- Wortel RC, Mizrachi A, Li H, Markovsky E, Enyedi B, Jacobi J, et

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- al. Sildenafil protects endothelial cells from radiation-induced oxidative stress. *J Sex Med* 2019;16(11):1721-33. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.08.015
10. Повелица Э.А., Залуцкий И.В., Доста Н.И., Ниткин Д.М., Аничкин В.В. Анализ причин половых нарушений у пациентов раком предстательной железы после хирургического и комплексного лечения. *Вопросы онкологии* 2017;3(6):933-41. [Povelitsa E.A., Zalutsky I.V., Dost N.I., Nitkin D.M., Anichkin V.V. Analysis of the causes of sexual disorders in patients with prostate cancer after surgical and complex treatment. *Voprosy onkologii = Problems in oncology* 2017;3(6):933-41. (In Russian)]
11. McLaughlin PW, Narayana V, Meirovitz A, Troyer S, Roberson PL, Gonda R Jr, et al. Vessel-sparing prostate radiotherapy: dose limitation to critical erectile vascular structures (internal pudendal artery and corpus cavernosum) defined by MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1): 20-31. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.070.
12. Lee JY, Spratt DE, Liss AL, McLaughlin PW. Vessel-sparing radiation and functional anatomy-based preservation for erectile function after prostate radiotherapy. *Lancet Oncol* 2016;17(5):e198-208. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00063-2.
13. Roach M3-rd, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):130-4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.094.
14. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, Bosch WR, El Naqa I, Al-Lozi R, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a radiation therapy oncology group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(3): 353-62. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.01.023.
15. Spratt DE, Lee JY, Dess RT, Narayana V, Evans C, Liss A, et al. Vessel-sparing radiotherapy for localized prostate cancer to preserve erectile function: a single-arm phase 2 trial. *Eur Urol* 2017;72(4): 617-24. doi: 10.1016/j.eururo.2017.02.007.
16. Samlali H, Udrescu C, Lapierre A, Enachescu C, Ruffion A, Jalade P, et al. Prospective evaluation of a specific technique of sexual function preservation in external beam radiotherapy for prostate cancer. *Br J Radiol* 2017;90(1078): 20160877. doi: 10.1259/bjr.20160877.
17. Leiker AJ, Desai NB, Folkert MR. Rectal radiation dose-reduction techniques in prostate cancer: a focus on the rectal spacer. *Future Oncol* 2018;14(26):2773-88. doi: 10.2217/fon-2018-0286.
18. Karsh LI, Gross ET, Pieczonka CM, Aliotta PJ, Skomra CJ, Ponsky LE, et al. Absorbable hydrogel spacer use in prostate radiotherapy: a comprehensive review of phase 3 clinical trial published data. *Urology* 2018;115(1):39-44. doi: 10.1016/j.urology.2017.11.016.
19. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, Dess RT, Kishan AU, Beeler WH, et al. Stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of over 6,000 patients treated on prospective studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(4):778-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.03.051.

**Сведения об авторах:**

Новиков Р.В. – к.м.н. старший научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, радиационный онколог онкологического отделения клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, novikov-spb@mail.ru

Novikov R.V. – PhD, Senior Researcher of radiation oncology and nuclear medicine department of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, radiologist of oncology department of N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint Petersburg State University, St. Petersburg, novikov-spb@mail.ru

Пономарева О.И. – врач рентгенолог отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ponomarevaniio@rambler.ru

Ponomareva O.I. – radiologist of radiation therapy department of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, ponomarevaniio@rambler.ru

Литинский С.С. – врач рентгенолог отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, litserg78@mail.ru

Litinskiy S.S. – radiologist of radiation therapy department of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, litserg78@mail.ru

Новиков С.Н. – д.м.н., заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, krokon@mail.ru

Novikov S.N. – Dr. Sc., Head of Radiotherapy Department, Head of Scientific Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, krokon@mail.ru

**Вклад авторов:**

Новиков Р.В. – автор идеи, написание текста, статистическая обработка, 50%  
Пономарева О.И. – сбор материалов, 30%  
Литинский С.С. – сбор материалов, 10%  
Новиков С.Н. – рецензирование, 10%

**Authors' contributions:**

Novikov R.V. – author of an idea, writing a text, statistical processing, 50%  
Ponomareva O.I. – collection of materials, 30%  
Litinskiy S.S. – collection of materials, 10%  
Novikov S.N. – peer review, 10%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
*Financing.* The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 11.04.20  
*Received:* 11.04.20

**Принята к публикации:** 16.05.20  
*Accepted for publication:* 16.05.20

# Роботическая хирургия в органосохраняющем лечении мышечно-инвазивной формы рака мочевого пузыря

**А.Г. Аревин, А.А. Грицкевич, И.В. Мирошкина, Н.А. Карельская, А.А. Теплов**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, 117997, Москва, Большая Серпуховская ул., д. 27

**Ответственный за контакт с редакцией:** Грицкевич Александр Анатольевич, grekaa@mail.ru

**Введение.** Органосохраняющее лечение рака мочевого пузыря (РМП) является актуальной проблемой современной онкоурологии. В настоящее время цистэктомия (ЦЭ) является «золотым стандартом» лечения больных мышечно-инвазивной формой РМП. Однако поиск новых органосохраняющих методик в наши дни также актуален.

**Цель обзора.** Обзор мировых публикаций, посвященных органосохраняющему лечению мышечно-инвазивной формы рака мочевого пузыря, выполненного с помощью робот-ассистированной хирургии.

**Материалы и методы.** Проведен поиск литературы в базе данных Pubmed по ключевым словам: «роботическая резекция мочевого пузыря, робот-ассистированная резекция мочевого пузыря». На основании анализа 47 российских и зарубежных литературных источников авторы проанализировали целесообразность выполнения роботической резекции мочевого пузыря (МП) при мышечно-инвазивной форме рака.

**Результаты.** Резекция МП (РезМП) является альтернативным методом лечения для тщательно отобранных пациентов и требует последующего наблюдения в течение всей жизни. Первое упоминание о роботической резМП встречается в 2008 году. Применение роботического комплекса Da Vinci для проведения резМП имеет ряд преимуществ – меньшая кровопотеря, короткое время госпитализации (1-5 дней), однако требует более глубокого изучения ввиду отсутствия крупных исследований. Все имеющиеся исследования ограничены небольшим количеством пациентов, а также в настоящее время отсутствуют исследования, сравнивающие открытую резекцию МП и робот-ассистированную.

**Выводы.** Добиться сопоставимых онкологических результатов у пациентов, перенесших ЦЭ, позволяет строгий отбор кандидатов для резМП. Выполнение робот-ассистированной резМП ввиду лучшей визуализации и точности во время операции позволяет урологу максимально прецизионно удалить опухоль. Применение роботического комплекса Da Vinci при РезМП в определенных популяциях больных позволяет сократить время пребывания в стационаре, срок реабилитации, снизить количество осложнений. Сравнение роботической с другими методиками резМП является полем для дальнейшего научного поиска.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, резекция мочевого пузыря, органосохраняющее лечение, роботическая хирургия, робот-ассистированная резекция, роботический комплекс Da Vinci, мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря.

**Для цитирования:** Аревин А.Г., Грицкевич А.А., Мирошкина И.В., Карельская Н.А., Теплов А.А. Роботическая хирургия в органосохраняющем лечении мышечно-инвазивной формы рака мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):92-97

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-92-97

## Robotic surgery in organ-preserving treatment of muscle-invasive form of bladder cancer

**A.G. Arevin, A.A. Gritskevich, I.V. Miroshkina, N.A. Karelskaya, A.A. Teplov**

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Russian Ministry of Healthcare, 27, Bol'shaya Serpuhovskaya str, Moscow, 117997, Russia

**Contacts:** Gritskevich Alexander Anatolyevich, grekaa@mail.ru

**Introduction.** Organ-preserving treatment of bladder cancer (BC) is an acute problem in modern oncology. Presently, the gold standard of treatment for muscle-invasive BC is radical cystectomy. However, the search for new organ-preserving methods remains to be relevant.

**Aim.** To review available publications dedicated to organ-preserving robot-assisted surgical treatment of muscle-invasive BC.

**Materials and methods.** The literature search was conducted using the Pubmed database by the following keywords: robotic bladder resection and robot-assisted bladder resection. The feasibility of robot-assisted bladder resection in patients with muscle-invasive BC was assessed following the analysis of 36 Russian and foreign publications.

**Results.** Bladder resection is an alternative method of treatment for selected patients, which requires subsequent life-long monitoring. Robot-assisted bladder resection was first mentioned in 2008. The application of the Da Vinci robotic surgical complex for bladder resection has a number of advantages: moderate hemorrhage and a short period of hospitalization (1–5 days). However, this method requires additional research due to the lack of large-scale studies. Available studies involved a limited number of patients. Moreover, no studies have thus far been performed to compare open and robot-assisted bladder resection.

**Conclusions.** In order to achieve favourable oncologic results in patients after bladder resection, which could be compared to those after cystectomy, a thorough selection of candidates for such operations should be performed. Due to better visualization, robot-assisted bladder resection allows tumour resection to be conducted with maximum precision. The application of the Da Vinci robotic surgical complex for bladder resection in certain patient groups decreases the period of hospitalization and rehabilitation, as well as reduces the rate of complications. The comparison of robot-assisted bladder resection with other cystectomy methods is a promising research direction.

**Key words:** bladder cancer, bladder resection, organ-preserving treatment, robotic surgery, robot-assisted resection, robotic surgical complex Da Vinci, muscle-invasive bladder cancer.

**For citation:** Arevin A.G., Gritskevich A.A., Miroshkina I.V., Karelskaya N.A., Teplov A.A. Robotic surgery in organ-preserving treatment of muscle-invasive form of bladder cancer. Experimental and clinical urology 2020;(2):92-97

## ВВЕДЕНИЕ

Органосохраняющее лечение рака мочевого пузыря (РМП) является актуальной проблемой современной онкоурологии. Несмотря на развитие химиотерапии, лучевой и иммунотерапии радикальная цистэктомия (ЦЭ) остается приоритетным методом лечения мышечно-инвазивной формы уротелиального рака. Однако ЦЭ является травматичным вмешательством и ассоциирована с большим процентом осложнений (от 13 до 67%). При возможном органосохраняющем радикальном лечении в клинической практике выполняется резекция мочевого пузыря (РезМП), что также положительно влияет на качество жизни больных. РезМП представляет собой альтернативный хирургический подход лечения мышечно-инвазивной формы РМП, позволяющий избежать серьезных осложнений, возникающие после ЦЭ. Строгий отбор кандидатов для РезМП позволяет добиться сопоставимых с ЦЭ онкологических результатов. Выполнение робот-ассистированной РезМП (РАРМП), ввиду лучшей визуализации и точности во время операции, позволяет урологу максимально прецизионно удалить опухоль. Применение роботического комплекса Da Vinci при РезМП в определенных популяциях больных, позволяет сократить время пребывания в стационаре, срок реабилитации, снизить количество осложнений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск литературы в базе данных Pubmed, e. library и др. по ключевым словам: «рак мочевого пузыря», «резекция мочевого пузыря», «органосохраняющее лечение», «робот-ассистированная резекция», «роботический комплекс Da Vinci» («bladder cancer», «bladder resection», «organ-preserving treatment», «robotic surgery», «robot-assisted resection», «robotic complex Da Vinci»). Выполнен поиск англоязычных и русскоязычных материалов, клинических исследований по данным представленных резюме, полнотекстовых статей, обзоров литературы по временному интервалу до июня 2019 года включительно. Отобранные статьи по данной теме вместе с материалами, находившимися в свободном доступе в сети интернет, сгруппированы, выполнен их анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Улучшение результатов лечения РМП является актуальной проблемой современной онкоурологии, что обусловлено высокой заболеваемостью с тенденцией к постоянному росту, длительностью и сложностью лечения, частой инвалидизацией [1].

В России, в структуре онкологических заболеваний в 2016 году РМП занимал 9-е место по частоте встречаемости у мужчин. Он был диагностирован у 12 635 мужчин и 3 830 женщин. Средний возраст заболевших

составил 67,2 года. Прирост заболеваемости за 10 лет (с 2006 по 2016 год) составил 24,35% при среднегодовом уровне прироста 2,15% [1].

В мире, в структуре онкологических заболеваний в 2018 году РМП занимал 6-е место по частоте встречаемости у мужчин и 10-е место – у обоих полов. РМП чаще встречался у мужчин, чем у женщин, при этом соответствующие показатели заболеваемости и смертности мужчин составляли 9,6 и 3,2 на 100 000 мужчин, что примерно в 4 раза больше, чем у женщин. Самые высокие показатели заболеваемости у обоих полов отмечались в Южной Европе (Греция, где зафиксирован самый высокий показатель заболеваемости среди мужчин в мире; Испания; Италия), Западной Европе (Бельгия и Нидерланды) и Северной Америке, а самые высокие показатели среди женщин наблюдались в Ливане [2].

Несмотря на то, что в большинстве стран ЦЭ с тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ) является стандартом лечения мышечно-инвазивного РМП (МИРМП), в определенных популяциях больных продолжается активный поиск органосохраняющих методов лечения [3].

РАРМП является одним из таких методов и может представлять собой альтернативу открытой резекции. В настоящее время идет накопление опыта по оценке непосредственных и отдаленных его результатов, осложнений и качества жизни пациентов. Данные небольших серий наблюдений и отдельных отчетов должны быть критически проанализированы до широкого применения этого метода [4,5].

Для того чтобы понять возможность применения РАРМП необходимо подробнее остановиться на вопросе эффективности выполнения открытой резекции. РезМП имеет определенные преимущества перед ЦЭ: сохранение естественной континенции мочи и эректильной функции у мужчин. Кроме того, в случаях невозможности выполнения ортотопической пластики мочевого пузыря некоторые урологи рассматривают РезМП как менее травматичную операцию, подходящую для пациентов высокого риска и паллиативных ситуаций. Хотя РезМП играет ограниченную роль в лечении РМП, у правильно отобранных пациентов могут быть достигнуты аналогичные онкологические результаты, как у пациентов, перенесших ЦЭ [6,7].

Ранний опыт работы при проведении РезМП до 1990-х годов был отмечен высокой частотой рецидивов и низкой общей выживаемостью (ОВ). Рецидивирование также обуславливает риск прогрессирования заболевания, метастазирования и снижение опухолево-специфической выживаемости (ОСВ). У многих пациентов проведение спасительной ЦЭ невозможно, и в некоторых анализах серий случаев сообщалось о высокой частоте смертности у пациентов с рецидивами. По результатам анализа литературы, частота рецидивирования после РезМП составляла от 19 до 78 %. Вероятно, на рецидив влияет стадия T3b, низкодифференцированный рак

(high grade) и размер опухоли (> 4 см). В таблице 1 представлена частота рецидивирования, определенная по результатам различных исследований.

**Таблица 1. Различные исследования и выявленная в них частота рецидивов.**

**Table 1. Various Studies and Their Corresponding Recurrence Rates**

Исследования Studies	Частота рецидивов Recurrence rates
M. Resnick, V.J. O'Connor (1973) [10]	76%
R.A. Evans, J.H. Texter (1975) [37]	40%
A.C. Novick, B.H. Stewart (1977) [38]	50%
J.A. Peress и соавт. (1977) [8]	54%
K.B. Cummings и соавт. (1978) [39]	49%
T.W. Schoborg и соавт. (1979) [40]	70%
M.H. Faysal, F.S. Freiha (1979) [11]	78%
A. Jardin, G. Vallencien (1984) [41]	78%
F. Lindahl и соавт. (1984) [42]	58%
J. Kaneti (1986) [43]	38%
N. P. Dandekar и соавт. (1995) [13]	43%
J.M. Holzbeierlein и соавт. (2004) [33]	19%
W. Kassouf и соавт. (2006) [34]	49%
J.J. Knoedler и соавт. (2012) [19]	43%

J.A. Peress и соавт. отметили, что оценка степени злокачественности перед операцией является важным прогностическим фактором для определения риска рецидива после РезМП [8]. В исследовании участвовал 61 пациент с переходно-клеточным раком в стадии А. Результаты показали, что у 54 % пациентов с опухолями с высокой степенью злокачественности был рецидив после РезМП с последующей системной прогрессией. М.С. Smaldone и соавт. выяснили, что только размер опухоли на момент проведения резекции мочевого пузыря был связан с рецидивированием [9].

Ранние исследования, проведенные M.I. Resnick и соавт. и M.H. Faysal и соавт., также подтверждают эти результаты [10,11]. Такая высокая частота локального рецидивирования отражает естественное течение РМП. У некоторых пациентов уротелиальный РМП может поражать весь уротелий. Исходы лечения в отношении рецидивирования и выживаемости зависят от стадии рака и степени злокачественности. При лечении рака в стадии Та-T2 методом трансуретральной резекции (ТУР) отмечается рецидивирование в 60 % случаев. При первичном обращении у 2/3 пациентов с уротелиальным раком определяется поверхностный рак (Та, Т1), и у 2/3 из них развивается рецидив (20 % рецидивов с более высокой степенью злокачественности). Смерть от уротелиального рака отмечена у 5% пациентов с низкой степенью злокачественности и у 83 % пациентов с высокой степенью злокачественности при стадии Т2.

Лечение локального рецидивирующего РМП можно проводить методом ТУР с применением внутрипузырной химиотерапии, лучевой терапии, повторной резекции мочевого пузыря и ЦЭ. 4–15% из всех пациентов, которым проводилась РезМП пузыря, со временем проводят ЦЭ. Спасительная ЦЭ может способ-

ствовать улучшению выживаемости, хотя прогноз в большой степени зависит от предоперационной истинной распространенности рака, а также стадии pN [12]. Рецидив в хирургическом крае наблюдался у 40–54% пациентов с опухолями высокой степенью злокачественности [8,11].

В настоящий момент по данным зарубежных авторов 5-летняя ОВ после РезМП составляет 57,2-70%, безрецидивная выживаемость (БРВ) – 39-64% и опухолево-специфическая (ОСВ) – 76,4-87%. Таким образом, у отобранной группы больных по вышеуказанным критериям результаты при РезМП не уступают результатам ЦЭ [13–15].

В российской и зарубежной литературе на сегодняшний момент сформированы следующие критерии для отбора пациентов, с целью повышения выживаемости пациентов после РезМП [16]:

- 1) первичное поражение мочевого пузыря;
- 2) одиночная опухоль;
- 3) локализация опухоли на подвижных стенках мочевого пузыря, позволяющая отступить от края опухоли на 2 см;
- 4) размеры опухоли не более 5–6 см в диаметре;
- 5) отсутствие в окружающей макроскопически не измененной слизистой оболочке МП и простатическом отделе уретры рака in situ или тяжелых диспластических изменений.

У больных РМП, рассматриваемых для РезМП, необходимо тщательно обследовать весь уротелиальный тракт от почек до уретры. До операции в мочевыводящих путях не должно быть других злокачественных новообразований.

Другие противопоказания к резекции мочевого пузыря включают следующее:

- клеточная атипия в случайных образцах биопсии;
- инвазия предстательной железы;
- шейка мочевого пузыря или инвазия мочепузырного треугольника;
- наличие лимфоваскулярной инвазии в образцах биопсии;
- неспособность обеспечить достаточный запас хирургического вмешательства;
- предварительная лучевая терапия;
- недостаточный объем мочевого пузыря после резекции;
- метастатическая форма;
- тяжелое предоперационное состояние, характеризующееся высоким хирургическим риском.

В отечественной и зарубежной литературе были проведены различные исследования по оценке выживаемости пациентов больных РМП после проведения ЦЭ. На выживаемость влияют стадия рака, степень злокачественности и гистологические характеристики. Оценить влияние РезМП на ОВ и сравнить ее с результатами ЦЭ является затруднительным. Большинство описанных случаев лечения с применением метода РезМП — это небольшие вы-



борки (обычно < 50 пациентов) в сравнении с выборками из более 1000 пациентов, получавших лечение методом ЦЭ. Кроме того, большинство выборок пациентов с РезМП представлены больными с опухолями с низкой степенью риска, прошедшими тщательный отбор перед операцией, что может влиять на выживаемость. Помимо этого, у пациентов с РезМП часто не применяется удаление тазовых лимфатических узлов (ЛУ), что затрудняет анализ для изучения влияния на выживаемость [17,18].

При сравнении результатов лечения уротелиального рака определенной стадии и степени злокачественности показатели выживаемости при РезМП были хуже в сравнении с ЦЭ. Частота 5-летней ОВ варьирует от 35 до 70 % в сравнении с 50—88 % у пациентов после ЦЭ. Тем не менее, проведенный недавно парный анализ по типу «случай-контроль» (с пациентами, соответствующими по возрасту, полу, стадии Т по гистопатологическому заключению, а также по проведению химиотерапии) не выявил различия в выживаемости без метастазирования или ОСВ между пациентами после РезМП и ЦЭ, хотя у пациентов после РезМП все же остается повышенный риск рецидива [19].

Рандомизированные исследования показали, что неоадьювантная химиотерапия улучшает ОВ пациентов после ЦЭ, хотя остается неясным, будет ли адьювантная терапия настолько же эффективной [20,21].

Следует рассмотреть вопрос о проведении адьювантной химиотерапии у пациентов, которым проводится РезМП при распространении опухоли за пределы мочевого пузыря или наличии метастазов в тазовых ЛУ (табл. 2).

По данным J.J. Trulson и соавт. при сравнительной выживаемости после различных методов лечения РМП на стадии T2 у восьмидесятилетних пациентов и старше и резекция мочевого пузыря, и радикальная цистэктомия имели значительно более высокие показатели как ОВ, так и ОСВ в течение 3 и 5 лет по сравнению с лучевой терапией или ТУР. ОСВ составляла 38,3 и 33,4 % соответственно для ТУР; 41,6 и 35,0% для лучевой терапии; 66,6 и 55,5% для ЦЭ [22].

Так же необходимо учитывать тот факт, что в случае рецидива после РезМП возможно выполнение ЦЭ. Так R.J. Mason и соавт. оценили периоперационные и онкологические результаты пациентов, перенесших ЦЭ по поводу рецидива уротелиального рака после РезМП, и сравнили

эти результаты с пациентами, перенесшими первичную ЦЭ. Стоит заметить, что ОСВ была значительно хуже у пациентов, перенесших ЦЭ после РезМП (10-летняя ОСВ – 46,9 против 65,9%;  $p = 0,03$ ). При мультипараметрическом анализе предшествующая РезМП оставалась независимо ассоциирована с повышенным риском смерти от РМП (ОР 2,28; 95% ДИ 1,17, 4,42) [23].

Важное значение имеет тщательный мониторинг состояния всех больных РМП, так как часто наблюдаются рецидивы заболевания. Цистоскопию следует проводить раз в 3 месяца, изначально — с цитологическим исследованием выделенной мочи и с частыми визуализационными исследованиями.

Лучевая диагностика состояния верхних отделов мочевыделительной системы с применением методов внутривенной урографии, КТ-урографии или ретроградной пиелографии также необходима, хотя рецидивы заболевания в верхних отделах встречаются реже. Следует определить точный индивидуальный график контрольных обследований. Пациентам с опухолями высокой степени злокачественности следует постоянно проводить контроль для выявления рецидивов и прогрессирования заболевания.

РезМП также можно выполнить с применением лапароскопической или роботизированной методики. Ход операции при этом особо не отличается от операции открытым доступом [24,25].

С помощью лапароскопических или роботизированных методов у некоторых пациентов опытные хирурги могут добиться укорочения периода восстановления и периода госпитализации [4,5,26].

Первое упоминание о РАРМП появилось в 2008 г. В.У. Tareen и соавт. которые сообщили о четверых пациентах, перенесших роботизированную резекцию мочевого пузыря, трое из них имели доброкачественные новообразования, а у одного из пациентов уротелиальный рак был выявлен в дивертикуле [25].

В 2010 году D.K. Kim и соавт. сообщили об их первом опыте РАРМП у четырех пациентов с доброкачественным образованием урахуса [27].

Так же в 2010 г. S. Allaparthi и соавт. описано небольшое экспериментальное исследование трех пациентов, ■

**Таблица 2. Показатели выживаемости в зависимости от степени злокачественности опухоли.**  
Table 2. Survival Rates by Tumor Grade

Исследования Studies	5-летняя выживаемость (%) Five-year Survival (%)			10-летняя выживаемость (%) Ten-year Survival (%)		
	Grade I	Grade II	Grade III / IV	Grade I	Grade II	Grade III / IV
J. Magri (1962) [44]	88	33	34	–	–	–
D.E. Utz и соавт. (1973) [45]	100	48	39	–	–	–
A.C. Novick, B.H. Stewart (1976) [38]	100	75	40	0	67	8
W. Brannan и соавт. (1978) [46]	50	62	55	50	33	30
T.W. Schoborg и соавт. (1978) [39]	100	96	32	–	–	–
Schoborg и соавт. (1979) [40]	75	62	26	50	28	4
M.H. Faysal, F.S. Freiha (1979) [11]	100	53	30	25	20	8
R. Merrell и соавт. (1979) [47]	78	56	22	83	32	0
J. Kaneti (1986) [45]	75	46	46	–	–	–
N. Dandekar и соавт. (1995) [13]	100	94.4	53.5	–	–	–

которым была выполнена РАРМП по поводу мышечно-инвазивного рака с последующим наблюдением в течение 6 месяцев [4].

За исключением рецидива РМП, общая частота осложнений после РезМП составила 11-29%, при этом в недавних публикациях сообщается о снижении частоты осложнений и смертности в крупных центрах [28].

Наиболее частыми осложнениями РезМП являются: кровотечение, инфекционно-воспалительные осложнения, уменьшение объема МП и мочевые затеки. Реже у некоторых пациентов формируются свищи (пузырно-кожные, пузырно-вагинальные, толстокишечно-пузырные). Также к числу осложнений относятся общие нарушения для любых серьезных операций: инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, застойная сердечная недостаточность, кровотечения в верхних отделах ЖКТ.

Лапароскопическая и РАРМП обладает значительными преимуществами и потенциалом для дальнейшего снижения продолжительности госпитализации, частоты интра- и послеоперационных осложнений [29].

Хотя крупные исследования РАРМП не проводились, D.M. Golombos и соавт. недавно опубликовал результаты анализа серии случаев лечения 29 пациентов. Хотя в данный анализ была включена неоднородная популяция пациентов, медиана продолжительности госпитализации составляла 1 день, а общая частота развития осложнений за 90 дней после РезМП составила 24,1% (I-II по классификации Clavien-Dindo)[5]. Эти данные сопоставимы с результатами других исследований [30].

Максимальный уровень смертности в периоперационном периоде составил 10%, хотя в недавних исследованиях он не превышал 1-2%.

N.Y. Yu и соавт. сообщили в своем исследовании о том, что пациенты, подвергающиеся РАРМП по сравнению с открытой ЦЭ имели меньше стационарных осложнений (49,1% vs 63,8%,  $p = 0,035$ ) и меньше смертей (0% and 2,5%,  $p < 0,001$ ) [31].

В недавнем систематическом обзоре G. Novara и соавт., которые сравнивали РАРМП и открытую ЦЭ, показан меньший объем кровопотери и более короткое время пребывания в стационаре ( $p < 0,04$ ) а так же меньший уровень осложнений в течение 90 дней у больного после РАРМП [32].

Опухоли, расположенные на шейке мочевого пузыря или в области треугольника Лъето, могут не подходить для РезМП, так как достижение оптимального запаса хирургического края может быть затруднено. Используя эти более строгие критерии, только 3–10% пациентов с мышечно-инвазивными опухолями остаются кандидатами для проведения резекции мочевого пузыря [33,34].

Важными показателями для оценки эффективности онкологических результатов при хирургическом лечении уротелиального рака являются наличие положительного края резекции и вовлечение лимфатических узлов [31,32]. По данным серий исследований положительный край встречается в 0–14% случаев [34,35].

Среднее время пребывания в стационаре после РАРМП колеблется от 1 до 5 дней [5,29].

M. Kates и соавт. сообщили, что среди более чем 10 000 пациентов, перенесших РезМП, длительность пребывания в стационаре составила 5 (3–8) дней [28].

Ряд исследований имеют сходные результаты: средняя длительность пребывания составляет 6 (3–14) дней, а среднее SD – 4,2 (1,3) дня, соответственно.

Хотя это выходит за рамки данной статьи, мы предполагаем, что такое значительно сокращенное пребывание в стационаре, связанное с роботизированным подходом, может обеспечить экономическую выгоду [9,34].

Недавние публикации сотрудников крупных роботизированных центров не сообщили о различиях в осложнениях и результатах выживания у лиц пожилого возраста, которым была проведена РАРМП по сравнению с молодыми пациентами. Разумеется, опыт большого центра и использование роботизированного подхода, возможно, способствовали благоприятным результатам у данной группы пожилых пациентов [36].

Большинство отчетов, исследующих РАРМП, ограничивается небольшим количеством пациентов. Никакой предшествующий анализ не сравнивал результатов РАРМП с результатами пациентов, перенесшими открытую резекцию мочевого пузыря.

Однако в 2018 году опубликована работа G.C. Bailey и соавт., в которой проведено сравнение между роботизированной и открытой резекцией мочевого пузыря. Необходимо отметить, что при выборе между этими двумя методами для пациентов с МИРМП увеличенное время операции, связанное с РАРМП, должно быть сопоставимо с более коротким послеоперационным пребыванием в больнице [29].

## ВЫВОДЫ

1. В настоящее время ЦЭ является «золотым стандартом» лечения больных МИРМП. Однако поиск новых органосохраняющих методик в наши дни также актуален;
2. При выборе объема оперативного вмешательства стоит учитывать различные факторы (объем опухоли, ее локализацию и местную распространенность). РезМП является альтернативным методом лечения для тщательно отобранных пациентов и требует последующего местного контроля в течение всей жизни;
3. Применение роботического комплекса Da Vinci для проведения РезМП имеет ряд преимуществ, однако результаты требуют более глубокого изучения ввиду отсутствия крупных исследований;
4. Современные методики хирургического лечения позволяют максимально обезопасить оперируемый орган, способствовать быстрому восстановлению больных в послеоперационном периоде при удовлетворительных онкологических результатах. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). [Ed. HELL. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova.] M.: Moscow P.A. Herzen - a branch of the NMRC of the Ministry of Health of Russia, 2018.250 p.]
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet* 2009;374:239–49. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60491-8.
- Allaparthi S, Ramanathan R, Balaji KC. Robotic partial cystectomy for bladder cancer: A single-institutional pilot study. *J Endourol* 2010;24:223–7. https://doi.org/10.1089/end.2009.0367.
- Golombos DM, O'Malley P, Lewicki P, Stone B V, Scherr DS. Robot-assisted partial cystectomy: perioperative outcomes and early oncological efficacy. *BJU Int* 2017;119:128–34. doi: 10.1111/bju.13535.
- Hong SH, Kim JC, Hwang TK. Laparoscopic partial cystectomy with en bloc resection of the urachus for urachal adenocarcinoma. *Int J Urol* 2007;14:963–5. doi: 10.1111/j.1442-2042.2007.01855.x.
- Henly DR, Farrow GM, Zincke H. Urachal cancer: Role of conservative surgery. *Urology* 1993;42:635–9. doi: 10.1016/0090-4295(93)90526-G.
- Peress JA, Waterhouse K, Cole AT. Complications of partial cystectomy in patients with high grade bladder carcinoma. *J Urol* 1977;118:761. doi: 10.1016/S0022-5347(17)58183-5.
- SmalDONE MC, Jacobs BL, SmalDONE AM, Hrebinko RL. Long-term results of selective partial cystectomy for invasive urothelial bladder carcinoma. *Urology* 2008;72:613–6. doi: 10.1016/j.urology.2008.04.052.
- Resnick MI, O'Connor VJ. Segmental resection for carcinoma of the bladder: review of 102 patients. *J Urol* 1973;109:1007–10. doi: 10.1016/S0022-5347(17)60608-6.
- Faysal MH, Freiha FS. Evaluation of partial cystectomy for carcinoma of bladder. *Urology* 1979;14:352–6. doi: 10.1016/0090-4295(79)90078-5.
- Bruins HM, Wopat R, Mitra AP, Cai J, Miranda G, Skinner EC, et al. Long-term outcomes of salvage radical cystectomy for recurrent urothelial carcinoma of the bladder following partial cystectomy. *BJU Int* 2013;111. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11438.x.
- Dandekar NP, Dalal A V, Tongaonkar HB, Kamat MR. Adenocarcinoma of bladder. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:157–60. doi: 10.1016/S0748-7983(97)80012-1.
- Balbay MD, Slaton JW, Trane N, Skibber J, Dinney CPN. Rationale for bladder-sparing surgery in patients with locally advanced colorectal carcinoma. *Cancer* 1999;86:2212–6. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19991201)86:11<2212::AID-CNCR6>3.0.CO;2-2.
- Nyam DC, Seow-Choen F, Ho MS, Goh HS. Bladder involvement in patients with colorectal carcinoma. *Singapore Med J* 1995;36:525–6.
- Sweeney P, Kursh ED, Resnick MI. Partial cystectomy. *Urol Clin North Am* 1992;19:701–11.
- Dorin RP, Skinner EC. Extended lymphadenectomy in bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2010;20:414–20. doi: 10.1097/MOU.0b013e3181d3c9194.
- Fahmy N, Aprikian A, Tanguy S, Mahmud SM, Al-Otaibi M, Jayaganth S, et al. Practice patterns and recurrence after partial cystectomy for bladder cancer. *World J Urol* 2010;28:419–23. doi: 10.1007/s00345-009-0478-x.
- Knoedler JJ, Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Thapa P, Tarrell RF, et al. Does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with bladder cancer compared to radical cystectomy? A matched case-control analysis. *J Urol* 2012;188:1115–9. doi: 10.1016/j.juro.2012.06.029.
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859–66. doi: 10.1056/NEJMoa022148.
- Millikan R, Dinney C, Swanson D, Sweeney P, Ro JY, Smith TL, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: Final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001;19:4005–13. doi: 10.1200/JCO.2001.19.20.4005.
- Trulsson JJ, Sharma P, Haden T, Khetarpal E, Pokala N. Comparative survival following different treatment modalities for stage T2 bladder cancer in octogenarians. *World J Urol* 2014;32:425–9. doi: 10.1007/s00345-013-1123-2.
- Mason RJ, Frank I, Bhindi B, Tollefson MK, Thompson RH, Karnes RJ, et al. Radical cystectomy for recurrent urothelial carcinoma after prior partial cystectomy: perioperative and oncologic outcomes. *World J Urol* 2017;35:1879–84. https://doi.org/10.1007/s00345-017-2087-4.
- Colombo JR, Desai M, Canes D, Frota R, Haber GP, Moizadeh A, et al. Laparoscopic partial cystectomy for urachal and bladder cancer. *Clinics* 2008;63:731–4. doi: 10.1590/S1807-5932200800600004.
- Tareen BU, Mufarrij PW, Godoy G, Stifelman MD. Robot-assisted laparoscopic partial cystectomy and diverticulectomy: Initial experience of four cases. *J Endourol* 2008;22:1497–500. doi: 10.1089/end.2007.0297.
- Spies PE, Correa JJ. Robotic assisted laparoscopic partial cystectomy and urachal resection for urachal adenocarcinoma. *Int Braz J Urol* 2009;35:609–609. doi: 10.1590/S1677-55382009000500014.
- Kim DK, Lee JW, Park SY, Kim YT, Park HY, Lee TY. Initial experience with robotic-assisted laparoscopic partial cystectomy in urachal diseases. *Korean J Urol* 2010;51:318–22. doi: 10.4111/kju.2010.51.5.318.
- Kates M, Gorin MA, Deibert CM, Pierorazio PM, Schoenberg MP, McKiernan JM, et al. In-hospital death and hospital-acquired complications among patients undergoing partial cystectomy for bladder cancer in the United States. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2014;32:53.e9-53.e14. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.08.024.
- Bailey GC, Frank I, Tollefson MK, Gettman MT, Knoedler JJ. Perioperative outcomes of robot-assisted laparoscopic partial cystectomy. *J Robot Surg* 2018;12:223–8. https://doi.org/10.1007/s11701-017-0717-x.
- Knoedler J, Frank I. Organ-sparing surgery in urology: Partial cystectomy. *Curr Opin Urol* 2015;25:111–5. doi: 10.1097/MOU.0000000000000145.
- Yu HY, Hevelone ND, Lipsitz SR, Kowalczyk KJ, Nguyen PL, Choueiri TK, et al. Comparative analysis of outcomes and costs following open radical cystectomy versus robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: Results from the US Nationwide Inpatient Sample. *Eur Urol* 2012;61:1239–44. doi: 10.1016/j.euro.2012.03.032.
- Novara G, Catto JWF, Wilson T, Annerstedt M, Chan K, Murphy DG, et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol*, vol. 67, Elsevier B.V.; 2015, p. 376–401. https://doi.org/10.1016/j.euro.2014.12.007.
- Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, et al. Partial cystectomy: A contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J Urol*;172:878–81. https://doi.org/10.1097/01.ju.0000135530.59860.7d.
- Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, Leibovici D, Siefer-Radtke A, Munsell MF, et al. Partial Cystectomy for Muscle Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Contemporary Review of the M. D. Anderson Cancer Center Experience. *J Urol* 2006;175:2058–62. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00322-3.
- Ma B, Li H, Zhang C, Yang K, Qiao B, Zhang Z, et al. Lymphovascular invasion, ureteral reimplantation and prior history of urothelial carcinoma are associated with poor prognosis after partial cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with negative pelvic lymph nodes. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1150–6. doi: 10.1016/j.ejso.2013.04.006.
- De Groote R, Gandaglia G, Geurts N, Goossens M, Pauwels E, D'hondt F, et al. Robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer in octogenarians. *J Endourol*;30:792–8. doi: 10.1089/end.2016.0050
- Evans RA, Texter JH Jr. Partial cystectomy in the treatment of bladder cancer. *J Urol* 1975;114(3):391–3. doi: 10.1016/s0022-5347(17)67037-x.
- Stewart BH, Novick AC. Current perspectives on palliative therapy in cancer of the bladder. *Cancer Res* 1977;37(8 Pt 2):2781–8.
- Cummings KB, Mason JT, Correa RJ Jr, Gibbons RP. Segmental resection in the management of bladder carcinoma. *J Urol* 1978;119(1):56–8. doi: 10.1016/s0022-5347(17)57381-4.
- Schoborg TW, Sapolsky JL, Lewis CW Jr. Carcinoma of the bladder treated by segmental resection. *J Urol* 1979;122(4):473–5. doi: 10.1016/s0022-5347(17)56469-1.
- Jardin A, Vallancien G. Partial cystectomy for bladder tumours. *Prog Clin Biol Res* 1984;162A:375–85.
- Lindahl F, Jørgensen D, Egdav K. Partial cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *Scand J Urol Nephrol* 1984;18(2):125–9. doi: 10.3109/00365598409182179
- Kaneti J. Partial cystectomy in the management of bladder carcinoma. *Eur Urol* 1986;12(4):249–52. doi: 10.1159/000472629.
- Magri J. Partial cystectomy: a review of 104 cases. *Br J Urol* 1962 Mar;34:74–87.
- Utz DC, Schmitz SE, Fugelso PD, Farrow GM. Proceedings: A clinicopathologic evaluation of partial cystectomy for carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1973 Nov;32(5):1075–7. doi: 10.1002/1097-0142(197311)32:5<1075::aid-cnrc2820320509>3.0.co;2-b.
- Brannan W, Ochsner MG, Fuselier HA Jr, Landry GR. Partial cystectomy in the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1978 Feb;119(2):213–5. doi: 10.1016/s0022-5347(17)57436-4.
- Merrell RW, Brown HE, Rose JF. Bladder carcinoma treated by partial cystectomy: a review of 54 cases. *J Urol* 1979 Oct;122(4):471–2. doi: 10.1016/s0022-5347(17)56467-8.

## Сведения об авторах:

**Аревин А.Г.** – ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, arevin1@yandex.ru, AuthorID 1045250  
 Arevin A.G. – resident of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, arevin1@yandex.ru ORCID 0000-0003-4604-049X  
**Грицкевич А.А.** – д.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, grekaa@mail.ru, AuthorID 816947  
 Gritkevich A.A. – Dr. Sc., the senior research of the Urology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, grekaa@mail.ru, ORCID 0000-0002-5160-925X  
**Мирошкина И.В.** – младший научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, homa0308@gmail.com, AuthorID 941028  
 Miroshkina I.V. – junior researcher of the Urology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, homa0308@gmail.com  
**Карельская Н.А.** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Karelskaya.n@yandex.ru, AuthorID 899039  
 Karelskaya N.A. – PhD, the senior research of the Radiology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Karelskaya.n@yandex.ru ORCID 0000-0002-1120-4856  
**Теплов А.А.** – д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, a.a.teplov@yandex.ru, AuthorID 842271  
 Teplov A.A. – Dr. Sc., professor, Deputy Director of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, a.a.teplov@yandex.ru ORCID 0000-0003-1767-0687

## Вклад авторов:

Аревин А.Г. – концепция и дизайн исследования, сбор информации, написание текста, статистическая обработка, 40%  
 Грицкевич А.А. – концепция, статистическая обработка, написание текста, утверждению окончательной версии статьи, 20%  
 Мирошкина И.В. – сбор информации, написание текста, 20%  
 Карельская Н.А. – сбор информации, написание текста, 10%  
 Теплов А.А. – утверждению окончательной версии статьи, написание текста, 10%

## Authors' contributions:

Arevin A.G. – data curation, writing – original draft, project administration, 40%  
 Gritkevich A.A. – conceptualization, writing – review & editing, project administration, supervision, 20%  
 Miroshkina I.V. – data curation, writing – original draft, 20%  
 Karelskaya N.A. – data curation, writing – original draft, visualization, 10%  
 Teplov A.A. – conceptualization, writing – review & editing, 10%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
 Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
 Financing. The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 02.03.20  
 Received: 02.03.20

**Принята к публикации:** 11.04.20  
 Accepted for publication: 11.04.20

# Антирефлюксный уретероэнтероанастомоз при формировании ортотопического мочевого резервуара: за и против (обзор литературы)

Г.Ю. Замулин<sup>1</sup>, В.М. Дурлештер<sup>2</sup>, А.Г. Пенжоян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет, кафедра хирургии №3 ФПК и ППС. Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4

**Ответственный за контакт с редакцией:** Замулин Георгий Юрьевич, [gzamulin@mail.ru](mailto:gzamulin@mail.ru)

**Введение.** Проблема деривации мочи занимает одно из ведущих мест в реконструктивной урологии. Формирование ортотопического мочевого резервуара сегмента кишки – довольно хирургическое пособие при выполнении цистэктомии. Одним из грозных осложнений этой операции является рефлюкс инфицированной мочи, что требует оценки современных методов антирефлюксной защиты.

**Цель.** Проанализировать данные о преимуществах, недостатках, осложнениях и спорных моментах функции уретероэнтероанастомозов при формировании ортотопического мочевого резервуара.

**Материалы и методы.** Проведен анализ результатов оригинальных исследований по этой проблеме. Проведен поиск, систематизация и анализ результатов оригинальных исследований по данной проблеме.

**Результаты.** Представлена история вопроса формирования ортотопического мочевого пузыря после радикальной цистэктомии и вопросы изучения функции почек у больных с деривацией мочи. Большое внимание уделено применению различных методов имплантации мочеточников в разные отделы тонкого толстого кишечника.

**Заключение.** В настоящее время выполнение антирефлюксного анастомоза принято за правило и рекомендовано к применению. На сегодняшний день не существует единого мнения, о том, какой из методов антирефлюксной защиты верхних мочевых путей является лучшим.

**Ключевые слова:** мочевой резервуар, кишечная деривация мочи, уретероэнтероанастомоз, резервуароуретеральный рефлюкс, антирефлюксная защита.

**Для цитирования:** Замулин Г.Ю., Дурлештер В.М., Пенжоян А.Г. Антирефлюксный уретероэнтероанастомоз при формировании ортотопического мочевого резервуара: за и против (обзор литературы). Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):98-104

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-98-104

## Antireflux ureterointestinal anastomosis in the formation of orthotopic urinary reservoir: pro and contra (a review of the literature)

G.Yu. Zamulin<sup>1</sup>, V.M. Durlshter<sup>2</sup>, A.G. Penzhoyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State budget institution of Public Health «Regional Clinical Hospital № 2» Ministry of Health of Krasnodar Region. 6 Krasnyh Partizan Str. Krasnodar, 350012, Russia

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 4 Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia

**Contacts:** Zamulin Georgy Yurievich, [gzamulin@mail.ru](mailto:gzamulin@mail.ru)

**Introduction.** The problem of urine diversion occupies one of the leading places in reconstructive urology. The formation of an orthotopic urinary reservoir of the intestinal segment is a rather surgical aid when performing cystectomy. One of the terrible complications of this operation is the reflux of infected urine, which requires an assessment of modern methods of antireflux protection.

**Aim.** To analyze data on advantages, disadvantages, complications and controversial points in the formation of ureteroenteroanastomoses in the formation of an orthotopic urinary reservoir.

**Material and methods.** The analysis of the results of the original research on this problem.

**Results.** Preliminary data are not inferior in effectiveness to other methods. Concavities ureterocystoanastomosis it has full flotation and full all the functions of the antireflux mechanism.

**Results.** The article presents the history of the formation of an orthotopic bladder after radical cystectomy and the study of kidney function in patients with urinary derivation. Much attention is paid to the use of various methods of implantation of ureters in different parts of the small colon.

**Conclusion.** Antireflux uretero-intestinal anastomosis is indicated in cases where orthotopic replacement of the bladder is performed in patients with a long life expectancy, a favorable cancer prognosis, a low probability of recurrence and metastasis of the tumor. Currently, the implementation of antireflux anastomosis is accepted as a rule and recommended for use. To date, there is no consensus that any of the methods of anti-reflux protection of the upper urinary tract is the best.

**Key words:** urinary reservoir, intestinal urine derivation, ureterorenoscopes, reservationitaly reflux, antireflux protection.

**For citation:** Zamulin G.Yu., Durlshter V.M., Penzhoyan A.G. Antireflux ureterointestinal anastomosis in the formation of orthotopic urinary reservoir: pro and contra (a review of the literature). Experimental and clinical urology 2020;(2):98-104

## ВВЕДЕНИЕ

Формирование ортотопического мочевого резервуара из сегмента кишки с целью замещения удаленного мочевого пузыря является в сегодняшнее время достаточно частым оперативным вмешательством, позволяющим социально адаптировать пациентов после травматичной операции – цистэктомии. Основные принципы формирования мочевых резервуаров заключаются в протезировании естественных механизмов удержания мочи, возможности опорожнения созданного кишечного резервуара и защите почек от воспаления и развития почечной недостаточности.

В результате замещения мочевого пузыря происходят изменения нормальной анатомии и физиологии мочевыводящей системы. Развитие частичной или полной обструкции мочевыводящих путей, рефлюкса инфицированной мочи и образование камней относят к факторам, которые могут неблагоприятно влиять на функцию почек. Возникающее вследствие операции нарушение кислотно-щелочного баланса требует полноценной функции почек для его компенсации [1]. Общеизвестно, что рефлюкс инфицированной мочи вреден для почек. Этот факт привел к широкому использованию антирефлюксных методов имплантации мочеточников в мочевой резервуар. Тем не менее, до сих пор нет единого мнения о роли антирефлюксного уретеро-кишечного анастомоза в профилактике бактериальной колонизации верхних мочевых путей, развитии нефросклероза и почечной недостаточности.

Преимущества антирефлюксной защиты могут быть легко потеряны, если эта имплантация несет с собой более высокую вероятность развития таких осложнений как стриктура анастомоза. Таким образом, оптимальным решением в формировании уретероинтестинального анастомоза, по-видимому, является способ, который предотвращает рефлюкс и имеет низкую частоту осложнений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При написании обзора были использованы данные о антирефлюксном уретероэнтероанастомозе при формировании ортотопического резервуара, размещенные в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Научной электронной библиотеки Elibrary.ru (<https://elibrary.ru/>). При поиске в базах данных использовали следующие ключевые слова: «кишечная деривация мочи», «мочевой резервуар», «уретероэнтероанастомоз», «резервуароуретеральный рефлюкс», «антирефлюксная защита» («urinary reservoir», «intestinal urine derivation», «ureterorenoscopes», «reservationally reflux», «antireflux protection»). Исходя из актуальности данных и достоверности источников непосредственно для цитирования в обзоре были отобраны

38 статей в научных международных рецензируемых журналах.

В настоящем обзоре мы пытаемся представить информацию о соответствующих экспериментальных и клинических исследованиях в этой области и внести предложения об исследованиях для решения спорных вопросов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### *История вопроса*

После публикации в 1911 году результатов экспериментального исследования R.C. Coffey [2] было признано, что защита почек от восходящей инфекции имеет решающее значение при формировании уретеро-толстокишечного анастомоза. Эта фундаментальная работа способствовала тому, что имплантация мочеточников под слизистую оболочку кишки стала стандартной методикой для большинства хирургов, выполняющих уретеросигмостомию [3,4]. У собак с прямым уретеро-толстокишечным анастомозом R.C. Coffey обнаружил заброс кишечного содержимого в верхние мочевые пути во время акта дефекации, когда регистрировалось повышение внутрикишечного давления свыше 200 мм водного столба. Это приводило к развитию острого пиелонефрита, сепсиса и потере функции почек. В более поздних исследованиях было подтверждено, что создание анастомоза с использованием подслизистого тоннеля в стенке толстой кишки играет ведущую роль в защите верхних мочевыводящих путей от заброса кишечного содержимого и этот метод стал стандартной методикой [3,4]. В дальнейшем, при формировании кишечного резервуара низкого давления с применением принципов детубуляризации кишки, концепция обязательной антирефлюксной защиты была поставлена под сомнение.

### *Экспериментальные исследования функции почек и рефлюксной нефропатии после удаления мочевого пузыря и пересадки мочеточников в мочевой резервуар из кишки*

«Рефлюкс нефропатия» и «нефросклероз» – термины, используемые как синонимы, подразумевают патологические изменения в почках, вызванные воспалительным процессом. В опытах на животных была подтверждена прямая связь между рефлюксом и нефросклерозом [5].

При замещении удаленного мочевого пузыря кишечным резервуаром по данным A. Kristjánsson и соавт. пиелонефрит диагностировался в 83% случаев при имплантации мочеточников в тонкую кишку и в 7% – в толстую кишку [6].

В другом эксперименте на животных D.A. Husmann и соавт. протестировали гипотезу, что в условиях низкого давления в тонкокишечном резервуаре патологическое

воздействию почки при прямом анастомозе будет минимальным даже в долгосрочной перспективе. Однако доказательств в поддержку такой гипотезы не было найдено [7]. По мнению авторов, патологическое воздействие на почки и развитие пиелонефрита было связано с инфицированием верхних мочевыводящих путей. Антирефлюксная методика имплантации мочеточника в данных условиях была бы ключевой для предотвращения этих осложнений [8]. Эти данные соответствуют результатам экспериментальных пересадок мочеточников в, так называемый, мочевой резервуар низкого давления, формируемый из кишки [9,10].

Уровень бактериурии в моче у пациентов с тонкокишечным резервуаром варьирует от 3% до 30% [11,12]. По данным D.P. Wood и соавт. бактериальные культуры выявлены более чем в 47% образцов мочи, собранных у пациентов с адекватным мочеиспусканием, и в 63% – у пациентов, нуждающихся в частой периодической катетеризации [13]. В.А. Inman и соавт. сообщили о 41% случаев инфекции мочевых путей у пациентов, которым выполнен резервуар по Штудеру [14]. В. Wullt и соавт. выявили рост бактерий при повторных посевах мочи в 67% образцов, собранных у пациентов с кишечным резервуаром, которые не получали антибактериальную терапию [15]. Половина из них содержала уропатогены. Бактериальная колонизация сильно коррелировала с наличием остаточной мочи и необходимостью периодической катетеризации. Пятилетний риск развития уросепсиса имеется у 18% у пациентов с подвздошным резервуаром, сформированным с афферентной петлей и прямым уретероэнтероанастомозом [13]. Поскольку эпизоды уросепсиса коррелировали с наличием подтвержденной бактериурии, предполагалось, что основным фактором развития сепсиса был рефлюкс инфицированной мочи.

### *Оценка функции почек*

Важной задачей при хирургической реконструкции нижних мочевыводящих путей является создание условий для стабилизации функции почек в долгосрочной перспективе. Одна из проблем связана с методами оценки функции почек до и после операции. Долгое время исследователи полагались на уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови, урографию, но на сегодняшний день эти исследования считаются недостаточно точными для определения функционального состояния почек.

Экскреторная урография дает грубое анатомическое представление о состоянии мочевыводящих путей и косвенную оценку функции почек и не дает никакой количественной, физиологической точной информации о состоянии почечной функции.

Уровень сывороточного креатинина часто используется для оценки выделительной функции почек. Его уровень во многом определяется возрастом пациента, массой тела и количеством потребляемого белка. Креатинин главным образом выделяется в результате клубочковой фильтрацией, но также секретируется почечными канальцами. Его секреция в почечных канальцах находится в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и, таким образом, она должна уменьшиться в два раза (около 50 мл/мин) прежде, чем креатинин крови начнет повышаться. Поэтому определение уровня креатинина в сыворотке крови имеет низкую чувствительность для выявления дефицита почечной функции.

Более сложные методы оценки функции почек учитывают скорость выведения и уровень в плазме препаратов, свободно фильтруемых в клубочках, таким образом, измеряя СКФ. При использовании этих методов после кишечной реконструкции мочевого пузыря необходимо, чтобы диагностические препараты не всасывались слизистой оболочкой кишечника. Йогексол, неионный рентгеноконтрастный препарат, был предложен в качестве средства для измерения СКФ, поскольку этот метод является технически достаточно простым [8].

Радиоизотопное исследование почек используется для рутинной оценки функции почек и во многих центрах оценка СКФ с препаратом  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  является стандартом [8]. Проницаемость этого соединения через слизистую оболочку кишечника незначительна. Современные радиоизотопы не вызывают токсической реакции и имеют низкую дозу облучения по сравнению со стандартными методами рентгенологического обследования. При использовании гамма-камеры и радиоизотопов с различными физическими свойствами возможно статическое и динамическое исследование функции почек и мочевыводящих путей. В настоящее время радиоизотопная ренография используется очень широко, когда необходимо получить информацию о скорости клубочковой фильтрации, эффективном почечном кровотоке (ЕРРФ), дилатации верхних мочевыводящих путей с обструкцией и без нее.

Ценную информацию о развитии нефросклероза можно получить, используя томографические методы исследования (мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная компьютерная томография) мочевыводящих путей.

При наличии обструкции и (или) рефлюкса мочи, нарушенная функция почечных канальцев отрицательно влияет на клубочковую фильтрацию. Появление некоторых низкомолекулярных белков в моче, которые фильтруются в клубочках, а затем в норме почти полностью реабсорбируются в проксимальных канальцах нефрона, указывает на дисфункцию в проксимальных

почечных канальцах. Белок НС ( $\alpha$ 1-микроглобулина) был предложен в качестве маркера для раннего выявления почечной недостаточности после деривации мочи [6]. Если гломерулярная фильтрация снижена, отмечается повышение концентрации  $\alpha$ 1-микроглобулина в сыворотке крови. Данный тест используется для ранней диагностики воспалительных почечных заболеваний.

### *Почечная функция после деривации мочи*

Имеется несколько клинических исследований, целью которых было исследование почечной функции до и после деривации мочи. В них было выявлено развитие почечной недостаточности, связанной с резервуаро-мочеточниковым рефлюксом, в 13-41% случаев [16,17]. В одном проспективном рандомизированном исследовании у пациентов с кишечной деривацией мочи почечная функция оценивалась в течение 10 лет [18]. Пациенты, планировавшиеся на операцию, были рандомизированы по модификации кишечного резервуара (подвздошной кишки или толстой кишки) и методу уретеро-кишечного анастомоза (прямой или антирефлюксный). В группе пациентов с континентными резервуарами отмечено уменьшением средней величины СКФ. Снижение общей величины СКФ на 25% произошло в среднем у 34% пациентов с кондуитом (в 40% – из толстой кишки, в 28% – из тонкой) и в 28% – с континентным резервуаром, что свидетельствует о развитии у них почечной недостаточности [19]. Авторы дополнительно оценили частоту развития нефросклероза и наличия бактерий в верхних мочевых путях у пациентов с мочевым резервуаром из кишки. Прогрессирующий нефросклероз и бактериурия в верхних мочевых путях чаще встречались у больных в группе с прямым мочеточниково-кишечным анастомозом [20]. Микрофлора была одинаковой как в почечной лоханке, так и в мочевом резервуаре, что указывало на восходящую инфекцию. Как и ожидалось, снижение средней и отдельной СКФ в послеоперационном периоде было значительно выше у больных с умеренным или значительным развитием нефросклероза, чем у пациентов с отсутствием или незначительным нефросклерозом. Эти данные свидетельствуют о том, что антирефлюксный уретеро-интестинальный анастомоз играет существенную роль в предотвращении восходящей инфекции и профилактике нефросклероза у пациентов со сформированным ортотопическим кишечным резервуаром.

Только в нескольких исследованиях у пациентов, перенесших деривацию мочи и ортотопическое замещение мочевого пузыря, были указаны значения почечной функции во время наблюдения. При анализе этих данных выявлено, что почечная функция хорошо сохраняется и выгодно отличается в группе с антирефлюксным уретероинтестинальным анастомозом по сравне-

нию с группой с прямым анастомозом, где отмечается прогрессирование почечной недостаточности [21,22].

Бессимптомная стойкая бактериурия нижних мочевыводящих путей характерна как для пациентов с кожным отведением мочи, а также у пациентов с ортотопической кишечной пластикой мочевого пузыря [23-25]. Микроорганизмы могут распространиться в верхние мочевые пути, даже при низком давлении наполнения резервуара, если не используется надлежащая антирефлюксная защита. Кроме того, доказано, что внутрирезервуарное давление при мочеиспускании составляет 80-150 мм водного столба в 44% случаев у пациентов с ортотопическим континентным мочевым резервуаром [26]. Этот факт противоречит общепринятому мнению, что ортотопический кишечный резервуар является емкостью низкого давления. Доводы в пользу того, что прямой анастомоз менее подвержен развитию стриктур, чем антирефлюксный, что резервуар из детубуляризированной кишки всегда является емкостью низкого давления, и что моча в этих резервуарах, как правило, стерильна, следует поставить под сомнение. Анализ результатов данных исследований свидетельствуют о том, что частота развития стриктур прямого и антирефлюксного анастомоза, в частности, сформированного по принципу подслизистого тоннеля, как наиболее часто используемого, сопоставимы. Эпизоды резкого повышения внутрирезервуарного давления могут возникать не только при микции, но и в случаях нарушения оттока мочи по резервуаро-уретральному анастомозу. При наличии остаточной мочи или при необходимости периодической катетеризации резервуара, рефлюкс присутствует в 100% случаев у больных с прямым анастомозом. Исходя из этого, мы считаем, что антирефлюксная защита играет важную роль в защите почек. При этом частота стриктур анастомоза, развивающихся при использовании данной методики, не отличается от их частоты при выполнении прямого анастомоза. Влияние типа выполняемого анастомоза на функцию почек должно быть оценено в долгосрочных исследованиях.

### *Антирефлюксные методы имплантации мочеточника*

Возможными преимуществами антирефлюксной методики при ортотопической деривации мочи считаются защита верхних мочевых путей от эпизодов повышения давления в верхних мочевых путях, от заброса инфицированной мочи. Это обеспечивает предотвращение развития инфекционно-воспалительного процесса в почках, что важно для сохранения функции почек. Осложнения уретеро-кишечного анастомоза включают развитие несостоятельности анастомоза, стриктуры соустья и как следствие нарушение оттока

мочи с развитием острого пиелонефрита, осложнение прямого анастомоза – развитие резервуаро-мочеточникового рефлюкса с атаками острого пиелонефрита и последующим нефросклерозом и почечной недостаточностью. Частота несостоятельности уретеро-кишечного анастомоза составляет 3-5% [27]. Стриктуры анастомоза могут развиваться через много лет после хирургического лечения, и в некоторых случаях причина их формирования неясна. На это могут влиять такие факторы, как ишемия дистальной части мочеточника и кишки в области анастомоза, постлучевые изменения (если пациент подвергался лучевой терапии), инфекция мочевых путей и технические ошибки при наложении анастомоза.

#### *Методы имплантации мочеточника в тонкокишечный резервуар*

Тонкокишечный ниппельный клапан, предложенный в 1969 году N. G. Kock является неотъемлемой частью резервуара «Kock ileal neobladder» для кожной деривации мочи и «hemi-Kock» – для ортотопической деривации мочи. Модификация E.C. Skinner обеспечила данной методике широкое применение в качестве континентной антирефлюксной сухой уростомы. Несмотря на то, что данный метод показал свою высокую эффективность в антирефлюксной защите верхних мочевыводящих путей, в настоящее время в большинстве клиник от этого метода отказались из-за сложности его выполнения и возможности развития поздних осложнений (камнеобразование – 6%; стеноз анастомоза – 4%; пролапс клапана – 1%) [28].

#### *Имплантация в афферентный изоперистальтический сегмент тонкой кишки*

В этой методике, описанной E.U. Studer и соавт. [29], мочеточники имплантируют конец-в-бок в проксимальный свободный отдел тонкой кишки мочевого резервуара, который открывается в сам резервуар. Она также была использована для W-образного резервуара по Hautmann. Антирефлюксный механизм воплощен благодаря имплантации мочеточников в изоперистальтическом направлении в недетубуляризованный отдел тонкой кишки, соединенный с мочевым резервуаром низкого давления. Во время эпизодов повышения давления в резервуаре (от 80 до 150 см. водного столба), рефлюкс был, но отмечено, что это не происходит при физиологических условиях накопления и опорожнения резервуара. Однако физиологические нормативы давления для данного вида резервуара не определены. Частота развития осложнений при данной методике низкая (стриктуры анастомоза – 2%, но у 7% пациентов наблюдался пиелонефрит) [23]. Преимуществами являются простота исполнения, высокая горизонтальная

граница уровня анастомоза. Позже исследования показали, что степень регургитации мочи была больше при имплантации мочеточника в свободный приводящий конец кишки мочевого резервуара, чем при имплантации длинного мочеточника в мочевой резервуар в нижней точке.

#### *Имплантация по метод le duc*

Сущность метода состоит в том, что после предварительной энтеротомии рассекают и отсепааровывают слизистую вместе с подслизистой оболочкой кишки. Мочеточник проводят через стенку кишки свободно без ущемления его таким образом, чтобы его сосуды располагались снизу, прилегая к стенке кишки. Слизистую кишки фиксируют к адвентиции мочеточника узловыми швами. Срезанный в виде конуса край мочеточника пришивают через всю толщу стенки к слизистой и подслизистой кишки узловыми швами. Анастомоз укрепляют снаружи узловыми рассасывающимися швами между адвентицией мочеточника и серозно-мышечным слоем кишки. Технически операция не сложна и она обеспечивает приемлемый антирефлюксный механизм. Тем не менее, отмечена большая доля стриктур анастомоза, до 31% [30]. Однако в других сообщениях стриктуры диагностированы менее чем в 5% случаев [31,32].

#### *Формирование сплит-манжеты мочеточника*

Первоначально этот способ описан для имплантации мочеточника в тонкую кишки [33], но простота и эффективность данной методики была использована для анастомоза с кишечным резервуаром из тонкой и толстой кишки с низкой долей развития стриктур и рефлюкса в краткосрочном наблюдении [34].

#### *Техника абол-энейна*

*(экстрамуральный серозный тоннель)*

Этот метод может использоваться как при обычном размере мочеточников, так и при дилатированных [35]. Имеет среднюю сложность исполнения. Мочеточниковые устья легко идентифицируются и доступны для исследования. При краткосрочном наблюдении были зарегистрированы низкие показатели стриктур и мочеточникового рефлюкса [36]. Модификация этого метода – формирование серозного туннеля в T-образном тонкокишечном ортотопическом резервуаре [37]. В этом методе мочеточники имплантируются прямым методом в отдельный короткий тонкокишечный сегмент, дистальная часть которого сужается путем ушивания и помещается экстрамурально. Однако, хирургическая сложность формирования T образного резервуара высока.



### Имплантация мочеточника в резервуар из толстой кишки

Подслизистый тоннель, предложенный W.E. Goodwin и соавт. [3] является наиболее широко используемым и простым методом антирефлюксной защиты, но частота развития стриктур более высока, чем у других методов, по данным последних сообщений до 5-15% [36,38].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа полагаем, что антирефлюксный уретеро-кишечный анастомоз является необходимым при создании утерянного в результате органосохраняющей операции естественного сложного сфинктерного механизма защиты верхних мочевых путей от рефлюкса. Он показан в тех случаях, когда выполняется ортотопическое замещение мочевого пузыря пациентам с хорошим онкологическим прогнозом, большой предполагаемой продолжительностью жизни, низкой вероятностью рецидива и метастазирования

опухоли. В настоящее время выполнение антирефлюксного анастомоза принято за правило и рекомендовано к применению. Однако у предложенных методов антирефлюксного уретеро-кишечного анастомоза имеется больший риск развития осложнений. На сегодняшний день не существует единого мнения, что какой либо из методов антирефлюксной защиты верхних мочевых путей является лучшим. Некоторые краткосрочные серии исследований свидетельствуют о целесообразности выполнения антирефлюксной защиты. Однако анализ почечной функции в этих исследованиях, при детальной оценке, проводился некорректно и не имеет высокую степень рекомендательности. Важное значение имеет определение общей и отдельной СКФ у пациентов перед и после оперативного вмешательства, а так же через равные промежутки времени в послеоперационном периоде длительное время. На функцию почек существенное влияние оказывают внутрирезервуарное давление, объем остаточной мочи и бактериурия. Только комплексная оценка всех указанных позиции позволяет оценить преимущества и недостатки прямых и антирефлюксных анастомозов. ■

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kristjánsson A, Davidsson T, Mansson W. Metabolic alterations at different levels of renal function following continent urinary diversion through colonic segments. *J Urol* 1997;157(6):2099-103.
- Coffey RC. Physiologic implantation of the severed ureter or common bile duct into the intestine. *JAMA* 1911;56:397-403.
- Goodwin WE, Harris AP, Kaufman JJ, Beal JM. Open transcolonic ureterointestinal anastomosis. A new approach. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1953;97:295-300.
- Leadbetter WF, Clark BG. Five years' experience with ureteroenterostomy by the 'combined' technique. *J Urol* 1954;73:67-82.
- Hodson CJ, Malling TMJ, McManamon PJ, Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol* 1975;13:1-26.
- Kristjánsson A, Abol-Enein H, Alm P, Mokhtar AA, Ghoneim MA, Månsson W. Long-term renal morphology and function following enterocystoplasty (refluxing or anti-reflux anastomosis): an experimental study. *Br J Urol* 1996;78(6):840-6. doi: 10.1046/j.1464-410x.1996.02376.x.
- Husmann DA, Mclorie GA, Churchill BM. Nonrefluxing colonic conduits: A long-term life-table analysis. *J Urol* 1989;142(5):1201-3. doi: 10.1016/s0022-5347(17)39028-6
- Kristjánsson A, Månsson W. Refluxing or nonrefluxing ureteric anastomosis *BMJ Int* 1999;84(8):905-10. doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.00395.x.
- Kock NG, Nilson AE, Norlén L, Sundin T, Trasti H. Changes in renal parenchyma and the upper urinary tracts following urinary diversion via a continent ileum reservoir. *Scand J Urol Nephrol* 1978;49:11-22.
- St Clair SR, Hixon CJ, Ritchey ML. Enterocystoplasty and reflux nephropathy in the canine model. *J Urol* 1992;148(2Pt2):728-32. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36705-8.
- Hautmann RE, De Petriconi R, Gottfried H-W, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neo-bladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of follow-up. *J Urol* 1999;161(2):422-7. doi: 10.1016/s0022-5347(01)61909-8.
- Arai Y, Taki Y, Kawase N, Kakehi Y, Okada T, Okabe T, et al. Orthotopic ileal neo-bladder in male patients: functional outcome of 66 cases. *Int J Urol* 1999; 6(8):388-92. doi: 10.1046/j.1442-2042.1999.00084.x.
- Wood DP, Bianco FJ, Pontes JE, Heath MA, DaJusta D. Incidence and significance of positive urine cultures in patients with an orthotopic neo-bladder. *J Urol* 2003;169(6):2196-9. doi: 10.1097/01.ju.0000067909.98836.91.
- Inman BA, Lacombe L, Fradet Y. Bacteriologic profile of Studer orthotopic neo-bladders and the risk of urinary tract infection. *J Urol* 2004;171:14. doi:10.1016/s0022-5347(18)37312-9.
- Wullt B, Holst E, Steven K, Carstensen J, Pedersen J, Gustafsson E, et al. Microbial flora in ileal and colonic neo-bladders. *Eur Urol* 2004;45(2):233-9. doi: 10.1016/j.euro.2003.09.002.
- Pernet FP, Jonas U. Ileal conduit urinary diversion: early and late results of 132 cases in a 25-year period. *World J Urol* 1985;3:140-4. doi: 10.1007/BF00326980.
- Orr JD, Shand JEG, Watters DAK, Kirkland IS. Ileal conduit urinary diversion in children. An assessment of long-term results. *Br J Urol* 1981;53(5):424-7. doi:10.1111/j.1464-410x.1981.tb03222.x.
- Kristjánsson A, Wallin L, Månsson W. Renal function up to 16 years after

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- conduit (refluxing or anti-reflux anastomosis) or continent urinary diversion.
1. Glomerular filtration rate and patency of uretero-intestinal anastomosis. *Br J Urol* 1995;76(5):539-45. doi: 10.1111/j.1464-410x.1995.tb07775.x.
  19. Akerlund S, Delin K, Kock NG, Lycke G, Philipson BM, Volkmann R. Renal function and upper urinary tract configuration following urinary diversion to a continent ileal reservoir (Kock pouch): a prospective 5–11-year follow up after reservoir construction. *J Urol* 1989;142(4):964-8. doi: 10.1016/s0022-5347(17)38954-1.
  20. Studer UE, Danuser H, Möhrle K, Mills RD, Thalman GN. Results in the upper urinary tract in 220 patients with an ileal low pressure bladder substitute combined with an afferent tubular segment. *J Urol* 1999;161 (Suppl 4):A91.
  21. Bejany D, Suarez G, Penalver M, Politano V. Nontunneled ureterocolonic anastomosis: an alternate to the tunneled implantation. *J Urol* 1989;142(4):961-3 doi: 10.1016/s0022-5347(17)38953-x.
  22. Helal M, Pow-Sang J, Sanford E, Figueroa E, Lockhart J. Direct (nontunneled) ureterocolonic reimplantation in association with continent reservoirs. *J Urol* 1993;150(3):835-7. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35626-4.
  23. Paiss T, Gschwend J, Gottfried W, Hautmann RE. Die Signifikanz der Bakteriuria bei der Ileum-Neoblase. *Der Urologe* 1995;1:49.
  24. Akerlund S, Campanello M, Kaijser B, Jonsson O. Bacteriuria in patients with a continent ileal reservoir for urinary diversion does not regularly require antibiotic treatment. *Br J Urol* 1994;74(2):177-81. doi: 10.1111/j.1464-410x.1994.tb16582.x.
  25. Wullt B, Holst E, Colleen S, Månsson W. Microbial ecology of the lower urinary tract on patients with colonic neobladders. *J Urol* 235
  26. Gotoh M, Yoshikawa Y, Sahashi M, Ono Y, Ohshima S, Kinukawa T, et al. Urodynamic study of storage and evacuation of urine in patients with a ureteral Kock pouch. *J Urol* 1995;154(5):1850-3. doi:10.1016/S0022-5347(01)66798-3.
  27. McDougal WS Use of intestinal segments and urinary diversion. In Campbell's Urology, 7th edn [Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ, eds]. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998. P.3121-58.
  28. Stein JP, Freeman JA, Esrig D, Elmajian DA, Tarter TH, Skinner EC, et al Complications of the afferent antireflux valve mechanism in the Kock ileal reservoir. *J Urol* 1996;155(5):1579-84 doi.org/10.1016/S0022-5347 (01)66131-7.
  29. Studer UE, Ackerman D, Casanova GA, Zingg EJ. A newer form of bladder substitute based on historical perspectives. *Semin Urol* 1988;6(1):57-65.
  30. Shaaban AA, Gaballah MA, El-Daisty TA, Ghoneim MA. Urethral controlled bladder substitution: a comparison between the intussuscepted nipple valve and the technique of Le Duc as antireflux procedures. *J Urol* 1992;148(4):1156-61. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36847-7.
  31. Schwaibold H, Friedrich MG, Fernandez S, Conrad S, Huland H. Improvement of ureteroileal anastomosis in continent urinary diversion with modified Le Duc procedure. *J Urol* 1998;160(3 Pt 1):718-20. doi: 10.1097/00005392-199809010-00022.
  32. Kristjánsson A, Engellau L, Willner J, Månsson W. Reflux, stricture and glomerular filtration rate after two antireflux techniques in continent urinary reconstruction using the right colon. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31(5):425-9. doi: 10.3109/00365599709030635
  33. Turner-Warwick RT & Ashken MH. The functional results of partial, subtotal and total cystoplasty with special reference to ureterocaecocystoplasty, selective sphincterotomy and cystocystoplasty. *Br J Urol* 1967;39 3 12. doi: 10.1111 / j.1464-410x.1967.tb11774.x.
  34. Turner-Warwick RT, Ashken MH. The functional results of partial, subtotal and total cystoplasty with special reference to ureterocaecocystoplasty, selective sphincterotomy and cystocystoplasty. *Br J Urol* 1967;39(1):3-12. doi: 10.1016/S0022-5347(01)63172-0.
  35. Abol-Enein H, Ghoneim MA. A novel uretero-ileal reimplantation technique: the serous lined extramural tunnel. A preliminary report. *J Urol* 1994;151(5):1193-7. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35211-4.
  36. Abol-Enein H, Ghoneim MA. Ileal W-neobladder with a serous-lined extramural tunnel for orthotopic substitution: functional results in 215 patients. *J Urol* 1999;161:65 – статья не найдена
  37. Stein R, Fisch M, Beetz R, Matani Y, Doi Y, Hohenfellner K, et al. The T-pouch: an orthotopic ileal neobladder incorporating a serosal lined ileal antireflux technique. *J Urol* 1998;159(6): 1836-42 doi: 10.1016/s0022-5347(01)63170-7.
  38. Stein R, Fisch M, Beetz R et al. Urinary diversion in children and young adults using the Mainz Pouch I technique. *Br J Urol* 1997;79(3):354-61. doi:10.1046/j.1464-410X.1997.00008.x

**Сведения об авторах:**

Замулин Г.Ю. – врач-уролог, ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, [gzamulin@mail.ru](mailto:gzamulin@mail.ru)

Zamulin G.Yu. – urologist of State budget institution of Public Health «Regional Clinical Hospital N2» Ministry of Health of Krasnodar Region, Krasnodar, [gzamulin@mail.ru](mailto:gzamulin@mail.ru)

Дурлештер В.М. – д.м.н., хирург, профессор кафедры хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет», [durleshter59@mail.ru](mailto:durleshter59@mail.ru), AuthorID 316025

Durleshter V.M. – Dr. Sci., professor of Department of Surgery of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University», Russian Federation, [durleshter59@mail.ru](mailto:durleshter59@mail.ru)

Пенжоян А.Г. – к.м.н., уролог, ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, [penjoyan@yandex.ru](mailto:penjoyan@yandex.ru), AuthorID 1044535

Penzhoyan A.G. – PhD, urologist of State budget institution of Public Health «Regional Clinical Hospital N2» Ministry of Health of Krasnodar Region, Krasnodar, [penjoyan@yandex.ru](mailto:penjoyan@yandex.ru)

**Вклад авторов:**

Замулин Г.Ю. – анализ литературы, частичное написание рукописи, 40%  
Дурлештер В.М. – написание разделов рукописи, 30%  
Пенжоян А.Г. – подбор и анализ литературы, 30%

**Authors' contributions:**

Zamulin G.Yu. – analysis of the literature, partial writing of the article, 40%  
Durleshter V.M. – writing part of this article, 30%  
Penzhoyan A.G. – scan and literature analysis, 30%

**Конфликт интересов:** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 01.02.20  
**Received:** 01.02.20

**Принята к публикации:** 02.04.20  
**Accepted for publication:** 02.04.20

# Литокинетическая терапия пациентов с мочекаменной болезнью

**В.А. Круглов, Ф.Р. Асфандияров, С.В. Выборнов, К.С. Сеидов, Е.С. Калашников, В.В. Ляшенко**  
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 414000,  
г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

**Ответственный за контакт с редакцией:** Асфандияров Фаик Растямович, [drfa@rambler.ru](mailto:drfa@rambler.ru)

**Введение.** Огромная антропогенная нагрузка, которую несет современное человечество в результате прогрессивно ухудшающейся экологической обстановки, изменившегося характера и качества питания, увеличения неблагоприятных социальных факторов, обуславливает устойчивую тенденцию к росту заболеваемости мочекаменной болезнью (МКБ) во всех странах мира, в том числе в России. Конечный результат лечения пациента в немалой степени определяется сопутствующей медикаментозной терапией и вторичной профилактикой. В этом комплексе медикаментозного сопровождения больных с МКБ важное место занимает литокинетическая (камнеизгоняющая) терапия.

**Целью** данного исследования было изучение эффективности и безопасности клинического применения комплекса терпенов Ренотинекс® при проведении литокинетической терапии у больных с МКБ.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 142 пациента, находившихся на лечении в урологической клинике ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» на базе ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» в течение 2019 г. Группа пациентов состояла из 65 мужчин и 77 женщин. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две равные группы, сопоставимые по основным клинико-диагностическим критериям. Пациенты I (основной) группы получали стандартную литокинетическую терапию и фитокомплекс Ренотинекс® по 2 капсулы (600 мг) 3 раза в день с момента установления диагноза и до окончания стационарного лечения. Пациентам II (контрольной) группы Ренотинекс® не назначался.

**Результаты.** У пациентов I группы почечные колики регистрировались в 38% наблюдений, среди пациентов контрольной группы почечные колики возникали в 91% случаев и, как правило, носили рецидивирующий характер и хуже купировались. У пациентов получавших Ренотинекс®, самостоятельное отхождение конкрементов отмечено в 76,4% случаев, в контрольной группе подобный эффект констатирован лишь в 34,6% наблюдений. Наиболее оптимальный результат – полное освобождение мочевых путей от конкрементов – достигнут в 76,4% случаев в первой группе и в 25,3% – в контрольной.

**Выводы.** Проведенное исследование демонстрирует высокую эффективность применения продукта Ренотинекс® для целей литокинетической терапии в случае первичных или резидуальных камней почек и мочеточников независимо от их химического состава.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, литокинетическая терапия, фитотерапия, терпены, Ренотинекс®.

**Для цитирования:** Круглов В.А., Асфандияров Ф.Р., Выборнов С.В., Сеидов К.С., Калашников Е.С., Ляшенко В.В. Литокинетическая терапия пациентов с мочекаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):105-111

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-105-111

## Lithokinetic therapy of patients with urolithiasis

**V.A. Kruglov, F.R. Asfandiyarov, S.V. Vybornov, K.S. Seidov, E.S. Kalashnikov, V.V. Lyashenko**

FSBEI HE «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Health of Russia; , 121, Bakinskaya st., Astrakhan, 414000, Russia

**Contacts:** Asfandiyarov Faik Rastyamovich, [drfa@rambler.ru](mailto:drfa@rambler.ru)

**Introduction.** The modern mankind carries a huge anthropogenic burden resulted by progressively worsening environmental situation, changed nutrition habits and quality of food, an increase in adverse social factors, that leads to a strong upward trend in the incidence of urolithiasis all over the world, including Russia. These patients' treatment outcomes are to a large extent determined by a concomitant drug therapy and secondary prophylaxis. In this medical care combination for patients with urolithiasis lithokinetic therapy occupies an important place.

**The aim** of this study was to investigate the efficacy and safety of the Renotinex® terpenes clinical use during lithokinetic therapy in patients with urolithiasis.

**Materials and methods.** The study included 142 patients undergoing treatment at the State budgetary institution of health care of the Astrakhan region Aleksandro – Mariinsky regional clinical hospital of Astrakhan State Medical University in 2019. The patient group consisted of 65 men and 77 women. Patients included in the study were divided into two equal groups according to the main clinical and diagnostic criteria. Patients from the group I (main group) received the standard lithokinetic therapy and 2 capsules (600 mg) of Renotinex® 3 times a day from the moment of diagnosis to the end of hospital treatment. For patients from the group II (control group) there was no Renotinex® prescribed.

**Results.** In patients from the group I renal colic was recorded in 38% of cases, among patients from the control group, renal colic occurred in 91% of cases and was usually recurrent and more challenging to manage. In patients receiving Renotinex® spontaneously passing urinary stone was noted in 76.4% of cases; in the control group, only 34.6% of cases were found to have a similar effect. A complete elimination of the urinary tract stones, as the most optimal result, was achieved in 76.4% of cases in the first group and in 25.3% cases in the control group.

**Conclusions.** This study demonstrates the high efficacy of the Renotinex® use for lithokinetic therapy in case of primary or residual kidney and ureter stones, regardless of their chemical composition.

**Key words:** urolithiasis, lithokinetic therapy, phytotherapy, terpenes, Renotinex®.

**For citation:** Kruglov V.A., Asfandiyarov F.R., Vybornov S.V., Seidov K.S., Kalashnikov E.S., Lyashenko V.V. Lithokinetic therapy of patients with urolithiasis. Experimental and Clinical Urology 2020;(2):105-111

**М**очекаменная болезнь (МКБ) – широко распространенное заболевание, отражающее нарушение обмена веществ, финальным проявлением которого является образование конкрементов в органах мочевой системы. Огромная антропогенная нагрузка, которую несет современное человечество в результате прогрессивно ухудшающейся экологической обстановки, изменившегося характера и качества питания, увеличения неблагоприятных социальных факторов, обуславливает устойчивую тенденцию к росту заболеваемости во всех странах мира, в том числе в России [1-8].

Патогенез МКБ весьма сложен и включает ряд универсальных механизмов, в равной степени реализующихся при развитии таких актуальных заболеваний, как сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение и артериальная гипертензия. Картину социальной значимости уролитиаза дополняют статистические данные, согласно которым наиболее подвержены заболеванию люди трудоспособного возраста в диапазоне от 20 до 45 лет [1,9-12].

Начало XXI века ознаменовалось радикальными изменениями в лечении МКБ на фоне повсеместного внедрения в урологическую практику высокоинформативных методов диагностики и малотравматичных, щадящих методик удаления конкрементов. Однако хирургические успехи не снизили актуальности и социальной значимости этого заболевания [7]. В настоящее время пациенты с МКБ составляют до 40% всего контингента урологических стационаров [13].

Современный комплексный подход к лечению МКБ характеризуется многообразием хирургических техник и вариантов медикаментозного воздействия, которые, как правило, используются совместно в различных сочетаниях.

Трансуретральная уретеро- и нефролитотрипсия, перкутанная литотрипсия и дистанционная литотрипсия (ДЛТ) составляют основу хирургии МКБ. Однако ни один из вышеназванных методов не позволяет во всех случаях добиваться одномоментного полного устранения конкремента и его фрагментов из мочевой системы [13,14]. В тех случаях, когда так называемый эффект «полного освобождения от камней» («stone free rate») все же достигается, следует понимать, что это ни в коей мере не решает проблемы МКБ как системного заболевания. Хорошо известно, что в ближайшее десятилетие после оперативного вмешательства (спонтанного отхождения конкремента) риск повторного камнеобразования достигает 30-40%, сохраняясь на уровне 5-15% в течение всей последующей жизни [15].

Таким образом, с учетом проблемы резидуальных камней и риска рецидивирования, конечный результат лечения пациента в немалой степени определяется сопутствующей медикаментозной терапией и вторичной профилактикой.

В этом комплексе медикаментозного сопровождения больных с МКБ важное место занимает литокINETическая (камнеизгоняющая) терапия. Это один из наиболее старых способов лечения мочекаменной болезни, представляющий в настоящее время современную методику с развитой системой показаний и противопоказаний.

ЛитокINETическая терапия может иметь как самостоятельное значение при выявлении исходно небольших конкрементов почки и мочеточника, так и включаться в комплекс мероприятий по борьбе с резидуальными конкрементами после различных хирургических пособий.

ЛитокINETическая терапия, включающая спазмолитики, анальгетики, мочегонные средства и физиотерапевтические воздействия, в урологии традиционно и с немалым успехом дополняется использованием растительных препаратов. Именно это направление фитотерапии востребовано в урологии в наибольшей степени [2,16-20].

Исторически в первую очередь был подмечен положительный эффект эфирных масел, применение которых способствовало самостоятельному отхождению конкрементов. Эфирные масла представляют собой легко испаряющиеся жидкости с характерным запахом, состоящие из органических веществ растительного происхождения. Количество компонентов, входящих в состав эфирных масел, может достигать одной тысячи, что делает весьма затруднительным детальное описание их качественного и количественного состава.

И хотя препараты на основе непосредственно эфирных масел используются по настоящее время, важным шагом вперед стали идентификация и выделение из сложной смеси органически соединений определенных химических субстанций, с которыми непосредственно связаны востребованные эффекты.

Этими веществами оказались терпены (от латинского *Oleum Terebinthinae* – скипидар). Именно терпены демонстрируют яркий литокINETический потенциал, складывающийся как совокупность спазмолитического и диуретического эффектов и стимулирующего воздействия на почечную гемодинамику. Кроме этого, некоторые терпены обладают противовоспалительным и умеренным антибактериальным действием, что дополнительно повышает ценность этих веществ для урологической практики [21].

Основу терпенов составляет непредельный углеводород диенового ряда, имеющий брутто-формулу  $C_5H_8$  (2-метилбута-1,3-диен) и известный как изопрен. Соединяясь строго определенным образом, молекулы изопрена формируют огромный спектр соединений, свойства которых прямо зависят от количества объединенных молекул, то есть от степени полимеризации. В зависимости от числа изопреновых фрагментов выделяют монотерпены, сесквитерпены, дитерпены (2, 3, 4 изопреновых фрагмента, соответственно) и т.д. Высокополимеризованные соеди-

нения изопрена носят название политерпенов и известны как гуттаперча и природный каучук [22,23].

Терпены эфирных масел имеют небольшую степень полимеризации и, соответственно, небольшую массу, что обуславливает их характерные физические свойства – высокую летучесть и специфический аромат. С увеличением степени полимеризации растет масса молекулы и параллельно снижается летучесть, изменяется агрегатное состояние и характер запаха химического вещества.

В окружающей природе помимо собственно терпенов в еще большем количестве представлены их разнообразные кислородсодержащие производные, известные как терпеноиды. Группа терпеноидов выделена в первую очередь по фитохимическому признаку, так как с точки зрения органической химии эти соединения принадлежат к классам кетонов, альдегидов, одно- и многоатомных спиртов, простых и сложных эфиров, карбоновых кислот. В настоящее время известно более 10000 терпеноидов, крайне разнообразных по своим физическим, химическим, фармакологическим свойствам [21-23].

Успехи органической химии и фармацевтической промышленности позволили создавать лекарственные препараты, содержащие только выделенные и очищенные терпены и терпеноиды, а не весь огромный набор соединений растительных веществ, точный состав и соотношения которых до конца не известны.

Растительные препараты, имеющие строго определенный и постоянный состав очевидно предпочтительнее, так как сочетают предсказуемую фармакодинамику и метаболизм, свойственные синтетическим лекарственным средствам, с широтой терапевтического эффекта и высоким уровнем безопасности, характерными для фитопрепаратов [21].

В настоящее время заслуживает внимания новый фитокомплекс на основе терпенов – **Ренотинекс®** (производитель ООО «Полярис», дистрибьютор АО «Мединторг»), отличающийся от аналогов в том числе значительной экономической привлекательностью.

Ренотинекс® выпускается в виде капсул с кишечнорастворимым покрытием по 300 мг (табл. 1).

**Таблица 1. Качественный и количественный состав капсулы Ренотинекс®**

**Table 1. Qualitative and quantitative composition of Renotinex® capsules**

Пинен [смесь изомеров α+β], C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> Pinene [mixture of α + β isomers], C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	15,45 мг (mg)
Камфен, C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> Camphen, C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	7,50 мг (mg)
Цинеол, C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O Cineol, C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O	1,51 мг (mg)
Фенхол, C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O Fenchol, C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O	2,01 мг (mg)
Борнеол, C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O Borneol, C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	4,97 мг (mg)
Анетол, C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O Anethol, C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O	2,01 мг (mg)
Витамин Е Vitamin E	1,67 мг (mg)

Пинен и камфен являются монотерпенами с циклической структурой, а цинеол, фенхол, борнеол и анетол входят в группу терпеноидов, с химической точки зрения относясь к классам кетонов, спиртов и арома-

тических эфиров. В состав Ренотинекс® дополнительно включен масляный раствор витамина Е, основной механизм действия которого ассоциируется со стабилизацией белково-липидных связей клеточных мембран, что обуславливает протективный эффект в отношении свободных радикалов.

Целью данного исследования было изучение эффективности и безопасности клинического применения комплекса терпенов Ренотинекс® при проведении литокинетической терапии у больных с МКБ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 142 пациента, находившихся на лечении в урологической клинике ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» на базе ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» в течение 2019 г.

У 38 пациентов исходно диагностировались конкременты небольших размеров (до 5 мм), и существовал комплекс условий, позволяющих проводить литокинетическую терапию. У 104 пациентов резидуальные камни почек и мочеточников размером не более 5 мм были выявлены после выполнения различных вариантов литотрипсии (рис. 1).

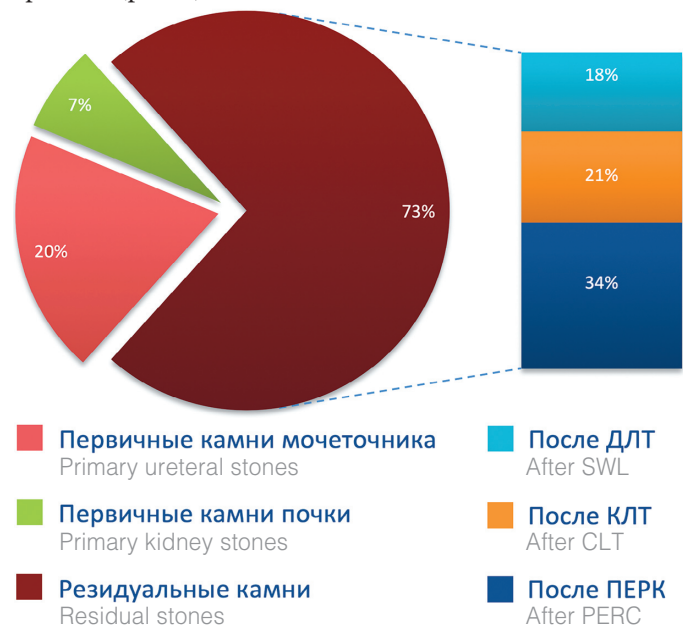


Рис. 1. Варианты мочекаменной болезни у пациентов, включенных в исследование  
Fig. 1. Options for urolithiasis in patients included in the study

Группа пациентов состояла из 65 мужчин (средний возраст 41,7 ± 15,6 года) и 77 женщин (средний возраст 40,8 ± 16,4 года).

Диагностика и выработка тактики лечения основывались на комплексном обследовании, выполнявшемся пациентам при поступлении в стационар. Помимо выяснения жалоб больных, сбора анамнеза и оценки объективного статуса, выполнялись ультразвуковое исследование мочевого пузыря, компьютерная

томография (КТ), обзорная и экскреторная урография (при отсутствии противопоказаний). Лабораторный блок исследований включал общий анализ крови (ОАК) и мочи (ОАМ), основные биохимические показатели крови (мочевина, креатинин, электролиты), а также бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Также лабораторно верифицировался химический состав удаленных или самостоятельно отошедших конкрементов и их фрагментов.

С целью объективизации выраженности болевых ощущений использовалась 10-балльная числовая рейтинговая шкала для боли (Numeric rating Scale for pain, NRS).

Пациенты, у которых выявлялись первичные или резидуальные конкременты, размеры и локализация которых делали проведение литокинетической терапии заведомо бесперспективным, в исследование не включались. Также в качестве критериев исключения рассматривались: анурия, гнойные поражения почек, беременность и лактация.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две равные группы, сопоставимые по основным клинико-диагностическим критериям. Пациенты I (основной) группы получали стандартную литокинетическую терапию и фитоконкомплекс Ренотинекс® по 2 капсулы (600 мг) 3 раза в день с момента установления диагноза и до окончания стационарного лечения. Пациентам II (контрольной) группы Ренотинекс® не назначался.

В динамике оценивались результаты комплексного лечения пациентов обеих групп по следующим критериям:

- субъективная оценка общего состояния пациента и выраженности болевых ощущений при изгнании камней, частота развития почечных колик;
- сроки и полнота самостоятельного отхождения конкрементов;
- результаты ультразвукового, рентгенологического и КТ контроля состояния мочевых путей;
- характер изменений в анализах крови и мочи (лейкоцитоз, степень лейкоцитурии, pH мочи, содержание минеральных веществ) и степень бактериурии при микробиологическом исследовании мочи;
- число сеансов ДЛТ и количества импульсов в каждом из сеансов дробления.

Статистическая обработка полученных данных проводилась по методу Стьюдента, различия в показателях считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота почечных колик и степень выраженности болевого синдрома в процессе литокинетической терапии оценивались во время ежедневных обходов при помощи рейтинговой шкалы для боли (от 0 до 10 баллов).

У пациентов I группы почечные колики регистрировались в 38% наблюдений. При этом развившийся болевой

приступ достаточно легко купировался дополнительным назначением спазмолитиков и анальгетиков и редко возникал повторно. Среди пациентов контрольной группы почечные колики возникали в 91% случаев и, как правило, носили рецидивирующий характер и хуже купировались. Интенсивность болевых ощущений пациенты первой группы оценивали в среднем в  $4,88 \pm 2,1$  баллов, в контрольной группе эта величина достигала  $7,80 \pm 2,2$  баллов.

Таким образом, применение Ренотинекс® объективно снижало фармакологическую нагрузку на пациентов за счет сокращения использования спазмолитических и анальгетических препаратов. Пациенты, получавшие фитоконкомплекс, отмечали лучшее субъективное самочувствие в процессе лечения и хорошую его переносимость.

У пациентов, получавших Ренотинекс®, самостоятельное отхождение конкрементов отмечено в 76,4% случаев, в контрольной группе подобный эффект констатирован лишь в 34,6% наблюдений. Особо необходимо отметить результат применения фитоконкомплекса у пациентов с камнями и «каменными дорожками» нижней трети мочеточника. Частота самостоятельного отхождения конкрементов в этом случае достигала 88,7%, в то время как стандартная литокинетическая терапия оказывалась эффективной лишь в 48,6% случаев.

Применение Ренотинекс® оказывало положительное влияние не только на частоту, но и на сроки самостоятельного отхождения конкрементов – они были на 51,2% меньше в основной группе.

Наиболее оптимальный результат – полное освобождение мочевых путей от конкрементов – достигнут в 76,4% случаев в первой группе и в 25,3% – в контрольной (рис. 2).

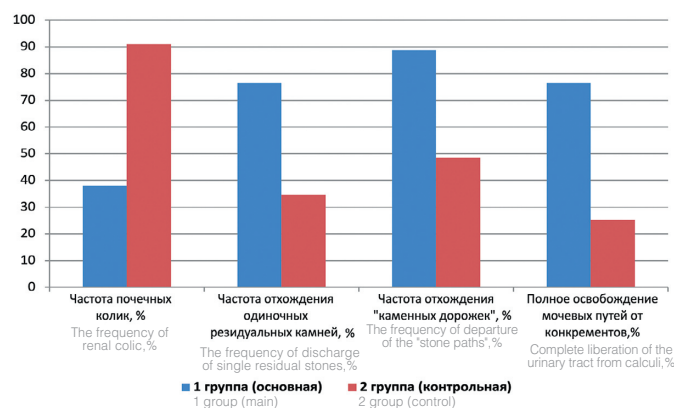


Рис. 2. Результаты применения фитоконкомплекса Ренотинекс®. Спазмолитический и литокинетический эффекты  
Fig. 2. The results of the use of the Renotinex® phytocomplex. Antispasmodic and lithokinetic effects

Эффективность дистанционной литотрипсии (ДЛТ) в обеих группах оценивали по количеству пособий ДЛТ и числу импульсов в каждом из сеансов дробления.

Для дезинтеграции камня у пациентов, которым назначался Ренотинекс®, требовалось суммарно  $1970 \pm 140$  импульсов, на фоне стандартной терапии эта величина составляла  $2580 \pm 214$ , причем разница имела статистически достоверный характер.

Риск развития острого пиелонефрита на фоне литокинетической терапии обусловлен сохраняющейся частичной обструкцией мочевых путей, а в случае предшествовавших оперативных пособий, направленных на фрагментацию конкремента, также и выходом микроорганизмов из внутренних слоев разрушенного конкремента в просвет мочевыводящих путей. Мы оценивали влияние фитокомплекса на степень лейкоцитурии и бактериурии. При исходном обследовании лейкоцитурия в ОАМ была выявлена у 81,8% пациентов, бактериурия в диагностически значимом титре ( $10^5$  КОЕ/мл для кишечной палочки) – у 49,3 % пациентов – все они получали антибактериальную терапию в соответствии с результатами бактериологического исследования мочи. При лабораторном обследовании в динамике не было выявлено существенного влияния комплекса Ренотинекс® на результаты посева мочи и на уровень азотистых шлаков в биохимическом анализе крови. Вместе с тем отмечены достоверные ( $p < 0,05$ ) изменения в общем анализе мочи, выражавшиеся в уменьшении степени лейкоцитурии и возросшей экскреции минеральных солей. Другой эффект, ассоциированный с приемом фитокомплекса, заключался в увеличении диуреза у пациентов I группы на 38,7% по сравнению с пациентами контрольной группы и параллельном снижении удельного веса мочи при неизменных значениях pH. У пациентов контрольной группы эти показатели не претерпевали значимых изменений в процессе лечения (табл. 2).

Каких-либо нежелательных эффектов, напрямую связанных с применением фитокомплекса Ренотинекс®, отмечено не было.

Таким образом, проведенное исследование позволяет придти к следующему заключению:

- включение Ренотинекс® в комплексную литокинетическую терапию положительно сказывается на субъективном состоянии пациентов за счет уменьшения частоты и выраженности болевого синдрома;

- использование Ренотинекс® позволяет в большинстве случаев добиться быстрого и полного освобождения мочевых путей от мелких конкрементов;

- использование Ренотинекс® способствует увеличению диуреза, снижению удельного веса мочи и стимуляции выведения минеральных солей. При этом важным моментом терапевтического эффекта является отсутствие влияния фитокомплекса на электролитный баланс крови и pH мочи;

- Ренотинекс® также проявляет противовоспалительный эффект, что в сочетании с антибактериальной терапией благоприятно сказывается на течении осложняющих МКБ воспалительных процессов;

- Ренотинекс® хорошо переносится пациентами и не вызывает побочных эффектов.

## ВЫВОДЫ

Проведенное исследование демонстрирует высокую эффективность применения отечественного продукта Ренотинекс® для целей литокинетической терапии в случае первичных или резидуальных камней почек и мочеточников независимо от их химического состава. Применение данного фитокомплекса особенно оправдано при формировании «каменных дорожек» после ДЛТ, так как более быстрое и полное отхождение фрагментов конкрементов в этом случае сопровождается лишь умеренно выраженными болевыми ощущениями.

Ренотинекс® обладает также диуретическими, спазмолитическими, противовоспалительными и антибактериальными свойствами и в составе комплексной терапии эффективно способствует устранению инфекционно-воспалительных осложнений мочекаменной болезни.

Комплекс терпенов Ренотинекс® отличается хорошей переносимостью и не имеет побочных эффектов. ■

**Таблица 2. Динамика некоторых лабораторных показателей в процессе лечения**

**Table 2. The dynamics of some laboratory parameters in the treatment process**

	Исходные показатели по выборке пациентов на момент включения в исследование Baseline patient sampling at time of enrollment	Результаты контрольного обследования через 2 недели от начала терапии The results of the control examination after 2 weeks from the start of therapy	
		I группа (основная) I group (main)	II группа (контрольная) II group (control)
<b>ОАМ OAM</b>			
Лейкоцитурия, % Leukocyturia, %	81,8	27,9	37,2
pH мочи Urine pH	5,8±1,1	5,6±1,8	5,5±1,9
Удельный вес мочи Urine specific gravity	1016,4±2,9	1011,13±2,1	1015,8±3,1
<b>Биохимические показатели мочи Biochemical indicators of urine</b>			
Экскреция фосфатов, ммоль/л Phosphate Excretion, mmol / L	11,18 ± 4,65	15,19 ± 3,77	11,09 ± 4,74
Экскреция уратов, ммоль/л Urinary excretion mmol / L	1,39 ± 0,51	2,66 ± 0,79	1,45±0,6
Экскреция оксалатов, ммоль/л Oxalate Excretion, mmol / L	1,88 ± 1,1	2,4±1,2	1,97±1,0
<b>Бактериологическое исследование мочи Bacteriological urinalysis</b>			
Бактериурия в диагностически значимом титре ( $10^5$ КОЕ/мл), % Bacteriuria in a diagnostically significant titer ( $10^5$ CFU / ml), %	49,3	10,5	10,8
<b>Биохимические показатели крови Biochemical blood counts</b>			
Мочевина крови (ммоль/л) Blood Urea (mmol / L)	7,1±2,4	6,8±2,3	6,9±2,1
Креатинин крови (мкмоль/л) Blood creatinine (µmol / L)	88±7,6	83±8,0	82±7,8

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Черепанова Е.В., Дзеранов Н.К. Метафлаксис мочекаменной болезни в амбулаторных условиях. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;3:33-39. [Cherepanova E.V., Dzeranov N.K. Metaphylaxis of urolithiasis on an outpatient basis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya=Experimental and clinical urology* 2013;3:33-39. (In Russian)]
- Гайбуллаев А.А., Кариев С.С., Турсунوف Б.Ш. Применение комбинированных растительных мочегонных препаратов при уролитиазе. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;4:76-81. [Gaybullaev A.A., Kariev S.S., Tursunov B.Sh. The use of combined herbal diuretics for urolithiasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2013;4:76-81. (In Russian)]
- Константинова О.В., Яненко Э.К., Шадеркина В.А. Метафлаксис мочекаменных камней. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;3:116-118. [Konstantinova O.V., Yanenko E.K., Shaderkina V.A. Metaphylaxis of uric acid kidney stones. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya=Experimental and clinical urology* 2016;3:116-118. (In Russian.)]
- Beltrami P, Ruggera L, Guttilla A, Iannetti A, Zattoni F, Gigli F, et al. Endourological treatment of renal matrix stones. *Urol Int*, 2014;93(4):394-8.
5. Sánchez-Martín FM, Millán Rodríguez F, Esquena Fernández S, Segarra Tomás J, Rousaud Barón F, Martínez-Rodríguez R, et al. Incidence and prevalence of published studies about urolithiasis in Spain. A review. *Actas Urol Esp* 2007;31(5):511-20. DOI: 10.1016/S0210-4806(07)73675-6
- Yasui T, Ando R, Okada A, Tozawa K, Iguchi M, Kohri K. Epidemiology of urolithiasis for improving clinical practice. *Hinyokika Kyo* 2012;58(12):697-701.
- Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В., Епишов В.А., Калинин Д.Н. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;3:19-24. [Yanenko E.K., Merinov D.S., Konstantinova O.V., Epishov V.A., Kalinichenko D.N. Current trends in epidemiology, diagnosis and treatment of urolithiasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya=Experimental and clinical urology* 2012;3:19-24. (In Russian)]
- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;2:4-12. [Kaprin A.D., Apolin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analysis of the nephrological morbidity and mortality in the Russian Federation for 2003-2013. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya=Experimental and clinical urology* 2015;2:4-12. (In Russian)]
- Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol* 2013;2(20):208-213. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x.
- Константинова О.В., Шадеркина В.А. Опыт медикаментозного лечения пациентов с мочекаменной формой мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;1:78-80. [Konstantinova O.V., Shaderkina V.A. The experience of drug treatment of patients with urate form of urolithiasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya=Experimental and clinical urology* 2015;1:78-80. (In Russian)]
- Сивков А.В., Черепанова Е.В., Шадеркина В.А. Применение фитопрепаратов на основе терпенов при мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;1:69-72. [Sivkov A.V., Cherepanova Ye.V., Shaderkina V.A. The use of phytopreparations based on terpenes in urolithiasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya=Experimental and clinical urology* 2011;1:69-72. (In Russian)]
- Авдошин В.П., Андрухин М.И., Исрафилов М.Н. Комплексное лечение и метафлаксис уратного и смешанного уролитиаза: метод. пособие для врачей. – М.: Спецкнига, 2013. [Avdoshin V.P., Andrukhin M.I., Israfilov M.N. Complex treatment and metaphylaxis of urate and mixed urolithiasis: method. manual for doctors. Moscow: Spetskniga; 2013. (In Russian)]
- Шестаев А.Ю., Протошак В.В., Паронников М.В., Киселев А.О. Комбинированный (цитратный и растительный) препарат урикар в дистанционной литотрипсии и метафлаксисе мочекаменной болезни. *Урологические ведомости* 2018;8(1):19-25. DOI: 10.17816/uroved8119-25. [Shestayev A.YU., Protoshchak V.V., Paronnikov M.V., Kiselev A.O. The combined (citrate and herbal) drug uricar in remote lithotripsy and metaphylaxis of urolithiasis. *Urologicheskiye vedomosti=Urological statements* 2018;8(1):19-25. DOI: 10.17816/uroved8119-25. (In Russian)]
- Мартов А.Г., Гордиенко А.Ю., Москаленко С.А., Пенюкова И.В. Дистанционная и контактная уретеролитотрипсия в лечении крупных камней верхней трети мочеточника. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;2:82-85. [Martov A.G., Gordiyenko A.YU., Moskalenko S.A., Penyukova I.V. Remote and contact ureterolithotripsy in the treatment of large stones of the upper third of the ureter. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya=Experimental and clinical urology* 2013;2:82-85. (In Russian)]
- Вошула В.И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. Минск: ВЭВЭР, 2006. [Voshchula V.I. Urolithiasis: etiotropic and pathogenetic treatment, prevention. Minsk: VEVER, 2006. (In Russian)]
- Блюмберг Б.И., Основин Р.Н., Фомкин Р.Н. Фитотерапия уратного нефролитиаза. *Клиническая нефрология* 2013;1:71-72. [Blyumberg B.I., Osnovin R.N., Fomkin R.N. Herbal medicine of urate nephrolithiasis. *Klinicheskaya nefrologiya=Clinical nephrology* 2013;1:71-72. (In Russian)]
- Дзеранов Н.К., Константинова О.В., Москаленко С.А., Бешлиев Д.А., Бутин П.С., Дрозжева В.В., Конькова Т.А. Роль фитотерапии в до- и послеоперационном периоде у пациентов с мочекаменной болезнью. *Урология* 2005;2:18-20. [Dzeranov N.K., Konstantinova O.V., Moskalenko S.A., Beshliyev D.A., Butin P.S., Drozheva V.V., Kon'kova T.A. The role of herbal medicine in the pre- and postoperative period in patients with urolithiasis. *Urologiya=Urology* 2005;2:18-20. (In Russian)]
- Сивков А.В., Дзеранов Н.К., Черепанова Е.В., Голованов С.А., Шадеркина В.А. Результаты применения препарата Роватинекс у больных, страдающих уролитиазом. *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;4:38-45. [Sivkov A.V., Dzeranov N.K., Cherepanova Ye.V., Konstantinova O.V., Golovanov S.A., Shaderkina V.A. The results of the use of the drug Rovatinex in patients suffering from urolithiasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya=Experimental and clinical urology* 2011;4:38-45. (In Russian)]
- Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology 2015. Available from: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis\\_LR\\_full.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf)
- Анафин Т.Г., Досхожаев Б.К., Шалекинов С.Б. Опыт применения препарата урикар в комплексном лечении хронического пиелонефрита. *Вестник казахского национального медицинского университета* 2016;3:61-67. [Anafin T.G., Doskhozhaev B.K., Shalekenov S.B. The experience of using the drug uricar in the complex treatment of chronic pyelonephritis. *Vestnik kazakhskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta=Bulletin of the Kazakh national medical university* 2016;3:61-67. (In Russian)]
- Шадеркина В.А., Шадеркин И.А. Терпены и их применение в клинической практике. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;1:77-80. [Shaderkina V.A., Shaderkin I.A. Terpenes and their use in clinical practice. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya=Experimental and clinical urology* 2019;1:77-80. (In Russian)]
- Племенков В.В. Химия изопреноидов. *Химия растительного сырья* 2006;3:55-72. [Plemenkov V.V. Chemistry of plant raw materials. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya=Chemistry of plant raw materials* 2006;3:55-72. (In Russian)]
- Пономарев Д.А., Федоров Э.И. Основы химии терпенов: учебное пособие. Сыктывкар: СЛИ, 2014. 56 с. [Ponomarev D.A., Fedorov E.I. The basics of terpene chemistry: a tutorial. Syktyvkar: SLI, 2014. — 56. (In Russian)].

## Сведения об авторах:

Круглов В.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, [astradoc@rambler.ru](mailto:astradoc@rambler.ru), AuthorID 854456  
 Kruglov V.A. – PhD, associate professor of urology department of Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, [astradoc@rambler.ru](mailto:astradoc@rambler.ru), ORCID 0000-0001-7570-6428  
 Асфандияров Ф.Р. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный уролог МЗ Астраханской области, [drfa@rambler.ru](mailto:drfa@rambler.ru), AuthorID 744044  
 Asfandiyarov F.R. – Dr.Sc., associate professor, head of the department of urology of Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Freelance Urologist, Ministry of Health of the Astrakhan Region, [drfa@rambler.ru](mailto:drfa@rambler.ru), ORCID 0000-0003-4324-4139  
 Выборнов С.В. – к.м.н., ассистент кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, [andro\\_vibor@bk.ru](mailto:andro_vibor@bk.ru), AuthorID 536079  
 Vybornov S.V. – PhD, assistant of urology department of Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, [andro\\_vibor@bk.ru](mailto:andro_vibor@bk.ru)  
 Сеидов К.С. – к.м.н., доцент кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, [kaflanseidov@yandex.ru](mailto:kaflanseidov@yandex.ru), AuthorID 955918  
 Seidov K.S. – PhD, associate professor of urology department of Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, [kaflanseidov@yandex.ru](mailto:kaflanseidov@yandex.ru)  
 Калашников Е.С. – главный врач ГБУЗ АО «Александр-Маршинская областная клиническая больница» Минздрава России, [guzamokb@gmail.com](mailto:guzamokb@gmail.com)  
 Kalashnikov E.S. – Head physician of the State Budgetary Healthcare Institution «Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital», Ministry of Health of the Russian Federation, [guzamokb@gmail.com](mailto:guzamokb@gmail.com)  
 Ляшенко В.В. – заведующий урологическим отделением ГБУЗ АО «Александр-Маршинская областная клиническая больница» Минздрава России, [guzamokb@gmail.com](mailto:guzamokb@gmail.com)  
 Lyashenko V.V. – Head of the Urology Department of the State Budgetary Healthcare Institution «Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital», Ministry of Health of the Russian Federation, [guzamokb@gmail.com](mailto:guzamokb@gmail.com)

## Вклад авторов:

Круглов В.А. – дизайн исследования, 20%  
 Асфандияров Ф.Р. – анализ релевантных научных публикаций по теме, 20%  
 Выборнов С.В. – подведение итогов исследования, 20%  
 Сеидов К.С. – написание текста статьи, 20%  
 Калашников Е.С. – получение и анализ статистических данных, 10%  
 Ляшенко В.В. – сбор и анализ данных, 10%

## Authors' contributions:

Kruglov V.A. – developing the research design, 20%  
 Asfandiyarov F.R. – analysis of relevant literature, 20%  
 Vybornov S.V. – research summary, 20%  
 Seidov K.S. – article writing, 20%  
 Kalashnikov E.S. – obtaining and analyzing statistical data, 10%  
 Lyashenko V.V. – data collection and analysis, 10%

## Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

## Статья поступила: 04.04.20

Received: 04.04.20

## Принята к публикации: 4.05.20

Accepted for publication: 4.05.20



# ренотинекс®

renotinex.ru

Спазмолитический, диуретический  
и противовоспалительный эффект

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ТЕРПЕНОВ

Монотерпен	Спазмолитическое	Диуретическое	Противовоспалительное и/или антибактериальное	Усиление тканевого кровотока
Анетол		✓	✓	✓
Борнеол	✓		✓	✓
Камфен	✓		✓	✓
Пинен (α+β)		✓	✓	
Фенхон			✓	
Цинеол	✓		✓	

Витамин Е (альфа-токоферола ацетат) – обеспечивает стабильность белково-липидных связей в мембранах клеток почек и эритроцитов, способствуя защите организма от вредного воздействия свободных радикалов.

Терпены природного происхождения, входящие в состав Ренотинекс®, оказывают три основных фармакологических действия: спазмолитическое, диуретическое и противовоспалительное<sup>1</sup>.

Ренотинекс® улучшает пассаж мочи, уменьшает воспаление и спазм гладкой мускулатуры, тем самым, способствуя выведению песка и мелких конкрементов.

**Ренотинекс® выводит песок и мелкие конкременты при мочекаменной болезни за счёт спазмолитического, диуретического и противовоспалительного действия натуральных терпенов<sup>2</sup>**

Режим дозирования:  
2 капсулы 3 раза в сутки

Официальный дистрибьютор: АО «Мединторг»  
+7 (495) 921-25-15 | [www.medintorg.ru](http://www.medintorg.ru)

БАД СРГ № KZ.16.01.95.003.E.000294.04.18 от 25.04.2018 г.

<sup>1</sup> Bach T. Preclinical and Clinical Overview of Terpenes in the Treatment of Urolithiasis. European Urology Supplements 9 (2010) 814 – 818. doi:10.1016/j.eursup.2010.11.009 (с модификацией).  
<sup>2</sup> Terpene compound drug as medical expulsive therapy for ureterolithiasis: A meta-analysis. M. Chua, J. Park, J. Castillo, M. Morales

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Опыт лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и дефицитом тестостерона в амбулаторной практике

А.А. Камалов<sup>1,2</sup>, Р.П. Василевский<sup>3</sup>, Д.А. Охоботов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119192, Москва, Ломоносовский просп., 27, корпус 10.

<sup>2</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра урологии и андрологии; Россия, 119192, Москва, Ломоносовский просп., 27, корпус 1.

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №134» ДЗМ; Россия, 117574, Москва, Новоясеневский пр., 24, корп. 2.

Ответственный за контакт с редакцией: Василевский Родион Петрович, urolog-rv@yandex.ru

**Введение.** Базовые концентрации тестостерона напрямую связаны с риском возникновения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), ее ростом и прогрессией. Чем ниже уровень тестостерона, тем выше вероятность развития ДГПЖ, выше темпы прироста ежегодного объема предстательной железы и выше риск развития острой задержки мочеиспускания. Тем не менее, данная зависимость не линейная и напрямую зависит, от сочетания других отдельных факторов, например, наличия сопутствующего простатита или хронических инфекций.

**Цель исследования.** Сопоставить качественные результаты при лечении в моно-режиме  $\alpha$ -адреноблокаторами ( $\alpha$ -АБ) и сочетанном лечении  $\alpha$ -АБ с трансдермальной формой тестостерона у больных с ДГПЖ и дефицитом тестостерона (ДТ).

**Материалы и методы исследования.** В данное исследование были включены 60 мужчин с ДГПЖ и ДТ, отобранные с учетом рандомизации на этапе поликлинических консультаций и распределенные на две группы по тридцать пациентов. Больные первой группы принимали силодозин 8 мг, больные второй группы получали силодозин 8 мг и трансдермальную форму тестостерона Андрогель 1% каждый день на протяжении полугода. Оценка результатов терапии осуществлялась на протяжении четырех визитов: перед началом лечения и затем каждые два месяца.

**Результаты.** В группе пациентов с комбинированным лечением по анкете-опроснику МИЭФ-5 установлено увеличение суммы баллов при анализе сексуального потенциала с 6,3 до 26,8 балла;  $p=0,05$ . Также установлено изменение указанных далее показателей: уменьшение ПСАобщ с 2,25 до 1,8 нг/мл;  $p=0,05$ ; увеличение объема предстательной железы с 55,1 до 61,3 см<sup>3</sup>;  $p=0,05$ ; уменьшение объема остаточной мочи с 72 до 19 мл;  $p=0,05$ ; увеличение скорости потока мочи с 13,34 до 21,1 мл/с;  $p=0,05$ ; уменьшение окружности талии с 116 до 103,2 см;  $p=0,05$ ; уменьшение индекса массы тела (ИМТ) с 35,4 до 27,2 кг/м<sup>2</sup>;  $p=0,05$ . Таких эффективных результатов лечения не установлено в группе больных, получавших лишь  $\alpha$ -АБ.

**Заключение.** Проведение локальной тестостеронозаместительной терапии в сочетании с  $\alpha$ -АБ у больных с ДГПЖ и ДТ более эффективно в сравнении с терапией  $\alpha$ -АБ в моно-режиме. У больных с ДГПЖ и ДТ оправдано интегрированное лечение  $\alpha$ -АБ-ми с трансдермальной формой тестостерона, что улучшает мочеиспускание и качество сексуальной функции у пациентов.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей, дефицит тестостерона, альфа-адреноблокатор, тестостеронозаместительная терапия.

**Для цитирования:** Камалов А.А., Василевский Р.П., Охоботов Д.А. Опыт лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и дефицитом тестостерона в амбулаторной практике. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):112-116

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-112-116

Experience in treating patients with benign prostatic hyperplasia and testosterone deficiency in outpatient practice

A.A. Kamalov<sup>1,2</sup>, R.P. Vasilevskiy<sup>3</sup>, D.A. Okhobotov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Scientific and Educational Center of Moscow State University Lomonosov; 27, building 10, Lomonosovskiy prospekt, Moscow, 119192, Russia

<sup>2</sup>MSU named after M.V. Lomonosov, Faculty of Fundamental Medicine, Department of Urology and Andrology; 27, building 1., Lomonosovskiy prospekt, Moscow, 119192, Russia

<sup>3</sup>GBUZ «City Polyclinic No. 134» DZM; 24, bldg. 2., Novoyasenevsky pr., Moscow, 117574, Russia

Contacts: Vasilevsky Rodion Petrovich, urolog-rv@yandex.ru

**Introduction.** Basic testosterone concentrations are directly related to the risk of benign prostatic hyperplasia (BPH), its growth and progression. The lower the level of testosterone, the higher the likelihood of developing prostatic hyperplasia, the higher the growth rate of the annual volume and the higher the risk of developing acute urinary retention. However, this dependence is not linear and directly depends on a combination of other individual factors, for example, the presence of concomitant prostatitis or chronic infections.

**Objective.** To compare the effectiveness of monotherapy with  $\alpha$ -blockers vs combined therapy ( $\alpha$ -blockers in combination with Androgel) in patients with BPH and hypogonadism.

**Materials and methods.** The study involved 60 men with BPH and hypogonadism, who were randomly selected during outpatient admission and divided into 2 groups of 60 people. The first group received silodosin, the second group – silodosin 8 mg + Androgel 1% locally. The duration of therapy was 6 months. The results of treatment were evaluated during four visits.

**Results and discussion.** In the group of combined therapy according to the ICEF-5 questionnaire, an increase in the score of sexual function was registered (from 6.3 to 26.8 points,  $p=0,05$ ). There was also a significant change in the following indicators compared to the monotherapy group: a decrease in PSA (from 2.25 to 1.8 ng/ml,  $p=0,05$ ), an increase in prostate volume (from 55.1 to 61.3 cm<sup>3</sup>,  $p=0,05$ ), a significant decrease in the volume of residual urine (from 72 to 19 ml,  $p=0,05$ ), an increase in the rate of urine flow (from 13.34 to 21.1 ml/s,  $p=0,05$ ), a decrease in waist circumference (from 116 to 103.2 cm,  $p=0,05$ ), a decrease in body mass index (from 35.4 to 27.2 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,05$ ).

**Conclusions.** The use of local hormone replacement therapy in patients with BPH in combination with hypogonadism is justified and effective in comparison with monotherapy with  $\alpha$ -blockers.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, testosterone deficiency, alpha-blocker, testosterone replacement therapy.

**For citation:** Kamalov A.A., Vasilevskiy R.P., Okhobotov D.A. Experience in treating patients with benign prostatic hyperplasia and testosterone deficiency in outpatient practice. Experimental and Clinical Urology 2020;(2):112-116

## ВВЕДЕНИЕ

Половые гормоны оказывают ключевое влияние на системный метаболизм. Среди мужчин в возрасте от 40 до 79 лет распространенность биохимического андрогенодефицита и клинически выраженного дефицита тестостерона достигает 2,1–5,7%. Причем частота низкого уровня тестостерона без значимых клинических симптомов в этой же возрастной группе составляет 12,8% [1]. Наиболее часто у мужчин с дефицитом тестостерона наблюдаются: ухудшение либидо, нарушение эректильной и эякуляторной функции, повышенная усталость и снижение настроения [2,3]. Серьезными сопутствующими состояниями, на которые следует обращать внимание при диагностике дефицита тестостерона, являются метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет второго типа, иные обменные заболевания, течение которых может изменять концентрацию тестостерона в организме [4,5]. Важно знать, что прием таких препаратов, как группа опиоидов, группа статинов, антагонисты рецепторов к дофамину, группа стероидов, блокаторы 5- $\alpha$ -редуктазы, значительно меняют уровень тестостерона [6,7]. Привычные интоксикации такими веществами, как каннабиноиды, алкоголь, иные наркотические средства, могут изменять содержание тестостерона в организме [8,9]. Назначение лекарственных форм тестостерона необходимо больным с признаками его возрастного дефицита, который сопровождается ухудшением течения сопутствующих заболеваний.

Целью настоящей работы стало определение влияния дополнительной терапии трансдермальной формой препарата тестостерона в сочетании с классической терапией доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) альфа-адреноблокаторами ( $\alpha$ -АБ). В исследовании представлены данные проведенной терапии ДГПЖ как в моно-режиме  $\alpha$ -адреноблокаторами, так и сочетанной терапии ( $\alpha$ -адреноблокаторами в комбинации с тестостероном в форме геля).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Формирование исследуемой группы происходило с III.2013 г. по IX.2017 г. в ходе общего поликлинического приема в кабинете уролога ГБУЗ «Городская поликлиника № 134 ДЗМ». В рамках установленного дизайна исследования были разработаны критерии включения и исключения.

Критерии включения: возраст 49–70 лет, объем предстательной железы больше 40 см<sup>3</sup>, содержание общего тестостерона меньше 12,1 нмоль/л, максимальная скорость потока мочи ( $Q_{max}$ ) меньше 15 мл/с. Критерии исключения: содержание простатоспецифического антигена (ПСА<sub>общ</sub>) больше 4 нг/мл, применение препаратов групп ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы (5-АРИ) и  $\alpha$ -АБ в течение последних 12 месяцев, другие официальные противопоказания для назначения препаратов тестостерона.

Из всего пула пациентов (521 человек), принятых урологом нашей медицинской организации в течение выше означенного периода времени, 184 мужчины подошли под критерии включения. 60 человек подписали соответствующую форму информирования, согласившись таким образом на участие в исследовании. Вошедшие в исследование мужчины имели дефицит тестостерона и ДГПЖ. Все пациенты были разделены на две группы по тридцать человек в каждой.

В первой (I) группе больные получали в моно-режиме селективный  $\alpha$ -АБ (8 мг/сут). Пациенты второй (II) группы получали сочетанную терапию, включавшую трансдермальный препарат тестостерона в форме геля по 5 г/сут. Весь курс терапии в обеих группах составил полгода.

Диагностический процесс проводился перед началом терапии и во время визитов к врачу через каждые два месяца в установленном объеме в течение полугодия (всего четыре визита). Диагностический комплекс включал в

Таблица 1. Обобщенная характеристика пациентов двух групп  
Table 1. Generalized characteristics of patients in two groups

Показатель indicator	Значение value	Норма norm
Масса тела, кг weight, kg	107,6 [95,5; 123]	
Возраст, в годах Age, in years	53 [46; 59]	
Окружность талии (ОТ), см Waist circumference, cm*	115 [110; 125]	≤ 93
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup> Body mass index (BMI), kg / m <sup>2</sup>	34,41 [30,22; 39,8]	До 25
Уровень тестостерона общего, нмоль/л Total testosterone, nmol/l	7,6 [5,5; 9,8]	12–33
Уровень тестостерона свободного, пкмоль/л Testosterone free, pmol/l	147,6 [107,6; 187,8]	> 243
Уровень глобулина, связывающего половые гормоны, нмоль/л Sex-binding globulin Hormones (SHBG), nmol/l	33 [24,2; 43,7]	10–57
Уровень холестерина общего, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	4,8 [4,1; 5,2]	3,3–5,2
Уровень глюкозы крови, ммоль/л Blood glucose, mmol/l	4,7 [4,2; 5,1]	4–6,1
Уровень гематокрита, % Hematocrit, %	45 [43,5; 48]	42–48
Уровень простатоспецифического антигена общего (ПСА <sub>общ</sub> ), нг/мл PSA <sub>total</sub> , ng/ml	2,4 [1,6; 2,9]	0–4
Объем предстательной железы, см <sup>3</sup> Prostate volume, cm <sup>3</sup> *	58,4 [51,8; 67,9]	< 25
$Q_{max}$ , мл/с (урофлоуметрия) $Q_{max}$ , ml / s* (uroflowmetry)	12,3 [9,8; 15,6]	≥ 15
I-PSS / QoI, баллы I-PSS / QoI, points* (questionnaires)	25/4 [21/3; 29/5]	< 7

Примечание: достоверные изменения в ходе периода наблюдения \* $p < 0,05$  (парный t-критерий)  
Note: significant changes during the observation period \* $p < 0.05$  (paired t-test)

себя сбор жалоб пациентов и анамнестических данных, физикальное обследование с определением массы тела и окружности талии; вычисление индекса массы тела (ИМТ), заполнение шкалы IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы, International Prostate Symptom Score) с индексом QoL (индекс оценки качества жизни) и опросника МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции), определение уровня общего тестостерона, общего уровня специфического антигена предстательной железы (ПСА<sub>общ</sub>), урофлоуметрию (УФМ), трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы (ТРУЗИ), определение объема остаточной мочи. При очередной плановой встрече с урологом всем пациентам давались устные и письменные рекомендации по усилению физической активности и изменению пищевого поведения. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Проведен статистический анализ данных, извлеченных из регистрационных карт больных. Выполнена обработка полученного материала на персональном компьютере с использованием пакета стандартных прикладных программ Statistica Biostatv. 6.3., Microsoft Office Excel 2007, SPSS.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Абсолютно все пациенты завершили обследование. Окончательные результаты лечения пациентов с дефицитом тестостерона и ДГПЖ по обеим группам отражены в таблице 2. Анализ некоторых показателей (холестерин, глюкоза) не был помещен в результаты исследования в связи с малоинформативной практической значимостью в отношении заболеваний предстательной железы (ПЖ). В I группе отмечено статистически достоверное уменьшение объема остаточной мочи (с 78 до 18 мл), увеличение максимальной объемной скорости потока мочи (с 11 до 18 мл/сек), уменьшение суммарного

количества баллов по шкале I-PSS (с 25 до 15 баллов), увеличение баллов по шкале МИЭФ (с 5,3 до 7,1). Во II группе эти же показатели изменялись больше: объем остаточной мочи уменьшился с 72 до 19, Qmax – увеличилось с 13,3 до 21,1, сумма баллов по шкале IPSS уменьшилась с 25 до 8,9, сумма баллов по шкале МИЭФ увеличилась с 6,3 до 26,6 баллов.

Необходимо отдельно продемонстрировать изменения показателей ПСА<sub>общ</sub>. Отмечено, что к концу третьего месяца данного исследования уровень ПСА<sub>общ</sub> во II группе пациентов снизился. При этом в I группе существенных изменений по данному параметру не установлено. В целом, уровень ПСА<sub>общ</sub> в группе монотерапии (I) уменьшился на 20 % (рис. 1). Лишь только на 3-м и 4-м визитах определены статистически значимые отличия между группами по данному критерию.

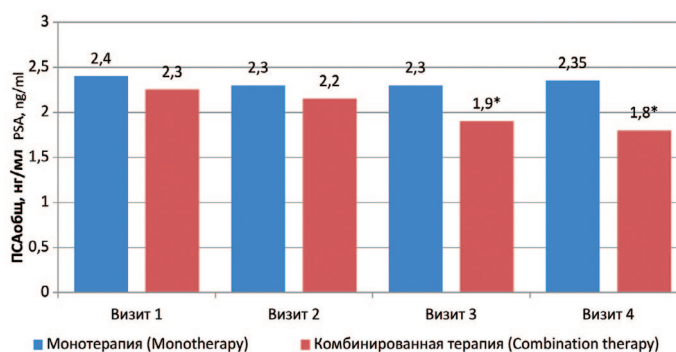


Рис. 1. Сравнительная динамика уровней ПСА<sub>общ</sub> в двух группах наблюдения  
Fig. 1. Comparative dynamics of PSA levels was observed in two observation groups. \*  $p = 0,01$

В отношении изменений объема предстательной железы необходимо сказать, что итоги терапии пациентов с дефицитом тестостерона и ДГПЖ в двух группах стали весьма ожидаемыми. В I группе значимых изменений не последовало. Во II группе, наоборот, установлено небольшое увеличение объема ПЖ в среднем на 6,2 см<sup>3</sup> (на 11,3%), что явилось статистически недостоверным (рис. 2).

Таблица 2. Сравнительная динамика результатов терапии пациентов с дефицитом тестостерона и ДГПЖ в обеих группах  
Table 2. Comparative dynamics of therapy results in patients with testosterone and BPH deficiency in both groups

Показатель indicator	I группа I group		II группа II group	
	До терапии before therapy	После терапии after therapy	До терапии before therapy	После терапии after therapy
Окружность талии (ОТ), см Waist circumference, cm*	114	110	116	103,2
Тестостерон общий, нмоль/л Total testosterone, nmol/l	7,5	7,5	7,8	18,2
Простатоспецифический антиген общий (ПСА <sub>общ</sub> ), нг/мл PSA <sub>total</sub> , ng/ml	2,41	2,35 ( $p < 0,01$ )	2,24	1,8 ( $p < 0,01$ )
Объем предстательной железы, см <sup>3</sup> Prostate volume, cm <sup>3</sup> *	53,3	53,7	55,0	61,2
Объем остаточной мочи, мл* Residual urine volume, ml*	78	18	72	19
Qmax, мл/с (урофлоуметрия) Qmax, ml / s* (uroflowmetry)	11	18	13,3	21,1
IPSS / QoL, баллы I-PSS / QoL, points* (questionnaires)	25/4,9	15,1/2,8	25/4,2	8,9/2,6
МИЭФ, баллы* ICEF, points* (questionnaire)	5,3	7,1	6,3	26,8
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup> Body mass index (BMI), kg / m <sup>2</sup>	33,1	30,0	35,3	27,1
Глюкоза крови, ммоль/л Blood glucose, mmol/l	4,6	4,5	4,8	4,4
Холестерин общий, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	4,7	5,1	5,2	4,6

Примечание: достоверные изменения в ходе периода наблюдения \* $p < 0,05$  (парный t-критерий)  
Note: significant changes during the observation period \*  $p < 0,05$  (paired t-test)

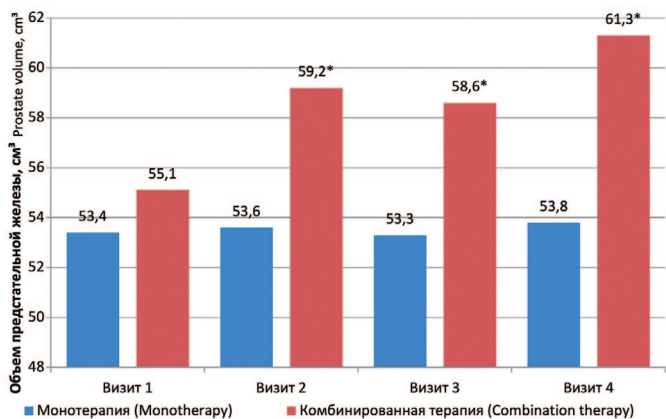


Рис. 2. Сравнительная динамика показателя объема предстательной железы (см³) в течение всего исследования

Fig. 2. Comparative dynamics of the prostate volume index (cm³) during the entire study

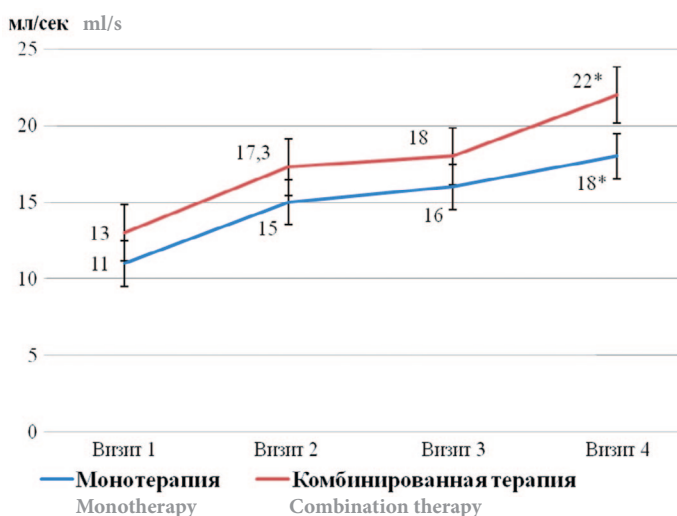


Рис. 3. Сравнительная динамика показателя Q<sub>max</sub> в двух группах наблюдения \**p* < 0,05

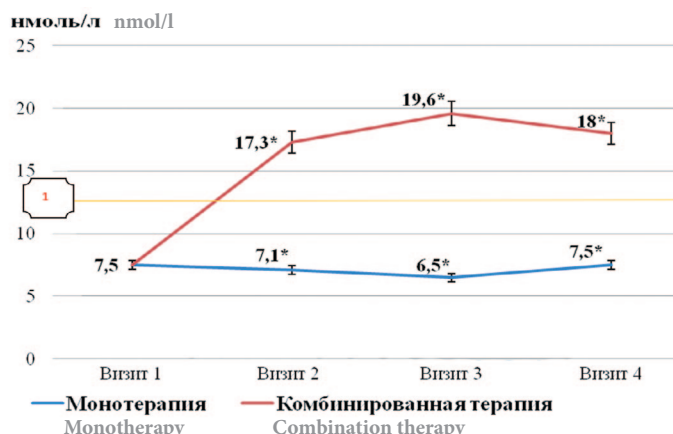


Рис. 4. Сравнительная динамика уровня общего тестостерона в двух группах наблюдения \**p* < 0,05

Результаты исследования уродинамики говорят о повышении максимальной скорости мочеиспускания у больных обеих групп (рис. 3). К четвертому визиту во II группе параметр составил 22 мл/с; (изначально=13 мл/с) *p*=0,05, а у пациентов I группы – 18 мл/с; (изначально = 11 мл/с) *p*=0,05 .

Анализ изменения уровня общего тестостерона показывает следующее. Во II группе получено увеличение и нормализация содержания общего тестостерона (с 7,5 до 18 нмоль/л; *p*=0,05). Таким образом, он стал в 2,2 раза

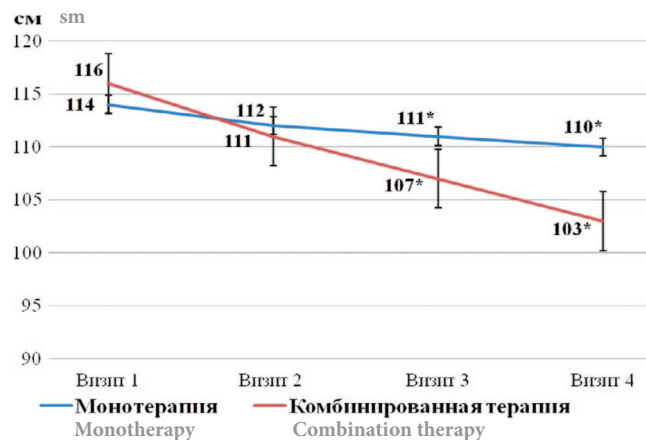


Рис. 5. Сравнительная динамика изменений окружности талии в двух группах наблюдения

Fig. 5. Comparative dynamics of changes in waist circumference in two observation groups \**p* < 0,05

выше, чем в I группе, где желаемых изменений не было зафиксировано (рис. 4).

Сопоставление изменений окружности талии показало, что во II группе к завершению лечения в отношении этого показателя изменение оказалось на 8 % эффективнее, чем в I группе (рис. 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известен факт, что у мужчин органы урогенитальной системы во многом имеют андрогенно-рецепторную зависимость. Поэтому дефицитом тестостерона объясняется развитие пагубных влияний на функциональное состояние данной сферы, что патогенетически обосновано. Необходимо четкое понимание того, что ДГПЖ – это не изолированная урологическая патология, а очевидная системная проблема, в основе которой лежат общие возраст-ассоциированные гормонально-метаболическими нарушения. На наш взгляд, предвидеть и в определенной степени предупредить развитие ДГПЖ возможно за счет своевременной диагностики и рационального восполнения гормональных дефицитов. Назначение комбинированной терапии у пациентов с ДГПЖ на фоне возрастного дефицита тестостерона приводит к улучшению результатов терапии основного заболевания. В частности, приводит к уменьшению баллов по шкале IPSS на 24,5%, повышением QoL в среднем на 0,87 балла. Несмотря на то, что на фоне комбинированной терапии получено увеличение объема ПЖ (в среднем на 11,3%), клинические проявления ДГПЖ компенсируются более высокой скоростью мочеиспускания. На фоне коррекции сопутствующего дефицита тестостерона было отмечено повышение качества жизни пациентов, увеличение баллов по шкале МИЭФ (в среднем

на 4,85 балла), уменьшение веса и окружности талии (на 8% по сравнению с контролем), что положительно сказывается на общем самочувствии пациентов. Положительную динамику в обеих группах в части некоторых антропометрических показателей (вес, ИМТ), скорее всего, следует трактовать так, что мужчинам двух групп выдавались одинаковые рекомендации по ЗОЖ (правильное питание, фитнес, жизнь без пагубных привычек и т.д.). Незначительное и статистически недостоверное повышение общего ПСА может быть объяснено увеличением объема предстательной железы. Но так как клиническое течение ДГПЖ в группе II улучшилось более заметно, назначение трансдермальной гелевой формы тестостерона в целом себя оправдывает.

Итоги представленного исследования соответствуют зарубежным работам, что делает возможным их применение в рутинной практической работе [7,8,10]. Однако, невзирая на достаточное число работ, посвященных изучению влияния дефицита тестостерона на качество мочеиспускания, до настоящего момента окончательно неясна патофизиологическая основа этих состояний. Считается, что гипогонадизм – одно из самых ранних проявлений метаболического синдрома. В большом количестве исследований доказана связь стойкого дефицита

тестостерона с симптомами нижних мочевых путей [7,8]. Предметное воздействие тестостерона на ПЖ тоже служит основанием для глубоких размышлений. Принято полагать, что тестостерон – инициатор увеличения ПЖ. Однако, имеется весомое количество опубликованных исследований, в которых доподлинно не показана корреляция между уровнем тестостерона и темпами роста ПЖ. В связи с чем данный вопрос остается дискуссионным. Взаимосвязь между насыщением организма тестостероном, формированием метаболического синдрома и прогрессированием СНМП – может функционировать по принципу взаимного отягощения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует, что заместительная гормональная терапия препаратами тестостерона у больных с ДГПЖ абсолютно безопасна и объективно ведет к улучшению качества их жизни (и не только в контексте урологии). Комбинированная терапия ДГПЖ и возрастного дефицита тестостерона способствует улучшению клинических результатов течения основного урологического заболевания и повышению качества жизни пациентов, для которых сексуальная активность является актуальной. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ефремов Е.А., Красняк С.С. Возможные риски при терапии тестостероном. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(1):90-97. [Efremov E.A., Krasnyak S.S. Possible risks with testosterone therapy. *Экспериментальная и клиническая урология* = *Experimental and Clinical Urology* 2017;(1):90-97. (In Russian)].
2. Мамедов М.Н., Шарвадзе Г.Г., Поддубская Е.А., Салек Б.Г., Мехтиев Т.В., Мехтиев С.Х. Междисциплинированный подход к проблемам мужского здоровья с целью улучшения качества и продолжительности жизни. *Профилактическая Медицина* 2011;14(5):30-35. [Mamedov M.N., SHarvadze G.G., Poddubskaya E.A., Salek B.G., Mekhtiev T.V., Mekhtiev S.H. An interdisciplinary approach to men's health in order to improve quality and longevity. *Profilakticheskaya Medicina = Preventive Medicine* 2011;14(5):30-35. (In Russian)].
3. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, Holmes HM, Raji MA, Morgentaler A, et al. Screening and Monitoring in Men Prescribed Testosterone Therapy in the U.S., 2001–2010. *Public Health Rep* 2015;130(2):143-52. doi: 10.1177/003335491513000207
4. Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet* 2014;383(9924):1250-63. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61126-5. Epub 2013 Oct 10.
5. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, et al.

- Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol* 2018 Aug;200(2):423-432. doi: 10.1016/j.juro.2018.03.115. Epub 2018 Mar 28
6. Herati AS, Kohn TP, Butler PR, Lipshultz L. Effects of Testosterone on Benign and Malignant Conditions of the Prostate. *Curr Sex Health Rep* 2017 Jun; 9(2):65-73. doi: 10.1007/s11930-017-0104-7. Epub 2017 Apr 26.
7. Ko IG, Hwang L, Jin JJ, Kim SH, Han JH, Jeon JW, et al. Add-on Therapy With the  $\alpha$ -Blockers Tamsulosin and Naftopidil Improves Voiding Function by Enhancing Neuronal Activity in Prostatic Hyperplasia Rats. *Int Neurol J* 2018 Mar;22(1):20-29. doi: 10.5213/inj.1836064.032. Epub 2018 Mar 31.
8. Lee JH, Kim Y, Park YW, Lee DG. Relationship between benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms and total serum testosterone level in healthy middle-aged eugonadal men. *J Sex Med* 2014 May;11(5):1309-1315. doi: 10.1111/jsm.12489. Epub 2014 Feb 24.
9. Jarvis TR, Chughtai B, Kaplan SA. Testosterone and benign prostatic hyperplasia. *Asian J Androl* 2015 Mar-Apr;17(2):212-216. doi: 10.4103/1008-682X.140966.
10. Shim JS, Kim JH, Yoon YS, Choi H, Park JY, Bae JH. Serum Testosterone Levels Are Negatively Correlated with International Prostate Symptom Score and Transitional Prostate Volume. *Low Urin Tract Symptoms* 2018 May;10(2):143-147. doi: 10.1111/luts.12150. Epub 2016 Nov 5.

### Сведения об авторах:

Камалов А.А. – академик РАН, д.м.н., профессор, директор МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, заведующий кафедрой урологии и андрологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, [armais.kamalov@rambler.ru](mailto:armais.kamalov@rambler.ru), AuthorID 759356

Kamalov A.A. – academician of RAS, Dr. Sc., Professor, Director of the international scientific and educational center of Moscow state University M. V. Lomonosov, head of the Department of urology and andrology FFM MSU M.V. Lomonosov, [armais.kamalov@rambler.ru](mailto:armais.kamalov@rambler.ru), ORCID 0000-0003-4251-7545

Охоботов Д.А. – к.м.н., ст. науч. сотр. научного отдела «Урологии и андрологии» МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, [14032007m@gmail.com](mailto:14032007m@gmail.com), AuthorID 759176

Okhobotov D.A. – Cand. of Med. Sc., associate Professor of the scientific Department of «Urology and andrology» of the Lomonosov Moscow state University, [14032007m@gmail.com](mailto:14032007m@gmail.com), ORCID 0000-0002-6768-9004

Василевский Р.П. – врач-уролог ГБУЗ «ГП № 134 ДЗМ», [urolog-rv@yandex.ru](mailto:urolog-rv@yandex.ru), AuthorID 1031392  
Vasilevskiy R.P. – urologist in municipal polyclinic № 134, Moscow city, [urolog-rv@yandex.ru](mailto:urolog-rv@yandex.ru), ORCID 0000-0002-0214-3473

### Вклад авторов:

Камалов А.А. – концепция и дизайн исследования, 20%  
Охоботов Д.А. – концепция и дизайн исследования, 30%  
Василевский Р.П. – сбор и статистическая обработка, написание текста, 50%

### Authors' contributions:

Kamalov A.A. – developing the research design, 20%  
Okhobotov D.A. – developing the research design, 30%  
Vasilevskiy R.P. – obtaining and analyzing statistical data, article writing, 50%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 24.02.20

**Received:** 24.02.20

**Принята к публикации:** 27.04.20

**Accepted for publication:** 27.04.20

# Я = АЛЬФА. И СИЛА МОЯ ВНУТРИ

АЛЬФА 420 – новый негормональный комплекс с уникальным и специально подобранным составом компонентов для нормализации уровня тестостерона у мужчин и устранения проявлений андрогенодефицита.

На фоне курсового приема комплекса наблюдалось\*:

- ✓ Уменьшение симптомов андрогенного дефицита у 95,4% мужчин!
- ✓ Повышение уровня общего тестостерона у 74,7% обследованных мужчин
- ✓ Повышение либидо отметили 36,7%, а улучшение качества эрекции - 88,5% мужчин

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

\* Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Красняк С.С.

Оценка эффективности и безопасности применения комбинированного препарата «Альфа» в условиях рутинной клинической практики у мужчин с симптомами гипогонадизма: 3-месячное наблюдательное исследование. Экспериментальная и клиническая урология, 2018, №1



**SHPHARMA**  
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.002626.07.19 от 31.07.2019

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Изучение клинической эффективности и безопасности метода склеротерапии в лечении кист придатка яичка

**Д.В. Саркисян, И.В. Виноградов, Е.В. Виноградова**

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации; Россия, 117198, Москва, улица Миклухо-Маклая, 6.

**Ответственный за контакт с редакцией:** Виноградов Игорь Владимирович, [ivvinogradov@mail.ru](mailto:ivvinogradov@mail.ru)

**Введение.** Одной из причин мужского бесплодия является нарушение проходимости семявыносящих путей с развитием обструктивной азооспермии. Часто причиной такого бесплодия являются эпидидимальные кисты (ЭК). Для лечения кисты предложены различные методы. Одним из них является применение склеротерапии, результаты которой до конца не оценены и не систематизированы.

**Цель исследования.** Изучение клинической эффективности и безопасности применения склеротерапии в лечении кист придатка яичка.

**Материалы и методы.** 82 пациента с эпидидимальными кистами в возрасте от 18 до 45 лет были разделены на 2 группы: в лечении 36 пациентов основной группы применяли метод склеротерапии ЭК, в лечении 47 больных группы сравнения был использован стандартный подход. Склеротерапия ЭК включала обезболивание, аспирацию содержимого кисты и инъекцию склерозанта, под ультразвуковым контролем выполняли пункцию кисты головки придатка яичка и эвакуировали ее содержимое, затем в полость кисты вводили склерозант (этоксисклерол 1% – 2,5 мл) с экспозицией 5 мин.

**Результаты.** Установлено, что при использовании предложенного подхода для лечения ЭК, у пациентов отмечается меньшая выраженность болевого синдрома и более благоприятная динамика показателей спермограммы (повышение общего объема эякулята и количества сперматозоидов в 1 мл эякулята). Осложнений лечения и нежелательных явлений в раннем послеоперационном и отдаленном периодах не наблюдалось у пациентов обеих групп.

**Заключение.** Склеротерапия является эффективным, безопасным, доступным и малотравматичным методом лечения обструктивной азооспермии, вызванной ЭК.

**Ключевые слова:** киста придатка яичка; сперматогенез; обструктивная азооспермия; мужское бесплодие; склеротерапия.

**Для цитирования:** Саркисян Д.В., Виноградов И.В., Виноградова Е.В. Изучение клинической эффективности и безопасности метода склеротерапии в лечении кист придатка яичка. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):118-123

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-118-123

## The study of sclerotherapy clinical efficacy and safety in the treatment of the epididymal cysts

**D. V. Sarkisyan, I. V. Vinogradov, E. V. Vinogradova**

FGAOU VO «Peoples' Friendship University of Russia» of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation;

6, Miklukho-Maklaya street, Moscow, 117198, Russia

**Contacts:** Vinogradov Igor Vladimirovich, [ivvinogradov@mail.ru](mailto:ivvinogradov@mail.ru)

**Introduction.** One of the causes of male infertility is a violation of the patency of the vas deferens with the development of obstructive azoospermia. Often the cause of such infertility is epididymal cysts. Various methods have been proposed for the treatment of cysts. One of them is the use of sclerotherapy, the results of which are not fully evaluated and systematized.

**The aim.** Evaluation of the clinical efficacy and safety of sclerotherapy in the treatment of epididymal cysts.

**Materials and methods.** 82 patients with epididymal cysts (EC) aged 18 to 45 years were included in 2 groups: the standard approach was used in the treatment of 47 patients (comparison group), sclerotherapy of EC was used in the treatment of 36 patients (main group). Sclerotherapy of EC included anesthesia, aspiration of the contents of the cyst and injection of a sclerosant; under ultrasound control, a EC was punctured and its contents evacuated, then a sclerosant was introduced into the cyst cavity (ethoxysclerol 1% – 2.5 ml), exposure 5 min.

**Results.** It was established that when using the approach we proposed for the treatment of EC in patients, the severity of the pain syndrome is less pronounced, more favorable dynamics of the spermogram indicators (increase in the total ejaculate volume and sperm count in 1 ml of ejaculate) were noted. Complications of treatment and adverse events in the early postoperative and long-term periods were not observed in patients of both groups.

**Conclusion.** Sclerotherapy is an effective, safe, affordable and low-traumatic treatment for obstructive azoospermia caused by EC.

**Key words:** epididymal cyst; spermatogenesis; obstructive azoospermia; male infertility; sclerotherapy.

**For citation:** Sarkisyan D.V., Vinogradov I.V., Vinogradova E.V. The study of the clinical efficacy and safety of sclerotherapy in the treatment of cysts of the epididymis. Experimental and clinical urology 2020;(2):118-123



## ВВЕДЕНИЕ

Одной из причин мужского бесплодия является нарушение проходимости семявыносящих путей – обструктивная азооспермия, которая может происходить на различных уровнях. При этом в большинстве случаев сперматогенез в яичках не нарушен. Этиология обструктивной азооспермии нередко обусловлена наличием эпидидимальной кисты (ЭК) [1,2]. Образование ЭК может быть следствием изменений процессов эмбриогенеза, в ходе которых формируется канальцевый аппарат гонад. Также ЭК образуются после острого и хронического эпидидимита, а также выступают в качестве последствий травм, приводящих к облитерации семенных канальцев. Происходит накопление сперматозоидов вследствие наличия на их пути препятствия, которое представляет собой абортивно оканчивающийся каналец. Происходит дилатация канальца и образование кисты [2,3]. При длительной обструкции семявыносящих путей могут развиваться патологические процессы, захватывающие герминогенный эпителий. Происходящие морфофункциональные сдвиги в тканях яичка приводят к различным нарушениям сперматогенеза [4-6].

Для лечения ЭК был предложен ряд методов – открытые хирургические вмешательства, аспирация содержимого кисты, склеротерапия, эпидидимальная цистэктомия [7,8]. Тем не менее, в настоящее время основным подходом к лечению ЭК является преимущественно открытые операции, сопровождающиеся относительно высокой частотой осложнений и рецидивов. Некоторые авторы считают, что при использовании отдельных методов имеется потенциальный риск развития бесплодия, например, вследствие повреждений придатка яичка или развития химического эпидидимита, что позволяет рекомендовать хирургические вмешательства только у пожилых мужчин, когда сохранение фертильности не является значимым фактором [9].

Склеротерапия ЭК была предложена в начале 90-х гг. прошлого века и рассматривается в качестве предпочтительного варианта лечения. Механизм действия этого метода аналогичен таковому у большинства склерозантов: стимуляция инородным веществом воспалительной клеточной реакции, способствующей слипанию стенок кисты, что приводит к ее исчезновению [10,11]. Опи-

саны определенные требования к этим веществам – отсутствие выраженных болевых ощущений при их использовании, признаков воспаления и некроза в тканях, отсутствие токсичности склерозанта [9-11].

Необходимо отметить, что в доступной литературе имеются лишь единичные сообщения о возможности применения склеротерапии при лечении ЭК. Полученные к настоящему времени данные не систематизированы, отсутствуют результаты сравнительных исследований применения этого подхода с другими хирургическими методами лечения кист.

*Цель исследования* – изучение клинической эффективности и безопасности применения склеротерапии в лечении кист придатка яичка.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе научно-практического центра репродуктивной и регенеративной медицины кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Российского университета дружбы народов.

Всего в исследование было включено 82 пациента с кистами придатка яичка (средний возраст  $32,5 \pm 12,4$  года, от 18 до 45 лет). Пациенты были разделены на 2 группы:

- Группа 1 (сравнения) – 47 больных, в лечении которых использован стандартный подход – оперативное лечение.

- Группа 2 (основная) – 36 пациентов, в лечении которых использован разработанный авторами метод склеротерапии ЭК.

Анализ особенностей клинических проявлений заболеваний у пациентов с ЭК показал, что бессимптомное течение наблюдалось у 18 (38,3%) больных группы сравнения и в 16 (44,4%) случаях в основной группе 2 (табл.1). Чувство инородного образования отмечали 11 (23,4%) пациентов группы 1, в группе 2 – 8 (22,2%) больных, о постоянной боли сообщили 4 (8,5%) больных первой группы и 5 (13,9%) пациентов второй группы. Периодические боли отметили 10 (21,3%) обследуемых из группы сравнения и 9 (25,0%) больных второй группы, о дискомфорте при ходьбе сообщили по трое больных в обеих группах, соответственно 6,4% и 8,3%. ■

Таблица 1. Клинические проявления ЭК

Table 1. Clinical manifestations of EC

Симптомы Symptoms	1 группа (сравнения) n=47 Group 1 (comparisons) n=47		2 группа (основная) n=36 Group 2 (main) n=36	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Бессимптомное течение Asymptomatic course	18	38,3	16	44,4
Чувство инородного образования Sense of foreign education	11	23,4	8	22,2
Постоянная боль Constant pain	4	8,5	5	13,9
Периодическая боль Recurrent pain	10	21,3	9	25,0
Дискомфорт при ходьбе Discomfort when walking	3	6,4	3	8,3

Анализ количества кист придатка яичка показал, что в группе 1 единичные кисты были выявлены у 44 (93,6%) пациентов, в группе 2 – у 34 (94,4%) больных. Множественные кисты отмечены у 3 (6,4%) больных первой группы и в 2 (5,6%) случаях во второй группе.

Анализ локализации кист придатка яичка показал, что в головке придатка яичка кисты локализовались в абсолютном большинстве случаев – у 75 (90,4%) пациентов. В теле придатка были выявлены кисты в 2 (2,4 %) случаях, в хвосте – 6 (7,2 %). Значимых межгрупповых отличий по частоте тех или иных локализаций кист яичка отмечено не было.

При анализе величины кист придатка яичка было установлено, что кисты размерами менее 1 см были выявлены у 8 (9,7%) пациентов, чаще всего встречались кисты размерами от 1 до 2 см – в 49 (59,0%) случаях. Количество больных с размером кист от 2 до 3 см составило 31,3% (26 случаев). В таблице 2 приведено распределение пациентов по величине кист придатка яичка в группах пациентов, значимых различий отмечено не было.

## МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Склеротерапия ЭК включала следующие этапы: выполнение прокола ЭК; обезболивание; аспирация содержимого кисты и инъекция склерозанта. После проведения анестезии под контролем УЗИ выполняли пункцию кисты головки придатка яичка, эвакуировали содержимое кисты, после чего в полость кисты вводили склерозант (этоксисклерол 1% – 2,5 мл) с экспозицией 5 мин.

Пациентам группы сравнения выполнялось стандартное хирургическое лечение – иссечение ЭК.

После операции проводилось наблюдение за пациентами, сравнивали показатели раннего послеоперационного периода. При этом оценивали выраженность болевых ощущений по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в течение 7 суток после операции, длительность и частоту приема анальгетиков, длительность нетрудоспособности.

Сравнивали показатели спермограммы пациентов, включенных в исследование, по показателем объема эякулята и количества сперматозоидов – до лечения и в отдаленном периоде (спустя 3, 6 и 12 мес.).

Анализ результатов настоящего исследования был

выполнен с помощью пакетов программного обеспечения Statsoft. STATISTICA 10 и Microsoft Excel 2016. Для представления всех непрерывных и дискретных количественных показателей рассчитывались средние значения со стандартной ошибкой среднего, в то время как качественные параметры были представлены в виде частот встречаемости признаков в процентах от общего числа пациентов в соответствующих группах.

Межгрупповые сравнения по количественным показателям проводились с использованием рангового непараметрического критерия Манна-Уитни в несвязанных выборках и с помощью критерия Вилкоксона – в связанных выборках. Для анализа различий по качественным параметрам применялись критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ особенностей течения послеоперационного периода показал, что через 12 часов после вмешательства уровни показатели оценки боли по визуально-аналоговой шкале в группах больных не различались и были на уровне 6,08-6,12 балла по ВАШ (рис.1). Через 1 сутки было отмечено снижение данного показателя в обеих группах до  $4,18 \pm 0,57$  баллов в группе 1 и до  $3,73 \pm 0,38$  баллов в группе 2, значения показателя в этот срок достоверно не различались.

Через 3 суток уровень оценки боли по ВАШ в группе сравнения 1 составил  $3,49 \pm 0,42$  балла, тогда как

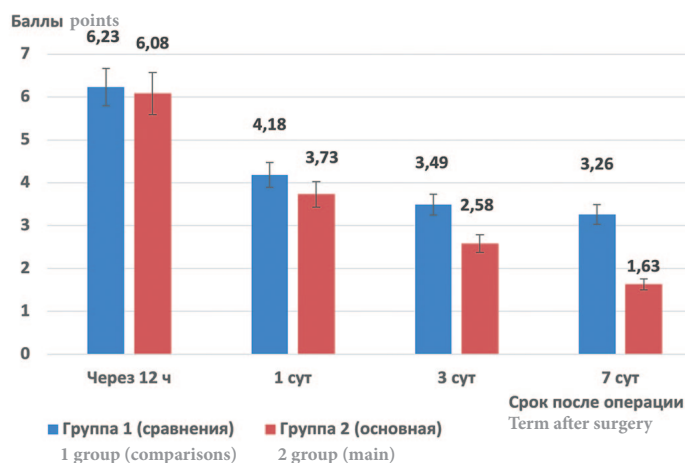


Рис. 1. Динамика выраженности болевого синдрома после хирургического лечения кист придатка яичка (визуально-аналоговая шкала, баллы,  $M \pm m$ )  
Fig. 1. The dynamics of the severity of pain after surgical treatment of the epididymis cysts (visual-analogue scale, points,  $M \pm m$ )

Таблица 2. Распределение пациентов по величине кист придатка яичка  
Table 2. Distribution of patients by the size of cysts of the epididymis

Диаметр, см Diameter, cm	1 группа (сравнения) n=47 Group 1 (comparisons) n=47		2 группа (основная) n=36 Group 2 (main) n=36	
	абс.	%	абс.	%
До 1 см Up to 1 sm	5	10,6	3	8,3
От 1 до 2 см 1 to 2 sm	28	59,6	21	58,4
От 2 до 3 см 2 to 3 sm	14	29,8	12	33,3

в основной группе значение данного показателя было статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ) и составило  $2,58 \pm 0,33$  балла. Спустя 7 дней после проведения лечения в первой группе уровень оценки боли снизился до  $3,26 \pm 0,29$  балла, тогда как во второй группе 1 его значение было по-прежнему существенно меньше –  $1,63 \pm 0,41$  балла ( $p < 0,05$ ).

Анализ частоты назначения анальгетиков показал, что, как представлено в таблице 3, доля пациентов, которым назначение препаратов не потребовалось, составила 19,1% (9 пациентов) в первой группе, в то время как во второй группе доля таких пациентов была статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) – 36,1% (13 случаев).

В течение суток после хирургического вмешательства принимали анальгетики 30 (63,8%) больных группы сравнения и 22 (61,1%) пациента основной группы. В течение 2-3 суток – анальгетики потребовались 6 (12,8%) пациентам группы 1 и только одному (2,8%) пациенту группы 2 ( $p < 0,05$ ).

Более 3 суток принимали обезболивающие двое (4,3%) больных первой группы, во время как никому из прооперированных пациентов основной группе анальгетики не потребовались.

Оценка длительности нетрудоспособности пациентов показала, что в группе сравнения величина этого по-

казателя составила  $3,4 \pm 0,8$  суток, тогда как в основной группе – достоверно ниже  $1,8 \pm 0,5$  суток ( $p < 0,05$ ).

Оценка объема эякулята у пациентов с кистами придатка яичка показала, что если до начала лечения значения показателя существенно не различались в группах пациентов, составляя 2,1-2,3 мл, то в отдаленном периоде после проведенного лечения через 3 мес. отмечалось увеличение данного показателя до  $3,1 \pm 0,2$  мл у пациентов группы сравнения, а в основной группе его уровень был статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) – и составил  $3,6 \pm 0,2$  мл (табл. 4). Выявленное соотношение объема эякулята в группах пациентов сохранилось и спустя полгода от начала лечения. Спустя 12 мес уровни этого показателя у больных с кистами придатка яичка практически остались на том же уровне и составили  $3,1 \pm 0,1$  мл в первой группе и  $3,7 \pm 0,2$  мл во второй группе ( $p < 0,05$ ).

Анализ количества сперматозоидов в 1 мл эякулята пациентов с кистами придатка яичка показал, что до начала лечения значения показателя существенно не различались в группах пациентов, составляя 75-80 млн/мл (табл. 5).

Через 3 месяца значение этого показателя повысилось в обеих группах: в группе 1 – до  $91 \pm 22$  млн/мл, в группе 2 – до  $106 \pm 19$  млн/мл, при этом статистически

**Таблица 3. Частота назначения анальгетиков – доля пациентов (%) в группах**

**Table 3. Frequency of analgesics administration part of patients (%) in groups**

Длительность назначения анальгетиков Duration of analgesics administration	1 группа (сравнения) n=47 Group 1 (comparisons) n=47		2 группа (основная) n=36 Group 2 (main) n=36			
	абс.	abs.	%	абс.	abs.	%
Не потребовалось Not required	9		19,1	13		36,1*
1 сут 1 day	30		63,8	22		61,1
2-3 сут 2-3 days	6		12,8	1		2,8*
Более 3 сут More than 3 days	2		4,3	-		-

Примечание: \* статистически значимые межгрупповые различия ( $p < 0,05$ ) при сравнении с применением критерия  $\chi^2$   
Note: \* statistically significant intergroup differences ( $p < 0,05$ ) when comparing using the  $\chi^2$  criterion

**Таблица 4. Объем эякулята у пациентов с ЭК (мл), M±m**

**Table 4. The volume of ejaculate in patients with EC (ml), M ± m**

Срок Term	1 группа (сравнения) n=47 Group 1 (comparisons) n=47	2 группа (основная) n=36 Group 2 (main) n=36
До начала лечения Before treatment	$2,1 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,4$
3 мес 3 month	$3,1 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2^*$
6 мес 6 months	$3,0 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,1^*$
12 мес 12 months	$3,1 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,2^*$

Примечание: \* различия статистически значимы (при  $p < 0,05$ ) относительно соответствующих значений в группе сравнения по U-критерию Манна-Уитни  
Note: \* differences are statistically significant (at  $p < 0,05$ ) relative to the corresponding values in the comparison group according to the Mann-Whitney U-test

**Таблица 5. Количество сперматозоидов в 1 мл эякулята пациентов с кистами придатка яичка (млн/мл), M±m**

**Table 5. The number of sperm in 1 ml of ejaculate in patients with cysts of the epididymis (million / ml), M ± m**

Срок Term	1 группа (сравнения) n=47 Group 1 (comparisons) n=47	2 группа (основная) n=36 Group 2 (main) n=36
До начала лечения Before treatment	$75 \pm 10$	$80 \pm 14$
3 мес 3 month	$91 \pm 22$	$106 \pm 19$
6 мес 6 months	$93 \pm 13$	$123 \pm 11^*$
12 мес 12 months	$98 \pm 16$	$132 \pm 22^*$

Примечание: \* различия статистически значимы (при  $p < 0,05$ ) относительно соответствующих значений в группе сравнения по U-критерию Манна-Уитни  
Note: \* differences are statistically significant (at  $p < 0,05$ ) relative to the corresponding values in the comparison group according to the Mann-Whitney U-test

значимых межгрупповых различий выявлено не было. Спустя 6 мес отмечалась дальнейшая положительная динамика этого показателя спермограммы, при этом в группе сравнения его величина возросла до  $93,0 \pm 13$  млн/мл, а в основной группе было статистически значимо выше и составило  $123 \pm 11$  млн/мл ( $p < 0,05$ ). Это же соотношение было отмечено и через 1 год после проведенного лечения кист придатка яичка, количество сперматозоидов составило –  $98 \pm 16$  млн/мл в первой группе, тогда как у пациентов, в ходе лечения которых применялся предложенный нами подход, уровень этого показателя был существенно выше –  $132 \pm 22$  млн/мл ( $p < 0,05$ ).

Необходимо отметить, что осложнений лечения и нежелательных явлений в раннем послеоперационном и отдаленном периодах не наблюдалось у пациентов обеих групп.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют, что склеротерапия является эффективным и безопасным методом лечения обструктивной азооспермии, вызванной ЭК, при этом полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей [11,13,14]. Например, в работе L.S. Low была дана оценка эффективности аспирации и склеротерапии с применением 100%-ного этанола в лечении пациентов с ЭК, гидро- и сперматоцеле. В исследование было включено 114 пациентов, которым проводились процедуры аспирации и склеротерапии (80 больных гидроцеле и 34 – с ЭК). Объем введенного этанола составлял 10% от объема аспирированного содержимого кисты (максимум 50 мл). Последующее наблюдение проводилось в течение 6 недель. Установлено, что у 54 (67,5%) пациентов с гидроцеле и 25 (73,5%) пациентов с ЭК результат был достигнут после выполнения одной процедуры. Вторая про-

цедура выполнялась в случае повторной аспирации жидкости, после чего эффективность была достигнута у 71% пациентов с гидроцеле и у 100% пациентов с ЭК. В среднем через 31 месяц после начальной процедуры общий показатель успеха после выполнения не более двух процедур составил 85% у пациентов с ЭК, частота осложнений составила 6%. Авторами был сделан вывод, что аспирация содержимого ЭК с проведением склеротерапии этанолом является безопасным и эффективным методом лечения этой патологии [19].

Необходимо подчеркнуть безопасность метода в аспекте влияния этанола на ткани, в связи с тем, что недостаток такого рода информации обуславливает сдержанное отношение к широкому применению метода в клинической практике. Результаты нашего исследования подтвердили отсутствие отрицательного влияния этанола на яичко.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что склеротерапия ЭК является доступным малотравматичным методом лечения, при этом необходимо дальнейшее углубленное изучение возможностей его применения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что при использовании предложенного нами подхода к лечению кист придатка яичка у пациентов отмечается меньшая выраженность болевого синдрома при оценке по визуально-аналоговой шкале, а также по потребностям в приеме анальгетиков после хирургического лечения.

Также у пациентов основной группы после проведенного лечения отмечалась более благоприятная динамика показателей спермограммы: более выраженное относительно группы сравнения повышение общего объема эякулята и количества сперматозоидов в 1 мл эякулята. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lundstrom KJ, Soderstrom L, Jernow H, Stattin P, Nordin P. Epidemiology of hydrocele and spermatocele; incidence, treatment and complications. *Scand J Urol* 2019 Apr 16:1-5. doi: 10.1080/21681805.2019.1600582.
2. Li BK, Wang X, Liu CX, Zheng SB, Li HL, Li LP, et al. Influence of reproductive tract obstruction on expression of epididymal proteins and their restoration after patency. *Asian J Androl* 2013;15(1):105–109. doi: 10.1038/aja.2012.64.
3. Blair RJ. Testicular and scrotal masses. *Pediatr Rev* 2014; 35 (10): 450-451. doi: 10.1542/pir.35-10-450.
4. Blevic 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. *Pediatr Med Chir* 2018;29;40(1):20-22. doi: 10.4081/pmc.2018.162.
5. 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 (ECLs) in Young Men With Fertility Requirements. *Urology* 2018; 122(97):103. doi: 10.1016/j.urology.2018.08.007.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

6. Медведев М.В., Шагоха Ю.В., Кубрина М.В., Потапова Н.В. Пренатальная ультразвуковая диагностика кисты придатка яичка. *Пренатальная диагностика* 2018;17(2):176-178. doi: 10.21516/2413-1458-2018-17-2-176-178 [Medvedev M.V., Shatoha U.V., Kubrina M.V., Potapova N.V. Prenatal ultrasound diagnosis of cysts of the epididymis. *Prenatal'naya diagnostika = Prenatal diagnosis* 2018; 17 (2): 176-178 doi: 10.21516/2413-1458-2018-17-2-176-178 (In Russian)].
7. Francis J, Levine L. Aspiration and sclerotherapy: a nonsurgical treatment option for hydroceles. *J Urol* 2013;189:1725–1729. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.008.
8. Садретдинов Р.А., Полуни А.А., Асфандияров Ф.Р., Воронина Л.П. Анализ показателей спермограммы у бесплодных мужчин Астраханского региона. *Кубанский научный медицинский вестник* 2015;(3):94-97. doi: 10.25207/1608-6228-2015-3-94-97. [Sadretdinov RA, Polunin AA, Asfandiyarov FR, Voronina LP. Analysis of spermogram in infertile men of astrakhan region. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin* 2015;(3):94-97. (In Russian)]. doi: 10.25207/1608-6228-2015-3-94-97
9. Jiang HT, Yuan Q, Liu Y, Liu ZQ, Zhou ZY, Xiao KF, et al. Multiple advance surgical techniques to treat acquired seminal duct obstruction. *Asian J Androl* 2014; 16: 912-916. doi: 10.4103/1008-682X.139256.
10. Lundström KJ, Söderström L, Jernow H, Stattin P, Nordin P. Epidemiology of hydrocele and spermatocele; incidence, treatment and complications. *Scand J Urol* 2019;53(2-3):134-138. doi: 10.1080/21681805.2019.1600582.
11. Wampler SM, Llanes M. Common scrotal and testicular problems. *Prim Care* 2010; 37 (3): 613-626.x. doi: 10.1016/j.pop.2010.04.009.
12. Sigurdsson T, Johansson JE, Jahnson S, Helgesen F, Andersson SO. Polidocanol sclerotherapy for hydroceles and epididymal cysts. *J Urol* 1994; 151: 898-901. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35117-0
13. Yang JR, Wei YB, Yan B, Yin Z, Gao YL, Wang Z, et al. Comparison between Open Epididymal Cystectomy and Minimal Resection of Epididymal Cysts Using a Scrotoscope: A Clinical Trial for the Evaluation of a New Surgical Technique. *Urology* 2015;85(6):1510-1514.
14. Niedzielski J, Miodek M, Krakos M. Epididymal cysts in childhood — conservative or surgical approach. *Pol Przegl Chir* 2012;84(8):406-410. doi: 10.2478/v10035-012-0068-2.
15. Hegazy AF, Atrebi M. Management challenges of epididymal cysts in childhood. *Med J Cairo Univ* 2012;80:909–912.
16. Park HK, Paick SH, Kim HG, Lho YS, Bae SR Induction of contraception by intraepididymal sclerotherapy. *World J Mens Health* 2014 Aug;32(2):83-6. doi: 10.5534/wjmh.2014.32.2.83.
17. East JM, DuQuesnay D. Sclerotherapy of idiopathic hydroceles and epididymal cysts: a historical comparison trial of 5% phenol versus tetracycline. *West Indian Med J* 2007; 56 (6): 520-525. PMID: 18646496.
18. Karaman A, Afsarlar CE, Arda N. Epididymal cyst: not always a benign condition. *Int J Urol* 2013;20(4):457-458. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03152.x.
19. Low LS, Nair SM, Davies AJW, Akapita T, Holmes MA. Aspiration and sclerotherapy of hydroceles and spermatoceles/epididymal cysts with 100% alcohol. *ANZ J Surg.* 2020;(1-2):57-56. doi: 10.1111/ans.15467.
20. Усупбаев А.Ч., Кутболсун У.У. Эпидемиология кистозных заболеваний придатка яичка. *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана* 2019;3:136-139. doi:10.26104/NNTIK.2019.45.557 [Usupbaev A.CH., Kutbolsun U.U. Epidemiology of cystic diseases of the epididymis. *Nauka, novye tekhnologii i innovacii Kyrgyzstana = Science, new technologies and innovations of Kyrgyzstan* 2019; 3: 136-139.

**Сведения об авторах:**

Саркисян Д.В. – аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Российского университета дружбы народов, [davdoc.uro@gmail.com](mailto:davdoc.uro@gmail.com)  
Sarkisyan D.V. – postgraduate student, Department of Urology and Operative Nephrology, with a course of oncurology, Peoples Friendship University of Russia, [davdoc.uro@gmail.com](mailto:davdoc.uro@gmail.com)  
ORCID 0000-0002-3615-0815

Виноградов И.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Российского университета дружбы народов, [ivvinogradov@mail.ru](mailto:ivvinogradov@mail.ru), AuthorID 288453

Vinogradov I.V. – DrSc, professor of the Department of Urology and Operative Nephrology, with a course of oncurology, Peoples Friendship University of Russia, [ivvinogradov@mail.ru](mailto:ivvinogradov@mail.ru)  
ORCID 0000-0001-7469-3952

Виноградова Е.В. – к.м.н., врач-уролог ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 170 ДЗМ», [vinoelena@yandex.ru](mailto:vinoelena@yandex.ru)

Vinogradova E.V. – PhD, urologist of Moscow clinic №170 DZM, [vinoelena@yandex.ru](mailto:vinoelena@yandex.ru)  
ORCID 0000-0002-8222-8927

**Вклад авторов:**

Саркисян Д.В. – сбор и статистическая обработка, написание текста, 50%  
Виноградов И.В. – концепция и дизайн исследования, 30%  
Виноградова Е.В. – получение данных и анализ статистических данных, 20%

**Authors' contributions:**

Sarkisyan D.V. – collection and statistical processing, writing text, 50%  
Vinogradov I.V. – research concept and design, 30%  
Vinogradova E.V. – data acquisition and analysis of statistical data, 20%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
*Financing.* The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 14.05.20

*Received:* 14.05.20

**Принята к публикации:** 29.05.20

*Accepted for publication:* 29.05.20

# Структурные преобразования мочевого пузыря и его сосудистой системы у мужчин пожилого и старческого возраста

**С.В. Куликов, И.С. Шорманов, А.С. Соловьев**

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 150000, г. Ярославль, ул.Революционная, 5

**Ответственный за контакт с редакцией:** Шорманов Игорь Сергеевич, [i-s-shormanov@yandex.ru](mailto:i-s-shormanov@yandex.ru)

**Введение.** Изменения нижних мочевых путей у людей пожилого и старческого возраста заключаются в снижении емкости и потери эластичности мочевого пузыря, а также в возникновении детрузорной гиперактивности. Причины данных морфофункциональных нарушений на сегодняшний день до конца не изучены и в литературе описываются противоречиво. Однако основная роль в этих процессах, по мнению большинства авторов, отводится циркуляторной гипоксии. Целью настоящего исследования явилось изучение структурных изменений мочевого пузыря и его сосудистого русла у лиц пожилого и старческого возраста, а также определение роли данных изменений в развитии функциональных нарушений.

**Материалы и методы.** Проанализирован аутопсийный материал 15 мужчин в возрасте 60-80 лет. Контрольную группу составили 10 лиц в возрасте 20-30 лет, погибших в результате травм.

**Результаты и обсуждение.** С помощью ряда гистологических методик показано, что у мужчин пожилой и старческой возрастной категории в сосудистом бассейне мочевого пузыря наблюдается сочетание атеросклеротических и ангиотонических изменений, свойственных гипертензии, приводящие к редукции кровотока в его стенке, ишемии и гипоксии мускулатуры детрузора с развитием в нем атрофии и склероза.

**Выводы.** В процессе старения происходит ремоделирование сосудистого русла стенки мочевого пузыря, что приводит к развитию в ней склеротических изменений и сопровождается снижением эластичности. Данные изменения могут быть одним из звеньев патогенеза развития симптомов нарушения функции нижних мочевых путей у лиц пожилого и старческого возраста.

**Ключевые слова:** мочевой пузырь, морфология, возрастная инволюция, ангиосклероз, ишемия, детрузор.

**Для цитирования:** Куликов С.В., Шорманов И.С., Соловьев А.С. Структурные преобразования мочевого пузыря и его сосудистой системы у мужчин пожилого и старческого возраста. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):124-129

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-124-129

## Structural transformations of the bladder and its vascular system in the elderly and senile age patients

**S. V. Kulikov, I. S. Shormanov, A. S. Solovyev**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education

«Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,

5, Revolutsionnaya Street, Yaroslavl, 150000, Russia

**Contacts:** Shormanov Igor Sergeevich, [i-s-shormanov@yandex.ru](mailto:i-s-shormanov@yandex.ru)

**Introduction.** Changes in the lower urinary tract in elderly and senile people include a decrease in the capacity and loss of elasticity of the bladder, as well as the occurrence of detrusor hyperactivity. The causes of these morphological and functional disorders have not been fully studied to date and are described in the literature inconsistently. However, the main role in these processes, according to most authors, is assigned to circulatory hypoxia. The aim of the study was to study structural changes in the bladder and its vascular system in elderly and senile people.

**Materials and methods.** The material was taken during the autopsy of 15 men aged 60-80 years. In control group 10 people aged 20-30 years who died as a result of injuries were included.

**Results.** Using a number of histological methods, it was shown that men of this age category have a combination of atherosclerotic and angiotonic changes in the vascular pool of the urinary bladder, which are characteristic of hypertension, leading to a reduction of blood flow in the wall, ischemia and hypoxia of the detrusor musculature with the development of atrophy and sclerosis in it.

**Conclusions.** The changes in bladder wall vasculature occurred during the aging process lead to hypoxia, sclerosis development and loss of elastic features of detrusor. This may be one the reason of lower urinary tract symptoms development in older and senile patients.

**Key words:** bladder, morphology, age-related involution, angiosclerosis, ischemia, detrusor.

**For citation:** Kulikov S. V., Shormanov I. S., Solovyev A. S. Structural transformations of the bladder and its vascular system in the elderly and senile age patients. Experimental and clinical urology 2020;(2):124-129

## ВВЕДЕНИЕ

Процесс старения населения планеты становится одной из наиболее значимых социальных трансформаций двадцать первого века [1-5]. Согласно статистическим данным с возрастом увеличивается число лиц с расстройствами функции нижних мочевых путей [6-8]. Клинически и уродинамически возрастные изменения нижних мочевых путей проявляются снижением скорости потока мочи и емкости мочевого пузыря, появлением его гиперактивности, а также увеличением объема остаточной мочи [9,10]. Причины подобных патологических состояний до сегодняшнего дня не совсем понятны. Также не ясны различия между последствиями так называемого «биологического старения» и нарушениями, связанными с экзогенными факторами, такими как образ жизни, вредные привычки, сопутствующие заболевания и т.д. [11,12]. По мнению большинства авторов, в качестве наиболее важных «внешних» факторов дизурических явлений выступают сосудистые расстройства и нарушение нервной трофики, прогрессирующие в процессе старения человека. При этом в качестве причин регионарных гемодинамических нарушений, чаще всего исследователи называют атеросклероз сосудов малого таза, эндотелиальную дисфункцию, гормональные нарушения и инфравезикальную обструкцию [13-15].

Между тем, в литературе достаточно фрагментарно и противоречиво описывается морфология сосудистого русла мочевого пузыря в аспекте естественного старения, а также связь между системным нарушением гемодинамики и расстройствами кровообращения в стенке органа, отражающие морфогенез «сенильного детрузора» [16-18]. Сложившаяся ситуация требует проведения масштабных сравнительных исследований с привлечением больших популяций людей разных возрастных групп и использованием современных морфологических методик. Все это и предопределило ход и характер нашей работы.

Целью настоящего исследования явилось изучение структурных изменений мочевого пузыря и его сосудистого русла у мужчин пожилого и старческого возраста, а также определение роли данных изменений в развитии функциональных нарушений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Кусочки мочевого пузыря были взяты у 15 мужчин в возрасте 60-80 лет, умерших от заболеваний, не относящихся к урологической и сердечно-сосудистой патологии. В качестве контроля использовали материал, полученный от 10 лиц в возрасте 20-30 лет, погибших в результате травм. Из различных зон мочевого пузыря вырезали фрагменты стенки на всю толщину, включая наружную оболочку и паравезикальную клетчатку. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и

заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином, по Массону – на соединительную ткань и по Харту – на эластические волокна.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При микроскопическом исследовании выявлено, что уротелий (переходный эпителий), выстилающий слизистую оболочку мочевого пузыря, имел неравномерную толщину, в результате чередования участков атрофии и гиперплазии. Эпителиальные клетки уротелия имели светлую и вакуолизированную цитоплазму, т.е. подвергались гидропической дистрофии. Кроме того, обнаруживалась и десквамация клеток эпителия, иногда достигавшей практически полной утраты выстилки, что свидетельствует не только о дистрофии, но и о нарушении регенераторного процесса (рис. 1). В собственной пластинке слизистой оболочки выявлялось разрастание грубоволокнистой соединительной ткани и появление в ней воспалительного инфильтрата, представленного лимфоцитами и плазматическими клетками с единичными нейтрофилами, что указывает на наличие хронического воспаления (рис. 1). Подслизистая основа мочевого пузыря, как и собственная пластинка, также подвергалась разрастанию грубоволокнистой соединительной ткани. В мышечной оболочке (детрузоре) выявлялось незначительное истончение пучков гладкомышечных волокон, между которыми, нередко, по сравнению с контрольной серией, определялись крупные прослойки грубоволокнистой соединительной ткани, или хорошо заметная тонкопетлистая сеть, состоящая из коллагеновых волокон (рис. 2). В тоже время количество эластических волокон, оплетающих пучки гладких мышц детрузора, уменьшалось, а оставшиеся волокна подвергались дефрагментации.

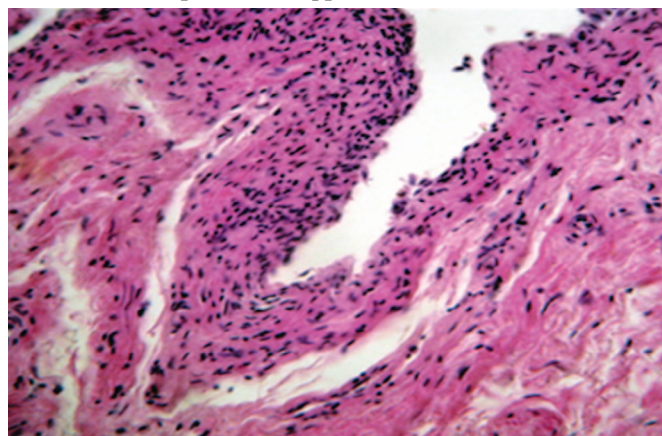


Рис. 1. Десквамация уротелия и хроническое воспаление слизистой оболочки. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 200  
 Fig. 1. Urothelial desquamation and chronic mucosal inflammation. Stained with hematoxylin-eosin. Increase 200

Грубые структурные изменения наблюдались и в сосудистом бассейне мочевого пузыря, включая артерии и вены различного калибра. Так, в крупных внеорганных артериях и артериях наружной оболочки с

паравезикулярной клетчаткой определялись атеросклеротические бляшки, находящиеся в стадии липосклероза и атероматоза, что приводило, в ряде случаев, к сужению просвета сосудов выше 25%. Кроме того, в них отмечалось расщепление внутренней эластической мембраны на несколько отдельных пластинок (гиперэластоз).

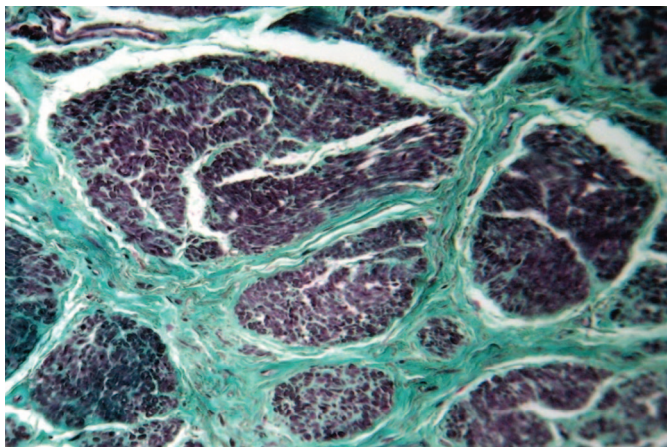


Рис. 2. Разрастание грубоволокнистой соединительной ткани в виде узкопетливой сети между атрофированными мышечными пучками. Окраска по Массону. Увеличение 160

Fig. 2. Growth of coarse-fiber connective tissue in the form of a narrow-leaf network between atrophied muscle bundles. Color by Masson. Increase 160

Во внутриорганных артериях мочевого пузыря, относящихся к сосудам мышечного типа, также происходили заметные изменения. Так, в крупных и средних артериях, по сравнению с контролем, наблюдалось утолщение стенки вследствие гипертрофии и гиперплазии гладких миоцитов средней оболочки (медии). Внутренняя эластическая мембрана данных сосудов становилась более складчатой, «гофрированной», утолщенной и расщепленной на отдельные пластинки (рис. 3). Эндотелиальные клетки внутренней оболочки (интимы) вытягивались и ориентировались перпендикулярно просвету сосуда, принимая «частоколообразный» вид. Кроме того, в крупных артериях мочевого пузыря, наряду с утолщением медии, наблюдалось появление расширенного интимального слоя с равномерным и не-

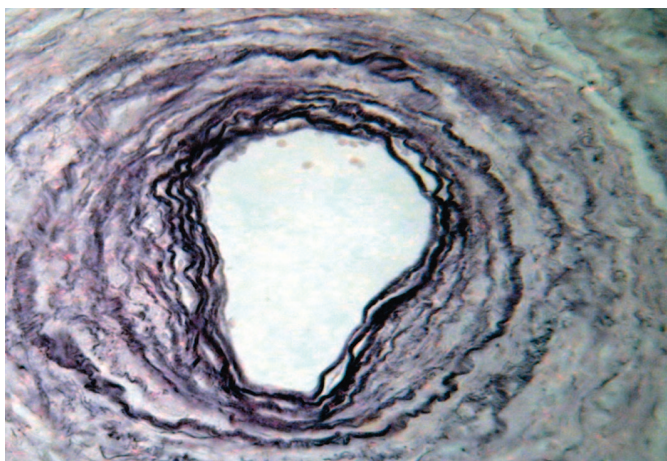


Рис. 3. Крупная артерия мышечного типа с утолщенными стенками и расщеплением внутренней эластической мембраны на отдельные пластинки. Окраска по Харту. Увеличение 200

Fig. 3. Large muscle-type artery with thickened walls and splitting of the internal elastic membrane into separate plates. Color by Hart. Increase 200

равномерным расположением в нем продольно-расположенных пучков гладких миоцитов. Данный слой в части артерий замещался на грубоволокнистую соединительную ткань, просвет их заметно суживался, а медия подвергалась атрофии и склерозу (рис. 4). Описанные патологические изменения в стенках артерий указывают на повышение тонуса сосудов в результате наличия артериальной гипертензии с выраженным повышением диастолического давления.

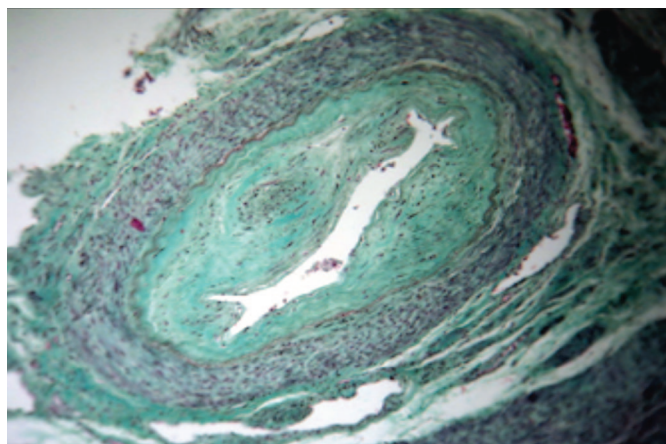


Рис. 4. Крупная артерия мышечного типа с атрофией и склерозом циркулярной гладкой мускулатуры меди, выраженным утолщением интимы за счет разрастания соединительной ткани, а также значительным сужением просвета. Окраска по Массону. Увеличение 160

Fig. 4. large muscle-type artery with atrophy and sclerosis of the circular smooth muscles of the media, a pronounced thickening of the intima due to the growth of connective tissue, as well as a significant narrowing of the lumen. Color by Masson. Increase 160

Морфологические изменения претерпевали и внутриорганные мелкие артерии и артериолы, относящиеся к сосудам сопротивления. Они имели утолщенную стенку и неравномерную складчатость внутренней эластической мембраны, по сравнению с сосудами контрольной серии. Большая часть артерий подвергалась гиалинозу. Этот процесс характеризуется появлением утолщенной, однородной, гомогенной стенки артерии с резким уменьшением просвета и утратой характерных слоев и, особенно, гладких миоцитов в средней оболочке (рис. 5). Исчезновение гладкой мускулатуры,

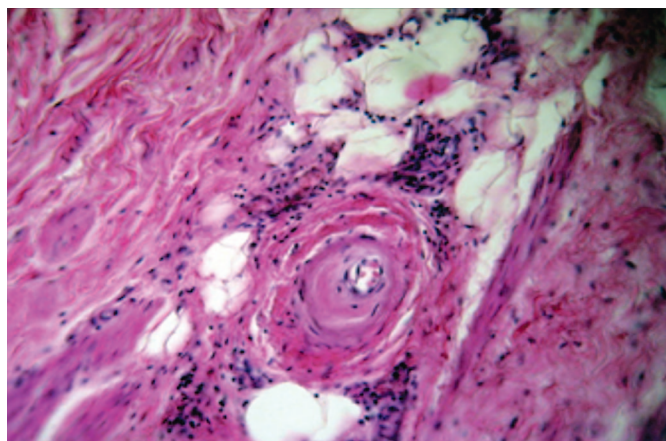


Рис. 5. Гиалиноз мелкой артерии с утолщением стенки и резким сужением просвета. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 200.

Fig. 5. Hyaline arteriosclerosis of a small artery with a thickening of the wall and a sharp narrowing of the lumen. Stained with hematoxylin-eosin. Increase 200



обладающей сократительной функцией, приводило к неспособности таких сосудов менять тонус, поддерживая состояние хронической гипоксии.

Большинство вен собственной пластинки, подслизистой основы, мышечной оболочки, адвентиции и паравезикальной клетчатки мочевого пузыря, по сравнению с контрольной серией, имели более толстую, за счет склероза, стенку. Количество в ней гладких миоцитов во внутреннем и среднем слоях резко уменьшалось, по сравнению с сосудами контрольной серии, где они имели достаточно мощные мышечные пучки, сокращение которых обеспечивало движение крови к сердцу против действия силы тяжести.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, наши исследования позволили определить, что у мужчин в процессе старения наблюдаются изменения в различных тканевых компонентах и слоях стенки мочевого пузыря, которые, как мы полагаем, являются морфологической основой возрастной инволюции. Наиболее выраженные структурные преобразования выявляются в сосудистом русле этого органа. В частности, в крупных внеорганных артериях мышечно-эластичного типа формируются атеросклеротические бляшки, вызывающие сужение просвета, что влечет за собой развитие хронической ишемии и гипоксии стенки мочевого пузыря. Наряду с изменениями во внеорганных артериях, одновременно, выраженному ремоделированию подвергаются и внутриорганные артерии мышечного типа различного калибра. В крупных и средних артериях этого органа морфологическая перестройка выражается в развитии гипертрофии гладкой мускулатуры меди и гиперэластоза, что отражает усиление тонуса данных сосудов [19,20]. В более мелких артериях мочевого пузыря (артерии сопротивления) наблюдается морфологическая картина гиалиноза. Данный процесс обусловлен периодически возникающей плазморрагией и плазматическим пропитыванием интимы, а затем и меди, с образованием плотной гомогенной белковой массы, замещающей все слои стенки, значительно суживающей просвет, что наряду с атеросклеротическими бляшками еще больше усиливает хроническую гипоксию. Таким образом, структурная перекалибровка внутриорганных артерий различного уровня является выражением имеющейся у пациента гипертензии, причем, нередко, с кризовым течением и высокими цифрами артериального давления. Следовательно, сочетание атеросклеротических и ангиотонических, свойственных гипертензии, изменений в пожилом и старческом возрасте у мужчин приводит к вовлечению всего артериального русла мочевого пузыря, от поражения магистральных артерий до мелких сосудов сопротивления с редукцией кровотока в органе.

Наряду с этим, в порядке адаптации к изменившимся условиям кровообращения, проявляющейся ишемией

стенки мочевого пузыря, в артериях крупного и среднего калибра, по всей их окружности, наблюдается появление интимального слоя, состоящего из продольно-расположенных гладких миоцитов, сокращение которых приводит к значительному уменьшению просвета и повышению сопротивления кровотоку, что позволяет «переключать» потоки артериальной крови в разные части детрузора, в зависимости от его функциональной потребности. В литературе такие артерии получили название «закрывающихся», а данный слой – «функциональным» [21]. Следует отметить, что со временем интимальный слой закрывающихся артерий подвергается склерозу, а просвет их уменьшается, что также ведет к прогрессированию хронической гипоксии. Склеротическим и атрофическим изменениям подвергаются внеорганные и внутриорганные венозные коллекторы, способствуя, тем самым, нарушению венозного оттока. Фактор хронической гипоксии, активируя колагеногенез, способствует развитию склероза собственной пластинки, подслизистой основы и межмышечной соединительной ткани, что сопровождается атрофическими изменениями в детрузоре и угнетению его сократительной функции. Возникшие функциональные нарушения со стороны структурно измененного мышечного слоя лежат в основе такого состояния как «сенильный мочевой пузырь». Кроме того, нарушение сосудистой трофики сопровождается повреждением уротелия, снижая его способность к нормальной регенерации, что приводит к снижению защитных свойств, частичной или полной десквамации и неминуемо инициирует развитие хронического воспаления, склероза и замыкания «порочного круга».

## ВЫВОДЫ

1. В ходе старения человека ремоделированию подвергается все сосудистое русло мочевого пузыря, включая внеорганные артерии, внутриорганные артерии и венозные коллекторы различного калибра;
2. Во внеорганных артериях мочевого пузыря, имеющих строение сосудов эласто-мышечного типа, отмечается стенозирующий атеросклероз и гиперэластоз;
3. Внутриорганные артерии мочевого пузыря мышечного типа крупного и среднего калибра характеризуются гиперэластозом и утолщением средней оболочки за счет пролиферации гладких миоцитов;
4. Внутриорганные артерии мышечного типа мелкого калибра подвергаются гиалинозу, который выражается в виде значительного сужения просвета и замещения всех слоев стенки гомогенной бесструктурной массой;
5. Изменения внутриорганных артерий различного калибра являются отражением длительно существующей гипертензии с периодически наступающими кризами;
6. В условиях нарушенной гемодинамики в стенке мочевого пузыря, в порядке адаптации, формируются закрывающиеся артерии с хорошо заметным функциональным слоем в интимае; ■

7. Роль замыкающих артерий сводится к «переключению» потоков артериальной крови в зависимости от функциональной потребности;

8. Со временем стенки внутриорганных артерий склерозируются, в том числе и функциональный слой замыкающих сосудов, а их просвет уменьшается;

9. Вены мочевого пузыря утрачивают мощный гладкомышечный слой в стенке и подвергаются склерозу;

10. Ремоделирование артериального бассейна мочевого пузыря, сопровождаясь ишемией ее стенки, приводит к развитию склероза слизистой оболочки, подслизистой основы, атрофии гладкой мускулатуры детрузора, уменьшению в нем эластических волокон с их дефрагментацией;

11. Редукция кровотока в мочевом пузыре приводит к дистрофии уротелия, десквамации и развитию хронического активного воспаления слизистой оболочки. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Барсуков В.Н., Чекмарева Е.А. Последствия демографического старения и ресурсный потенциал населения «третьего возраста». *Проблемы развития территории* 2017;(3):92-108. Barsukov V.N., Chekmareva E.A. Posledstviya demograficheskogo stareniya i resursnyiy potentsial naseleniya «tretego vozrasta». [Consequences of demographic aging and resource potential of the "third age" population] *Problemy razvitiya territorii* 2017;(3):92-108. (In Russian)
2. Кременцова А.В., Конрад А.А. Историческая динамика распределения продолжительности жизни человека. *Успехи геронтологии* 2001;(8):14-21. Kremntsova A.V., Konradov A.A. Istoricheskaya dinamika raspredeleniya prodolzhitel'nosti zhizni cheloveka [Historical dynamics of the distribution of human life expectancy] *Uspekhi gerontologii* 2001;(8):14-21. (In Russian)
3. Бараненкова Т.А. Старение населения и его социально-экономические последствия. *Вестник Института экономики РАН* 2017;(2):47-64. Baranenkova T.A. Starenie naseleniya i ego sotsial'no-ehkonomicheskie posledstviya [Population ageing and its socio-economic consequences] *Vestnik Instituta ehkonomiki RAN* 2017;(2):47-64. (In Russian)
4. Мудраковская Э.В., Горелик С.Г., Колпакова Н.А., Журавлева Я.В. Гиперактивный мочевой пузырь у лиц пожилого и старческого возраста. *Научные ведомости Белгородского государственного университета* 2012;18(10):106-110. Mudrakovskaya E.V., Gorelik S.G., Kolpakova N.A., Zhuravleva Ya.V. Giperaktivnyy mochevoj puzyr' u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Hyperactive bladder in the elderly and senile] *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta* 2012;18(10):106-110. (In Russian)
5. Зорина Е.Н. Старение населения и уровень жизни населения третьего возраста. *Вестник Института экономических исследований* 2017;8(4):102-108. Zorina E.N. Starenie nase-leniya i uroven' zhizni naseleniya tret'ego vozrasta [Aging of the population and the standard of living of the third age population]. *Vestnik Instituta ehkonomicheskikh issledovaniy* 2017;8(4):102-108. (In Russian)
6. Сосновский С.О., Хейфиц В.Х., Каган О.Ф. К диагностике и лечению гиперактивного мочевого пузыря у мужчин. *Урологические ведомости* 2015;5(2):13-19. Sosnovskij S.O., Khefjits V.KH., Kagan O.F. K diagnostike i lecheniyu giperaktivnogo mochevogo puzyrya u muzhchin. [To the diagnosis and treatment of hyperactive bladder in men]. *Urologicheskie vedomosti* 2015;5(2):13-19. (In Russian)
7. Кузьмин И.В. Эпидемиологические аспекты гиперактивного мочевого пузыря и ургентного недержания мочи. *Урологические ведомости* 2015;5(3):30-33. Kuz'min I.V. Ehpideмиологические аспекты giperaktivnogo mochevogo puzyrya i urgentnogo nederzhaniya mochi. [Epidemiological aspects of overactive bladder and urgent urinary incontinence]. *Urologicheskie vedomosti* 2015;5(3):30-33. (In Russian)
8. Мазо Е.Б., Школьников М.Е., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь у больных пожилого возраста. *Урология* 2006;(6):145-147. Mazo E.B., Shkol'nikov M.E., Krivoborodov G.G. Giperaktivnyy mochevoj puzyr' u bol'nykh pozhilogo vozrasta. [Hyperactive bladder in elderly patients]. *Urologiya* 2006;(6):145-147. (In Russian)
9. Кривобородов Г.Г. Применение альфа-блокаторов для устранения симптомов со стороны нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии простаты. *Медицинский совет* 2014;(19):24-27. Krivoborodov G.G. Primenenie al'fa-blokatorov dlya ustraneniya simptomov so storony nizhnikh mochevykh putej pri dobrokachestvennoj giperplazii prostaty. [The use of alpha-blockers to eliminate symptoms from the lower urinary tract in benign prostatic hyperplasia]. *Meditsinskij sovet* 2014;(19):24-27. (In Russian)
10. Куренков А.В., Комяков Б.К. Результаты уродинамического обследования больных пожилого и старческого возраста с симптомами нижних мочевых путей. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(2):110-113. Kurenkov A.V., Komyakov B.K. Rezultatyi urodynamiceskogo obsledovaniya bolnykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s simptomami nizhnih mochevykh putej [Results of urodynamic examination of elderly and senile patients with lower urinary tract symptoms]. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana* 2013;8(2):110-113. (In Russian)
11. Парфенов В.А. Неврологические аспекты недержания мочи у пожилых людей. *Неврология, нейропсихиатрия. Психосоматика* 2013;(1):34-38. Parfenov V.A. Nevrologicheskie aspekty nederzhaniya mochi u pozhilykh lyudey. [Neurological aspects of urinary incontinence in the elderly]. *Nevrologiya, neyropsihiatriya. Psihosomatika* 2013;(1):34-38. (In Russian)
12. Мазо Е.Б., Школьников М.Е., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь у больных пожилого возраста. *Consilium Medicum* 2006;8(12):97-101. Mazo E.B., Shkolnikov M.E., Krivoborodov G.G. Giperaktivnyy mochevoj puzyr' u bolnykh pozhilogo vozrasta. [Hyperactive bladder in elderly patients]. *Consilium Medicum* 2006;8(12):97-101. (In Russian)
13. Раснер П.И., Пушкарь Д.Ю. Симптомы нижних мочевых путей: медикаментозное лечение симптомов фазы накопления. *Consilium Medicum* 2016;18(7):30-36. Rasner P.I., Pushkar D.Yu. Simptomiy nizhnih mochevykh putej: medikamentoznoe lechenie simptomov fazyi nako-pleniya. [Lower urinary tract symptoms: medication for symptoms of the accumulation phase]. *Consilium Medicum* 2016;18(7):30-36. (In Russian)
14. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Апетов С.С., Ворслов Л.О., Калинин С.Ю. Ноктурия: современные гендерные аспекты эпидемиологии, па-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

тогенеза и диагностики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(3):113-122. Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Apetov S.S., Vorslov L.O., Kalinchenko S.Yu. Nokhuriya: sovremennyye gendernyye aspekty epidemiologii, patogenez i diagnostiki. [Nocturia: modern gender aspects of epidemiology, pathogenesis and diagnostics]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013;(3):113-122. (In Russian).

15. Вишнеvский Е.Л., Лоран О.Б., Вишнеvский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М.:ТЕРРА,2001:96 с. Vishnevskiy E.L., Loran O.B., Vishnevskiy A.E. Klinicheskaya otsenka rasstroystv mocheispushkaniya. [Clinical evaluation of urination disorders.]. Moscow.:TERRA,2001:96 p. (In Russian).

16. Вишнеvский А.Е., Степанова Н.А., Михайлова Е.В. Сосудистые эффекты альфа-адреноблокаторов и их клиническое значение у больных доброкачественной гиперплазией простаты. *Клиническая фармакология и терапия* 2004;(4): - С.90-93. Vishnevskiy A.E., Stepanova N.A., Михайlova E.V. Sosudistyie efektyi alfa-adrenoblokatorov i ih klinicheskoe znachenie u bolnyih dobrokachestvennoy giperplaziey prostaty [Vascular effects of alpha-blockers and their clinical significance in patients with benign prostatic hyperplasia]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2004;(4): 90-93. (In Russian).

17. Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Неймарк А.И., Исаенко В.И., Молодых О.П., Колдышева Е.В. и др. Роль структурно-функциональных изменений гладко-мышечных клеток детрузора и предстательной железы в развитии гиперактивного мочевого пузыря. *Фундаментальные исследования* 2012;(5):68-73. Lushnikova E.L., Nepomnyaschih L.M., Neymark A.I., Isaenko V.I., Molodyih O.P., Koldyisheva E.V. i dr. Rol strukturno-funktsionalnyih izmeneniy gladko-myishechnyih kletok detruzora i predstatelnoy zhelezyi v razvitii giperaktivnogo mochevogo puzyrya. [The role of structural and functional changes in detrusor and prostate smooth muscle cells in the development of an overactive bladder.]. *Fundamentalnyie issledovaniya* 2012;(5):68-73. (In Russian).

18. Неймарк А.И., Лихачев А.Г., Салманов В.И., Громов О.В., Селиванов

А.А. Оценка эффективности лечения гиперактивности мочевого пузыря и анализ морфологических особенностей детрузора у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Сибирский медицинский журнал* 2010;5(1):10-14. Neymark A.I., Lihachev A.G., Salmanov V.I., Gromov O.V., Selivanov A.A. Otsenka effektivnosti lecheniya giperaktivnosti mochevogo puzyrya i analiz morfologicheskikh osobennostey detruzora u bolnyih dobrokachestvennoy giperplaziey predstatelnoy zhelezyi. [Evaluation of the effectiveness of treatment of bladder hyperactivity and analysis of morphological features of detrusor in patients with benign prostatic hyperplasia.]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2010;5(1):10-14. (In Russian).

19. Шорманов И.С. Структурное ремоделирование сосудистого бассейна почек при экспериментальном стенозе легочного ствола. *Морфология* 2004;125(1):40-44. Shormanov I.S. Strukturnoe remodelirovanie sosudistogo basseyna pochek pri eksperimentalnom stenoze legochnogo stvola. [Structural remodeling of the renal vascular pool in experimental pulmonary trunk stenosis]. *Morfologiya* 2004;125(1):40-44. (In Russian).

20. Шорманов И.С. О возможной обратимости структурных изменений сосудистого русла почек после устранения экспериментальной коарктации аорты. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2006;142(9):346-349. Shormanov I.S. O vozmozhnoy obratimosti strukturnyih izmeneniy sosudistogo rusla pochek posle ustraneniya eksperimentalnoy koarktatsii aorty. [On the possible reversibility of structural changes in the renal vascular bed after elimination of experimental aortic coarctation]. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* 2006;142(9):346-349.

21. Есипова И.К., Кауфман О.Я., Крючкова Г.С., Шахламов В.А., Яровая И.М. Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки. М.:Медицина, 1971. 310 с. Esipova I.K., Kaufman O.Ya., Kryuchkova G.S., Shahlamov V.A., Yarovaya I.M.. Ocherki po gemodinamicheskoy perestroyke sosudistoy stenki. [Essays on the restructuring of hemodynamic of the vascular wall]. Moscow:Meditsina, 1971:310 p. (In Russian).

**Сведения об авторах:**

Шорманов И.С. – заведующий кафедрой урологии с нефрологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, i-s-shormanov@yandex.ru, AuthorID 584874

Shormanov I.S. – head of the Department of urology and Nephrology of the Federal state budgetary educational institution of higher education «Yaroslavl state medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, doctor of medical Sciences, Professor, i-s-shormanov@yandex.ru, ORCID 0000-0002-2062-0421

Куликов С.В. – заведующий кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент, kulikov268@yandex.ru, AuthorID 715490

Kulikov S.V. – head of the Department of pathological anatomy of the Federal state budgetary educational institution of higher education «Yaroslavl state medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, doctor of medical Sciences, associate Professor, kulikov268@yandex.ru, ORCID 0000-0002-3331-8555

Соловьев А.С. – ассистент кафедры урологии с нефрологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук, a-s-soloviev89@yandex.ru, AuthorID 975843

Soloviev A.S. – assistant of the Department of urology and Nephrology of the Federal state budgetary educational institution of higher education «Yaroslavl state medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, candidate of medical Sciences, a-s-soloviev89@yandex.ru, ORCID 0001-5612-3227

**Вклад авторов:**

Шорманов И.С. – концепция и дизайн исследования, 40%  
Куликов С.В. – статистическая обработка, написание текста, 40%  
Соловьев А.С. – сбор и обработка материала, 20%

**Authors' contributions:**

Shormanov I.S. – research concept and design, 40%  
Kulikov S.V. – statistical processing, text writing, 40%  
Soloviev A.S. – collection and processing of material, 20%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
*Financing.* The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 30.03.20  
*Received:* 30.03.20

**Принята к публикации:** 27.04.20  
*Accepted for publication:* 27.04.20

# Опыт ведения пациентов с разрывом уретроцистоанастомоза после радикальной позадилоной простатэктомии (клинический случай)

**С.А. Серебряный, А.А. Качмазов, А.А. Григорьев, С.А. Маслов, Н.В. Поляков, Б.Я. Алексеев**  
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Россия, 105425, г. Москва, 3-я Парковая ул. д. 51

**Ответственный за контакт с редакцией:** Поляков Николай Васильевич, [nikp73@bk.ru](mailto:nikp73@bk.ru)

**Введение.** Рак предстательной железы (РПЖ) является всемирной проблемой. Международным «золотым стандартом» лечения РПЖ, обеспечивающим самую высокую онкоспецифическую выживаемость, является радикальная простатэктомия. Нарушение целостности уретроцистоанастомоза после радикальной позадилоной простатэктомии является достаточно редким осложнением, требующим либо хирургического вмешательства либо консервативного лечения. Выбор всегда не бесспорен, так как превосходство того или иного метода лечения не подтверждено.

**Материалы и методы.** Была проведена ретроспективная оценка отдаленных результатов у 93 пациентов, которым по поводу РПЖ в период с января 2015 года по ноябрь 2019 год выполнена радикальная позадилоная простатэктомия в сочетании с двусторонней подвздошной лимфаденэктомией. У 4-х пациентов наблюдались нарушения уретроцистоанастомоза в течение послеоперационного периода. Лечение было консервативным эндоскопическим во всех случаях со средним временем экспозиции катетера 18 дней, причем его удалению предшествовала цистография. Только у одного пациента в период до 2 месяцев развился уретральный стеноз, потребовавший выполнения лазерной абляции уретроцистоанастомоза.

**Обсуждение.** По данным литературы разрыв уретроцистоанастомоза наблюдается в соотношении 1:320 всех простатэктомий (0,3%). По нашим собственным данным, это осложнение наблюдалось у 2-х пациентов из 93 пролеченных (1,3%). Кроме того, имело место 2 осложнения, связанных с частичным нарушением целостности уретроцистоанастомоза, потребовавших коррекции положения уретрального катетера.

**Заключение.** При разрыве уретроцистоанастомоза после РПЭ выполнение цистотомии нецелесообразно, а продолжительная экспозиция дренажа помогает избежать повторного оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, позадилоная простатэктомия, разрыв анастомоза.

**Для цитирования:** Серебряный С.А., Качмазов А.А., Григорьев А.А., Маслов С.А., Поляков Н.В., Алексеев Б.Я. Опыт ведения пациентов с разрывом уретроцистоанастомоза после радикальной позадилоной простатэктомии (клинический случай). *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(2):130-134

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-130-134

## Experience in the management of patients with rupture of urethrocystoanastomosis after radical retropubic prostatectomy (clinical case)

**S.A. Serebryaniy, A.A. Kachmazov, A.A. Grigoriev, S.A. Maslov, N.V. Polyakov, B.Ya. Alekseev**

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. 51, 3-rd Parkovaia st., Moscow, 105425, Russia

**Contacts:** Polyakov Nikolay Vasilyevich, [nikp73@bk.ru](mailto:nikp73@bk.ru)

**Introduction.** The modern mankind carries a huge anthropogenic burden resulted by progressively worsening environmental situation, changed nutrition habits and quality of food, an increase in adverse social factors, that leads to a strong upward trend in the incidence of urolithiasis all over the world, including Russia. These patients' treatment outcomes are to a large extent determined by a concomitant drug therapy and secondary prophylaxis. In this medical care combination for patients with urolithiasis lithokinetic therapy occupies an important place.

**The aim** of this study was to investigate the efficacy and safety of the Renotinx® terpenes clinical use during lithokinetic therapy in patients with urolithiasis.

**Materials and methods.** The study included 142 patients undergoing treatment at the State budgetary institution of health care of the Astrakhan region Aleksandro - Mariinsky regional clinical hospital of Astrakhan State Medical University in 2019. The patient group consisted of 65 men and 77 women. Patients included in the study were divided into two equal groups according to the main clinical and diagnostic criteria. Patients from the group I (main group) received the standard lithokinetic therapy and 2 capsules (600 mg) of Renotinx® 3 times a day from the moment of diagnosis to the end of hospital treatment. For patients from the group II (control group) there was no Renotinx® prescribed.

**Results.** In patients from the group I renal colic was recorded in 38% of cases, among patients from the control group, renal colic occurred in 91% of cases and was usually recurrent and more challenging to manage. In patients receiving Renotinx® spontaneously passing urinary stone was noted in 76.4% of cases; in the control group, only 34.6% of cases were found to have a similar effect. A complete elimination of the urinary tract stones, as the most optimal result, was achieved in 76.4% of cases in the first group and in 25.3% cases in the control group.

**Conclusions.** This study demonstrates the high efficacy of the Renotinx® use for lithokinetic therapy in case of primary or residual kidney and ureter stones, regardless of their chemical composition.

**Key words:** prostate cancer; retropubic prostatectomy; rupture of anastomosis.

**For citation:** Serebryaniy S.A., Kachmazov A.A., Grigoriev A.A., Maslov S.A., Polyakov N.V., Alekseev B.Ya. Experience in the management of patients with rupture of urethrocystoanastomosis after radical retropubic prostatectomy (clinical case). *Experimental and clinical urology* 2020;(2):130-134

## ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является всемирной проблемой. В США в 2017 г. было выявлено 161 300 новых случаев этого заболевания, от которого погибли в этом же году 26 730 пациентов, то есть приблизительно каждый шестой пациент [1,2]. Определение специфичного для предстательной железы антигена (PSA) благоприятствует ранней диагностике РПЖ и, таким образом, улучшает статистику результатов лечения [1-5], в том числе, хирургического. После значительных успехов в хирургической технике, отработанной Р.С. Walsh и соавт., включающей сохранение сосудисто-нервного пучка и лучший контроль комплекса дорзальной вены полового члена, радикальная простатэктомия стала безопасной и осуществимой в исполнении большого числа онкоурологов [6]. Через два десятилетия после публикации техники Р.С. Walsh и соавт. многие хирурги получили большой опыт, имея крупную когорту прооперированных пациентов [7-9]. При этом основные ранние и поздние осложнения, связанные с радикальной простатэктомией, хорошо задокументированы [5,11-13].

Нарушение целостности уретроцистоанастомоза после радикальной позадилоной простатэктомии является редким осложнением и, несомненно, драматической ситуацией, когда хирург вынужден выбирать между хирургическим вмешательством и консервативным лечением [7]. Выбор всегда спорен, так как превосходство того или иного метода лечения не подтверждено.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Была проведена ретроспективная оценка отдаленных результатов у 93 пациентов, которым по поводу РПЖ в период с января 2015 года по ноябрь 2019 год выполнена радикальная позадилоная простатэктомия в сочетании с двусторонней подвздошной лимфаденэктомией, проведенной в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина. Наше исследование включало 4 пациентов в возрасте от 55 до 64 лет (среднее значение = 61,5 года), у которых наблюдались нарушения уретроцистоанастомоза в течение послеоперационного периода. У двух пациентов нарушение произошло из-за расхождения швов в зоне резекции и у двух – разрывы анастомоза произошли на первом и на десятом дне после удаления катетера Foley, через 13 и 23 дня после операции, соответственно.

Немедленное лечение состояло в уретроцистоскопии, связанной с введением проволочного проводника и установкой катетера Foley под контролем рентгеноскопии в 4-х случаях. Только 1 пациент был сразу катетеризирован. Затем проводилось еженедельное цистографическое исследование с удалением катетера Foley после отсутствия затека контрастного вещества, подтвержденных уретроцистограммой. Последующее наблюдение проводилось на протяжении от 6 до 120 месяцев (среднее значение – 25,2

месяца). Состояние пациентов оценивали с помощью изучения анамнеза, жалоб, особое внимание уделяли дефектам наполнения при ежемесячной уретроцистографии в течение первого семестра, двухгодичным измерением уровня ПСА сыворотки крови, томографии брюшной полости и сцинтиграфии костей ежегодно.

Из 4-х проанализированных случаев разрыва и нарушения целостности уретроцистоанастомоза после радикальной позадилоной простатэктомии, все 4 разрешились удовлетворительно.

Далее мы подробно представляем описание каждого случая:

**Случай 1:** Пациент К., 64-х лет, рак предстательной железы pT3aN0M0R0, сумма баллов по шкале Глисона 7 (3+4). Пациенту выполнена радикальная простатэктомия с тазовой лимфодиссекцией. Течение послеоперационного периода осложнилось дефектом уретроцистоанастомоза, подтвержденного затеком контрастного вещества при ретроградной цистографии, в связи с чем, было принято решение о более длительной экспозиции уретрального катетера. Однако на выполненной на 16-е сутки контрольной цистографии был отмечен затек контрастного вещества в паравезикальное пространство с обеих сторон, больше – справа (рис. 1). Баллон катетера, судя по изображению, располагался в паравезикальном пространстве. С целью отведения мочи пациенту на 20-е сутки после операции выполнена уретроцистоскопия, восстановление уретрального катетера. Экспозиция катетера в течение 3-х недель. Затем пациенту была выполнена контрольная цистография, при которой затека контрастного вещества за пределы мочевыводящих путей уже не было выявлено. ■

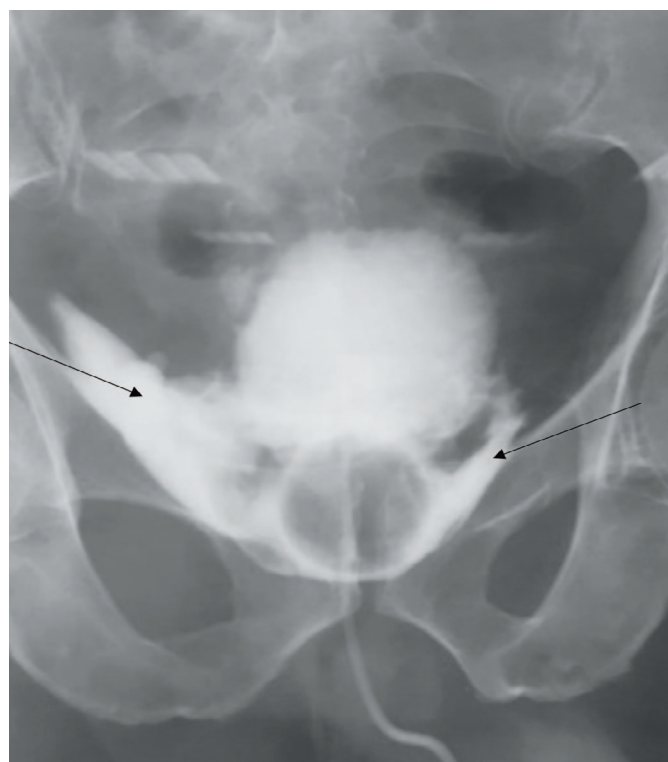


Рис. 1. Пациент К.: Ретроградная цистография на 16е сутки после операции.  
Fig. 1. Patient K.: Retrograde cystography on the 16th day after surgery

Явления частичного неудержания мочи элиминировались спустя 3 месяца.

**Случай 2:** Пациент З., 63-х лет, рак предстательной железы pT2cN0M0R0, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3+3). Пациенту выполнена радикальная простатэктомия с тазовой лимфодиссекцией. Течение послеоперационного периода осложнилось дефектом уретроцистоанастомоза, подтвержденного затеком контрастного вещества при ретроградной цистографии, выполненной на 9-е сутки (рис.2), в связи с чем было принято решение о более длительной экспозиции уретрального катетера. Спустя 4 недели после операции выполнена контрольная цистография, при которой затека контрастного вещества за пределы мочевыводящих путей не выявлено. Уретральный катетер был удален в указанные сроки, восстановилось самостоятельное мочеиспускание. Сохранявшиеся вначале признаки частичного неудержания мочи при повышении внутрибрюшного давления элиминировались вскоре после удаления уретрального катетера.



Рис. 2. Пациент З. Ретроградная цистография на 9-е сутки после радикальной простатэктомии  
Fig. 2. Patient Z. Retrograde cystography on the 9-th day after radical prostatectomy

**Случай 3:** Пациент Г., 64-х лет, рак предстательной железы pT2bN0M0R0, сумма баллов по шкале Глисона 7 (3+4). Выполнена радикальная простатэктомия с тазовой лимфодиссекцией. Течение послеоперационного периода осложнилось дефектом уретроцистоанастомоза, подтвержденного затеком контрастного вещества при ретроградной цистографии, выполненной на 7-е сутки после операции, в связи с чем, спустя 10 дней

после операции, выполнена контрольная цистография, при которой затека контрастного вещества за пределы мочевыводящих путей не выявлено (рис. 3). Уретральный катетер был удален, однако через сутки у пациента произошла острая задержка мочеиспускания, обусловленная склерозом уретроцистоанастомоза, по поводу чего, была выполнена уретроцистоскопия, восстановление уретрального катетера под оптическим контролем. Экспозиция катетера в течение 3-х недель. Имевшие место явления частичного неудержания мочи при повышении внутрибрюшного давления элиминировались вскоре после удаления уретрального катетера.

**Случай 4:** Пациент Д., 55 лет, рак предстательной железы pT2cN0M0R0, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3+3). Пациенту выполнена радикальная простатэктомия с тазовой лимфодиссекцией. Течение послеоперационного периода осложнилось дефектом уретроцистоанастомоза, подтвержденного затеком контрастного вещества при ретроградной цистографии, выполненной на 10-е сутки после операции, в связи с чем, было принято решение о более длительной экспозиции уретрального катетера. Однако катетер самостоятельно отошел, по поводу чего было выполнено восстановление уретрального катетера под рентгеноскопическим контролем. Экспозиция катетера в течение 3-х недель.

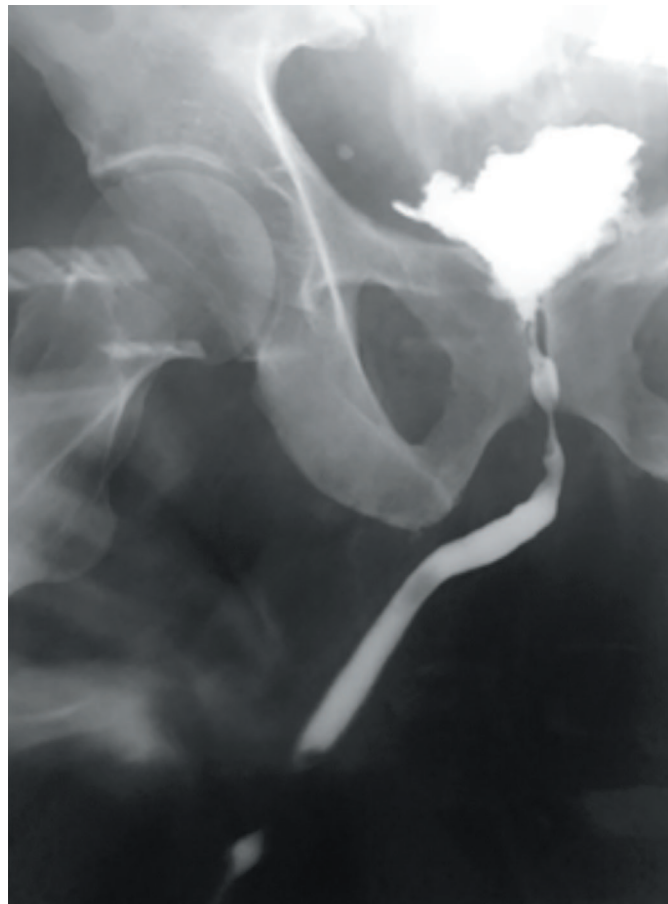


Рис. 3. Пациент Г. Уретроцистография на 10е сутки после радикальной простатэктомии  
Fig. 3. Patient G. Urethrocytography on the 10th day on the 9th day after radical prostatectomy

Спустя 20 дней после операции, выполнена контрольная цистография, при которой затека контрастного вещества за пределы мочевыводящих путей не выявлено. Уретральный катетер был удален в указанные сроки, восстановилось самостоятельное мочеиспускание.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данная работа доказывает, что консервативное ведение нарушения целостности уретроцистоанастомоза посредством установки уретрального катетера Foley было эффективным. По данным литературы частота нарушения целостности уретроцистоанастомоза составляет от 0,2% до 0,5% и наилучший способ ведения все еще является предметом обсуждения [7-9].

Наиболее распространенным послеоперационным осложнением радикальной простатэктомии являются кровотечения, частота которых уменьшается с увеличением опыта хирурга [8,11,12]. С другой стороны, частота значительных кровотечений в месте анастомоза в послеоперационный период колеблется от 0,3% до 3,2% и потребность в переливании крови очень редка [7,9,11,12,14]. Образование небольших гематом предполагает возможность консервативного лечения, однако гематомы большого объема, по данным литературы, могут вытеснять мочевой пузырь в каудальном направлении, вызывая натяжение и разрыв уретроцистоанастомоза [7,11]. В нашей серии пациентов с разрывом анастомоза, обусловленным образованием локальных гематом, не было. S.P. Hedican и P.C. Walsh исследовали 7 пациентов с разрывом уретроцистоанастомоза, возникшего после кровотечения, разделив пациентов на 2 группы. В первой группе, состоящей из 3 пациентов, было проведено консервативное лечение с длительной экспозицией уретрального катетера, в итоге у всех 3 больных развился склероз анастомоза, причем у 2 из них развилось недержание мочи. Вторая группа, подвергнутая хирургическому вмешательству по дренированию гематомы с перекладыванием анастомоза, имела лучший исход. Склероз анастомоза развился у 1 пациента и продолжительное недержание мочи – у другого [7]. О необходимости повторного вмешательства по удалению гематомы малого таза после радикальной простатэктомии указывает H. Lerog и соавт., советуя в подобных случаях перекладывание уретроцистоанастомоза [9].

J. Yang с соавт. в 2014 г. сообщили об опыте использования непрерывного шва при радикальной позадилоной простатэктомии, при этом, в их практике не было случаев разрыва везикоуретрального анастомоза [10].

Консервативное лечение может осложниться склерозом уретровезикоанастомоза, а также продолжительным недержанием мочи, с другой стороны, раннее вмешательство с сшиванием краев анастомоза повышает риск осложнений, таких как недержание мочи, эректильная дисфункция и кровотечение [7,15,16].

При разрыве уретроцистоанастомоза при перестановке уретрального катетера необходима цистоскопия с введением проволочного проводника и при введении катетера его положение должно быть подтверждено рентгеноскопией с контрастированием [10,15]. При радикальной позадилоной простатэктомии при создании уретровезикоанастомоза обычно используют шов 3-0. Уретральный катетер, как правило, удаляется на 7-10 послеоперационные сутки, однако существуют исследования, указывающие на возможность удаления катетера в более раннем периоде без нарушения заживления [14]. У нас было 2 случая острой задержки мочеиспускания после удаления катетера: на 1-й и на 10-й день после удаления катетера, без подтверждения разрыва анастомоза. Только в одном случае преждевременная смена катетера способствовала нарушению целостности анастомоза.

Мы считаем, что разрыв анастомоза не связан с опытом хирурга, учитывая возникновение такого осложнения в когорте с большим числом пациентов и не зависит от количества швов, используемых для уретроцистоанастомоза [5,7-9,13,15,17,18].

Антибиотикотерапия применялась у всех пациентов, случаев сепсиса не зафиксировано. После подтверждения стабильности клинической картины и адекватного расположения катетера, пациент выписывается из стационара для амбулаторного долечивания: прием пероральных антибиотиков и еженедельное амбулаторное обследование в объеме цистографии, что позволяет избежать чрезмерного увеличения затрат на лечение.

## ВЫВОДЫ

При нарушении целостности простатического и бульбо-мембранозного отделов уретры с краниальным смещением мочевого пузыря, введение катетера через уретру позволяет выровнять края с меньшей частотой стеноза, с последующим опусканием мочевого пузыря в его анатомическое положение [15]. В связи с этими данными проведение цистотомии у данных пациентов нецелесообразно, а продолжительная экспозиция дренажа помогает избежать повторного оперативного вмешательства. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aldoukhi AH, Roberts WW, Hall TL, Ghani KR. Holmium laser lithotripsy in the new stone age: dust or bust? *Front Surg* 2017;4:57. doi: 10.3389/fsurg.2017.00057
2. Gross AJ, Netsch C, Knipper S, Hölzel J, Bach T. Complications and early postop-

- erative outcome in 1080 patients after thulium vapoenucleation of the prostate: results at a single institution. *Eur Urol* 2013;63(5):859-67. doi: 10.1016/j.eururo.2012.11.048.
3. Kronenberg P, Traxer O. Update on lasers in urology 2014: current assessment on

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- holmium:yttrium-aluminum-garnet (Ho:YAG) laser lithotripter settings and laser fibers. *World J Urol* 2015;33(4):463-9. doi: 10.1007/s00345-014-1395-1
4. Ketan PV, Prashant HS. Thulium laser enucleation of the prostate is a safe and a highly effective modality for the treatment of benign prostatic hyperplasia - Our experience of 236 patients. *Urol Ann* 2016;8(1):76-80. doi: 10.4103/0974-7796.171494.
  5. Eton DT, Lepore SJ, Helgeson VS. Early quality of life in patients with localized prostate carcinoma: an examination of treatment-related, demographic, and psychosocial factors. *Cancer* 2001;92(6):1451-9.
  6. Berry MJ, Albertsen PC, Bagshaw MA, Blute ML, Cox R, Middleton RG, et al. Outcomes of men with clinically nonmetastatic prostate carcinoma managed with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or expectant management: a retrospective analysis. *Cancer* 2001;91(12):2302-14. doi: 10.1002/1097-0142(20010615)91:12<2302::aid-cnrcr1262>3.3.co;2-g
  7. Jacobsen SJ, Kausis SV, Bergstralh EJ, Oesterling JE, Orth, D, Klee GG, et al. Incidence of prostate cancer diagnosis in the eras before and after serum prostate-specific antigen testing. *JAMA* 1995;274(18):1445-9.
  8. Epstein JI, Walsh PC, Carter HB. Dedifferentiation of prostate cancer grade with time in men followed expectantly for stage T1c disease. *J Urol* 2001;166(5):1688-91
  9. Dillioglulugil O, Leibman D, Leibman NS, Kattan MW, Rosas AL, Scardino PT. Risk factors for complication and morbidity after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1997;157(5):1760-7
  10. Yang J, Shao PF, Lv Q, Song NH, Li J, Zhang W, et al. Continuous suture of a single absorbable suture: A new simplified vesicourethral anastomosis technique in laparoscopic radical prostatectomy. *Int Surg* 2014 Sep-Oct; 99(5): 656-661. doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00124.1
  11. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy. Results at 10 years. *J Urol* 1984;152(5Pt2):1831-6. doi: 10.1016/s0022-5347(17)32396-0
  12. Hedican SP, Walsh PC. Postoperative bleeding following radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1994; 152:1181-3. doi: 10.1016/s0022-5347(17)32534-x
  13. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999;162(2):433-8
  14. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1000 cases. *J Urol* 2001;166(5):1729-33.
  15. Shekarriz B, Upadhyay J, Wood DP. Intraoperative, perioperative, and long-term complications of radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):639-53. doi:10.1016/s0094-0143(05)70168-3
  16. Oefelein MG, Conlango LA, Rademaker AW, McVary KT. Intraoperative blood loss and prognosis in prostate cancer patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):442-7. doi: 10.1097/00005392-199508000-00029
  17. Lu-Yao GL, Albertsen P, Warren J, Yao SL. Effect of age and surgical approach on complications and short-term mortality after radical prostatectomy. A population-based study. *Urology* 1999; 54(2):301-7
  18. Heinzer H, Graefen M, Noldus J, Hammerer P, Huland H. Early complication of anatomical radical prostatectomy: Lessons from a single-center experience. *Urol Int* 1997;59(1):30-3. doi: 10.1159/000283013
  19. Guillonnet B, Rozet F, Cathelineau X, Lay F, Barret E, Doublet JD, et al. Perioperative complications of laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris 3-years experience. *J Urol* 2002;167(1):51-6.
  20. Fisher RE, Koch MO. Recognition and management of delayed disruption v esicourethral anastomosis in radical prostatectomy. *J Urol* 1992;147(6):1579-81. doi: 10.1016/s0022-5347(17)37632-2
  21. Kotkin L, Koch MO. Impotence and incontinence after immediate realignment of posterior urethral trauma: result of injury or management? *J Urol* 1996;155(5):1600-3.
  22. Igel TC, Barrett DM, Rife CC. Comparison of techniques for vesicourethral anastomosis: simple direct modified Vest traction sutures. *Urology* 1988;31(6):474-7. doi: 10.1016/0090-4295(88)90210-5
  23. Petroski RA, Thrasher JB, Hansberry KL. New use of Foley catheter for precise vesicourethral anastomosis during radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1996;155(4):1376-7.

## Сведения об авторах:

Серебряный С.А. – к.м.н., старший научный сотрудник группы эндоурологии отдела общей и реконструктивной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; volecon@mail.ru; AuthorID 695351

Serebryaniy S.A. – PhD, senior researcher of Endourology Group, 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, volecon@mail.ru

Качмазов А.А. – к.м.н., заведующий онкоурологическим отделением НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; kac.68@mail.ru; AuthorID 793473

Kachmazov A.A. – PhD, Head of Oncourology Department 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; kac.68@mail.ru

Григорьев А.А. – врач-уролог урологического отделения НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; alex.greger@yahoo.com

Grigoriev A.A. – urologist 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; alex.greger@yahoo.com

Маслов С.А. – к.м.н., заведующий урологическим отделением НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; dr.sergeymaslov@gmail.com; AuthorID 1039873

Maslov S.A. – PhD, Head of the Urology Department 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, dr.sergeymaslov@gmail.com

Поляков Н.В. – к.м.н., руководитель группы реконструктивной урологии отдела общей и реконструктивной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; nikr73@bk.ru; AuthorID 412267

Polyakov N.V. – PhD, head of the Reconstructive Urology Group 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

Алексеев Б.Я. – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, byalekseev@mail.ru; AuthorID 651796

Alekseev B.Ya. – Dr. Sc., professor, Deputy General Director for Science of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; byalekseev@nmirc.ru; ORCID 0000-0002-3398-4128

## Вклад авторов:

Серебряный С.А. – сбор и анализ клинических данных, 20%  
 Качмазов А.А. – разработка дизайна исследования, анализ результатов, 15%  
 Григорьев А.А. – анализ результатов, написание текста рукописи, 15%  
 Маслов С.А. – сбор и анализ клинических данных, 15%  
 Поляков Н.В. – разработка дизайна исследования, анализ результатов, написание текста рукописи, 25%  
 Алексеев Б.Я. – общее руководство, 10%.

## Authors' contributions:

Serebryaniy S.A. – collection and analysis of clinical data, 20%  
 Kachmazov A.A. – development of research design, analysis of the results, 15%  
 Grigoriev A.A. – analysis of the results, writing the text of the manuscript, 15%  
 Maslov S.A. – collection and analysis of clinical data, 15%  
 Polyakov N.V. – development of research design, analysis of the results, writing the text of the manuscript, 25%  
 Alekseev B.Ya. – general management, 10%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
*Financing.* The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 3.04.20  
*Received:* 3.04.20

**Принята к публикации:** 17.05.20  
*Accepted for publication:* 17.05.20



## Портативный анализатор мочи «ЭТТА АМП-01» на тест-полосках

### Экспресс-анализ мочи

- Используется для проведения экспресс-анализа проб мочи
- Построен на современных фотоэлектрических и микропроцессорных технологиях



**Вес: 180 г**

**300 анализов на одном заряде батареи**

**Ресурс: 5000 исследований**

**Гарантия 12 месяцев**

**Беспроводной протокол передачи данных**

**Простота эксплуатации**

**Результат за 1 минуту**

**Бесплатное мобильное приложение**

- Условия применения:  
в медицинских учреждениях, для проведения выездных обследований,  
для частного применения в домашних условиях

### 11 исследуемых параметров

#### ➤ ИССЛЕДУЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ

1. Глюкоза (GLU)
2. Билирубин (BIL)
3. Относительная плотность (SG)
4. pH (PH)
5. Кетоновые тела (KET)
6. Скрытая кровь (BLD)
7. Белок (PRO)
8. Уробилиноген (URO)
9. Нитриты (NIT)
10. Лейкоциты (LEU)
11. Аскорбиновая кислота (VC)



# Опыт многоэтапной хирургической реабилитации пациентки с лучевым пузырно-влагалищно-прямокишечным свищом: клинический случай

Д.Э. Елисеев<sup>1,2</sup>, Ж.Л. Холодова<sup>2</sup>, Р.С. Абакумов<sup>2</sup>, А.О. Атрощенко<sup>2</sup>, А.А. Качмазов<sup>3</sup>, Я.Д. Бекиев<sup>3</sup>, Д.В. Сидоров<sup>4</sup>, Е.Н. Черникова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Группа компаний «СМ-Клиника», Россия, 125130, г. Москва, улица Клары Цеткин, дом 33 корпус 28, пом. VII комн 7

<sup>2</sup>ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Россия, г. 107150, Москва, ул. Лосиноостровская, 45

<sup>3</sup>НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Россия, 105425, г. Москва, 3-я Парковая ул., д. 51

<sup>4</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3

<sup>5</sup>ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Россия, 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86

**Ответственный за контакт с редакцией:** Елисеев Денис Эдуардович, edionis@mail.ru

**Введение.** Генитальные свищи остаются одной из наиболее сложных и не решенных до конца проблем урогинекологии и тазовой хирургии. Несмотря на то, что за последние 30 – 40 лет значительно уменьшилось количество «акушерских» свищей, увеличилась доля травматических «гинекологических» и постлучевых свищей. Основным препятствием к выполнению реконструктивных операций при лучевых свищах служат нарушения трофики тканей, прогрессирующее снижение емкости мочевого пузыря с исходом в микроцистит и формирование сужения прямой кишки на уровне прямокишечно-влагалищного свища за счет рубцовой «шипоры», часто формирующейся в области задней стенки прямой кишки под воздействием лучевой терапии.

**Описание клинического случая.** В статье приведен клинический случай лечения сложного пузырно-влагалищно-прямокишечного свища у пациентки 45 лет, потребовавшего многоэтапного хирургического лечения.

**Обсуждение.** В настоящее время возможности реконструктивной хирургии позволяют восстановить мочеиспускание и дефекацию у многих больных со сложными и комбинированными генитальными свищами. Для этого необходима подготовка тазовых хирургов, компетентных в лечении этой сложной категории больных.

**Ключевые слова:** генитальные свищи, лучевая терапия, рак шейки матки, фистулопластика.

**Для цитирования:** Елисеев Д.Э., Холодова Ж.Л., Абакумов Р.С., Атрощенко А.О., Качмазов А.А., Бекиев Я.Д., Сидоров Д.В., Черникова Е.Н. Опыт многоэтапной хирургической реабилитации пациентки с лучевым пузырно-влагалищно-прямокишечным свищом: клинический случай. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):136-141

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-136-141

**The experience of multi-stage surgical rehabilitation of a patient with a radial vesicovaginal and rectal fistula: a clinical case**  
D.E. Eliseev<sup>1,2</sup>, J.L. Kholodova<sup>2</sup>, R.S. Abakumov<sup>2</sup>, A.O. Atroshchenko<sup>2</sup>, A.A. Kachmazov<sup>3</sup>, Ya.D. Bekiev<sup>3</sup>, D.V. Sidorov<sup>4</sup>, E.N. Chernikova<sup>5</sup>

<sup>1</sup> SM-Clinic Group of Companies, 33 Klara Tsetkin str., 28, Moscow, 125130, Russia

<sup>2</sup> FSBI Clinical Hospital of the Office of the President of the Russian Federation, 45, Losinoostrovskaya str., Moscow, 107150, Russia

<sup>3</sup> N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the FSBI «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 51, 3-rd Parkovaya str., Moscow, 105425, Russia

<sup>4</sup> P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2-nd Botkinsky pr., Moscow, 125284, Russia

<sup>5</sup> A.S. Loginova «Moscow Clinical Scientific Center DZM», 86 shosse Enthusiastov, 111123, Moscow, Russia

**Contacts:** Eliseev Denis Eduardovich, edionis@mail.ru

**Introduction.** Genital fistulas remain to be one of the most complicated and not completely resolved problems of urogynecology and pelvic surgery. Despite the fact, that over the past 30 - 40 years the number of «obstetric» fistulas has significantly decreased, the proportion of traumatic «gynecological» and postradiation fistulas has increased. The main challenge for performing reconstructive surgery for fistulas after radiation are tissue circulation disturbances, a progressive decrease in the capacity of the bladder with an outcome in microcystitis and a narrowing of the rectum at the level of the recto-vaginal fistula due to a scar «spur», which often forms in the region of the posterior rectal wall after exposure to radiation therapy.

**Case report.** The article presents a clinical case of a complex vesico-vaginal-rectal fistula in a 45-year-old patient who required a multi-stage surgical treatment.

**Discussion.** Currently, the possibilities of reconstructive surgery allow to restore urination and defecation in many patients with complex and combined genital fistulas. But for pelvic surgeons, who are competent in the treatment of this complex category of patients, training is needed.

**Key words:** genital fistula, radiation therapy, cervical cancer, fistuloplasty.

**For citation:** Eliseev D.E., Kholodova J.L., Abakumov R.S., Atroshchenko A.O., Kachmazov A.A., Bekiev Ya.D., Sidorov D.V., Chernikova E.N. The experience of multi-stage surgical rehabilitation of a patient with a radial vesicovaginal and rectal fistula: a clinical case. Experimental and clinical urology 2020;(2):136-141

Пенитальные свищи остаются одной из наиболее сложных и не решенных до конца проблем урогинекологии и тазовой хирургии. Несмотря на то, что за последние 30 – 40 лет значительно уменьшилось количество «акушерских» свищей, увеличилась доля травматических «гинекологических» и постлучевых свищей [1]. Это связано с тем, что лучевая терапия входит в схемы комбинированного лечения рака тела и шейки матки, а у пациенток, страдающих раком шейки матки, используется и как самостоятельный метод лечения. Поэтому вопросы хирургического лечения лучевых пузырно-влагалищных и кишечно-влагалищных свищей не теряют своей актуальности на протяжении многих десятилетий.

Основным препятствием к выполнению реконструктивных операций при лучевых свищах служат нарушения трофики тканей, прогрессирующее снижение емкости мочевого пузыря с исходом в микроцистис и формирование сужения прямой кишки на уровне прямокишечно-влагалищного свища за счет рубцовой «шпоры», часто формирующейся в области задней стенки прямой кишки под воздействием лучевой терапии. Поэтому стандартные хирургические методики при лучевых свищах малоэффективны [2].

Задача улучшения васкуляризации и трофики в зоне свища и создания «прокладки» между разобщаемыми органами обычно решается использованием лоскута на ножке, выкроенного из необлученных тканей. Основой лоскута может быть мышечная или жировая ткань, фасции. Иногда при необходимости в состав лоскута может быть включена кожа. Выбор донорской зоны и планирование размера лоскута должны проводиться с учетом особенностей кровообращения донорской зоны. Длина, диаметр и расположение осевого сосуда составляют основу для планирования геометрии лоскута, так как адекватное кровоснабжение лоскута является профилактикой послеоперационных осложнений, в первую очередь его некроза [3]. В настоящее время описано более 300 различных комплексов тканей с осевым кровоснабжением. Практически не осталось области тела, где не выкраивали бы какой-либо из видов сложных лоскутов [4].

Если у пациентки с лучевым пузырно-влагалищным свищом имеется снижение емкости и комплаентности мочевого пузыря, то это является показанием для выполнения фистулопластики и кишечной аугментации мочевого пузыря абдоминальным доступом [5]. Имеется небольшое количество научных публикаций, посвященных описанию особенностей выполнения аугментационной кишечной пластики мочевого пузыря у больных с лучевыми пузырно-влагалищными свищами и микроцистисом [6-10].

Формирование ригидной рубцовой шпоры в области задней стенки прямой кишки в проекции прямокишечно-влагалищного свища является сложной проблемой и исключает возможность выполнения лоскутной пластики свища ввиду высокого риска формирования сужения прямой кишки и риска рецидива свища. Для аугментации ам-

пулы прямой кишки и фистулопластики Е.М. Bricker и соавт. была предложена техника операции, заключающаяся в использовании проксимального необлученного отдела сигмовидной ободочной кишки в качестве «заплатки». В 1981 г. они сообщили об опыте 21 операции у больных с прямокишечно-влагалищными свищами и/или стриктурами прямой кишки [11,12]. В 1992 г. F.M. Steichen и соавт. модифицировали технику операции Bricker — Johnston, используя механические сшивающие аппараты [13].

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В качестве иллюстрации приводим клинический случай многоэтапного хирургического лечения пациентки с лучевым пузырно-влагалищно-прямокишечным свищом.

С 2015 г. мы начали курировать пациентку Б., 45 лет. Диагноз: Сложный пузырно-влагалищно-прямокишечный свищ. Микроцистис. Хронический лучевой цистит. Хронический лучевой проктит. Петлевая сигмостома. Рак шейки матки II В ст. Сочетанная лучевая терапия в 2011 г. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь. Последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) от 1994 г.

В январе 2011 г. выполнена биопсия шейки матки, обнаружен инвазивный плоскоклеточный рак шейки матки. При обследовании в онкодиспансере по месту жительства был поставлен диагноз «рак шейки матки II В ст.» С 21.02.2011 г. по 6.05.2011 г. проведена сочетанная лучевая терапия по расщепленному курсу (суммарная поглощенная доза двух этапов составила в точке «А» – 86,3 Гр., в точке «В» – 61 Гр.). С сентября 2011 г. стала отмечать боли внизу живота. При обследовании в онкодиспансере по месту жительства заподозрен рецидив заболевания, выполнена биопсия. Гистологическое заключение от 22.09.2011г.: фиброзно-лейкоцитарный детрит, колонии бактерий. На основании клинических данных и без гистологической верификации рецидива заболевания проведено 4 курса химиотерапии по схеме «гемзар + цисплатин». На фоне химиотерапии в феврале 2012 г. боли внизу живота усилились, стала отмечать дизурические явления, непроизвольное выделение мочи из влагалища. При обследовании диагностирован пузырно-влагалищный свищ. Химиотерапия была прекращена. В апреле 2012 г. стала отмечать боли в прямой кишке, частые позывы на дефекацию, на фоне которых появилось выделение кала из влагалища. Диагностирован прямокишечно-влагалищный свищ. В мае 2015 г. выполнена сигмостомия. При обследовании в онкодиспансере по месту жительства в июне 2013 г. данных за рецидив рака шейки матки не выявлено. 25.08.2014 г. в связи с ретракцией сигмостомы выполнена реконструкция сигмостомы. Пациентке неоднократно по месту жительства предлагалось отведение мочи методом уретерокутанеостомии, от которого пациентка отказывалась. В 2014 г. пациентка консультирована в нескольких медицинских учреждениях, в реконструктивной операции ей было отказано. С февраля 2015 г. ■

мы начали терапию пациентки. При поступлении пациентка отмечала жалобы на непроизвольное выделение мочи из влагалища и забросы мочи из влагалища в прямую кишку и калоприемник. В результате обследования, проведенного в условиях стационара (осмотр в зеркалах, хромоцистоскопия и колоноскопия под наркозом) диагностирован пузырно-влагалищный свищ до 6 см, прямокишечно-влагалищный свищ до 4 см (рис. 1-4). После обследования было спланировано этапное лечение больной. 25.02.2015 г. в качестве I этапа выполнена реконструкция сигмостома из петлевой в одностольную. Это позволило полностью отключить дистальный отдел сигмовидной и прямую кишку, несущую свищ, прекратить забросы мочи в калоприемник. 14.12.2015 г. больной в качестве II этапа лечения выполнена операция – нижнесрединная лапаротомия, уретероилекутанеостомия по Bricker (рис. 5). На III этапе 7.12.2016 г. выполнена



Рис. 1. Осмотр пациентки в зеркалах  
Fig. 1. Examination of the patient in the mirrors

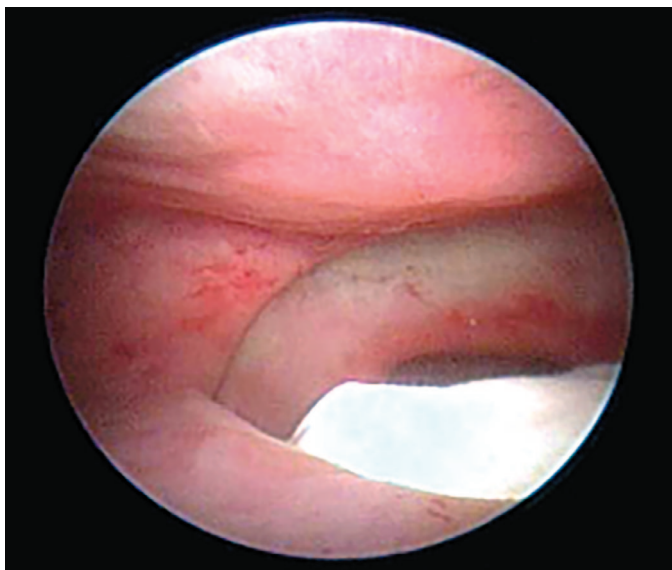


Рис. 2. Цистоскопия. Влагалище obturировано перчаточно-марлевым тампоном  
Fig. 2. Excretory urogram of patient S., 36 years old

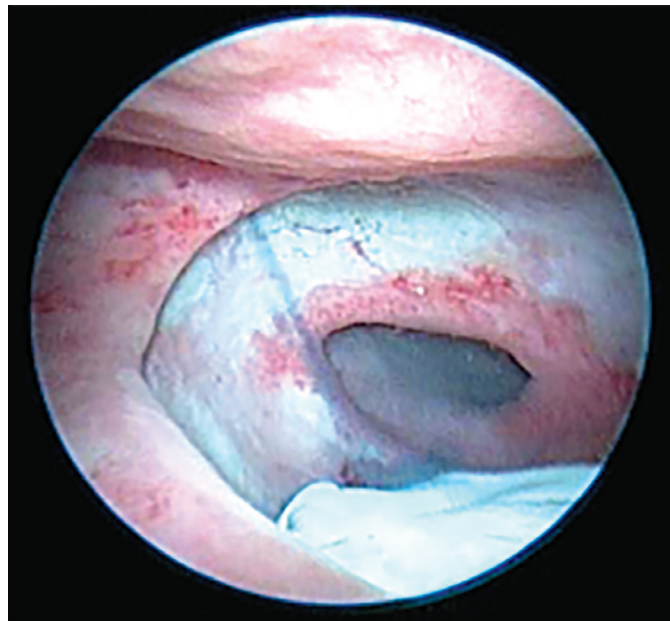


Рис. 3. Визуализация устьев мочеточников ниже уровня края пузырно-влагалищного свища после внутривенного введения индигокармина  
Fig. 3. Visualization of the ureteral orifice below the level of the edge of the cystic-vaginal fistula after intravenous administration of indigo carmine

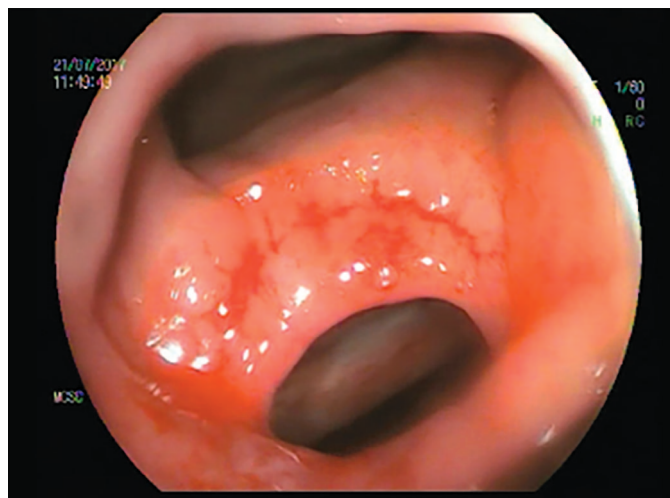


Рис. 4. Колоноскопия. Визуализируется прямокишечно-влагалищный свищ.  
Fig. 4. Colonoscopy. The recto-vaginal fistula is visualized



Рис. 5. Уретероилекутанеостомия по Bricker. Сформированы уретероилеоанастомозы по типу «конец-в-бок» по Nesbit  
Fig. 5. Ureteroileocutaneostomy by Bricker. Formed ureteroileoanastomoses of the type "end-to-side" according to Nesbit



Рис. 6. Цистовагинопроктограмма в  $\frac{3}{4}$ . Визуализируется туго заполненный мочевой пузырь малой ёмкости и сигмо-ректальный резервуар, сообщающиеся с влагалищем  
Fig. 6. Cystovaginoprogram in  $\frac{3}{4}$ . A tightly filled small bladder and a sigmoid-rectal reservoir communicating with the vagina are visualized



Рис. 7. Этап фистулопластики влагалищным доступом с использованием лоскута Martius-Symmonds  
Fig. 7. Vaginal access fistuloplasty using a Martius-Symmonds flap

нижнесрединная лапаротомия, адгезиолизис, гистерэктомия с придатками, пластика пузырно-влагалищного свища, пластика прямокишечно-влагалищного свища по Bricker-Johnston, пластика параколостомальной грыжи. Необходимость выполнения аугментационной пластики прямокишечно-влагалищного свища по Bricker-Johnston была обусловлена наличием у пациентки плотной рубцовой «шпоры» в области задней стенки прямой кишки, суживающей ее просвет. Через 1,5 месяца после операции отмечен рецидив пузырно-влагалищного и прямокишечно-влагалищного свищей. Несмотря на рецидив свищей, у пациентки реализовался эффект аугментационной пластики прямой кишки (рис. 6), что позволило 16.06.2017 г. выполнить IV этап операции – трансвагинальную фистулопластику с использованием лоскута Martius-Symmonds, аноректальный анастомоз в  $\frac{3}{4}$  (рис. 7). В результате операции были ушиты



Рис. 8. Вид промежности после операции. Минимальная деформация донорской зоны  
Fig. 8. Type of perineum after surgery. Minimum deformation of the donor zone

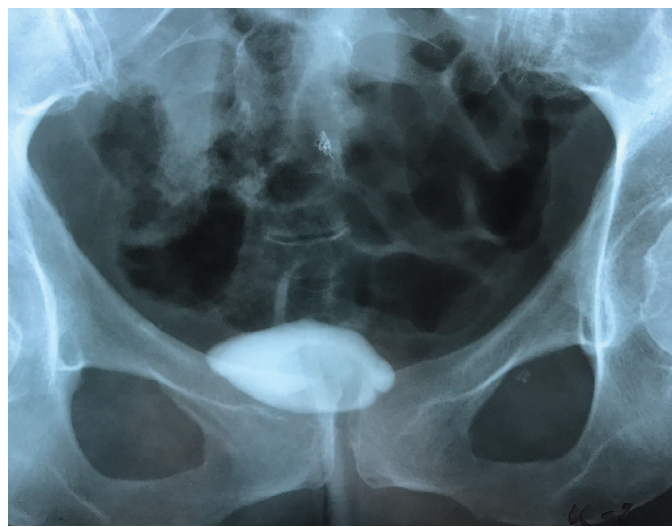


Рис. 9. Ретроградная цистограмма после трансвагинальной фистулопластики. Микроцистис  
Fig. 9. Retrograde cystogram after transvaginal fistuloplasty. Microcystis



Рис. 10. Проктограмма в прямой проекции. Визуализируется туго заполненный замкнутый сигмо-ректальный резервуар

Fig. 10. Proctogram in direct projection. A tightly filled closed sigmo-rectal reservoir is visualized

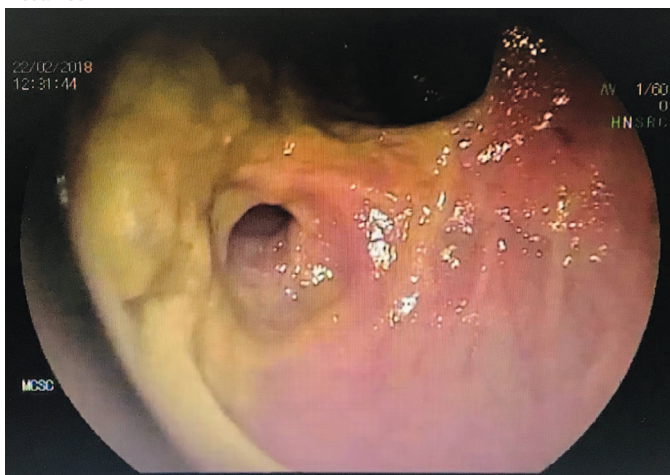


Рис. 11. Колоноскопия. Сигмо-ректальный резервуар

Fig. 11. Colonoscopy. Sigmoid-rectal reservoir

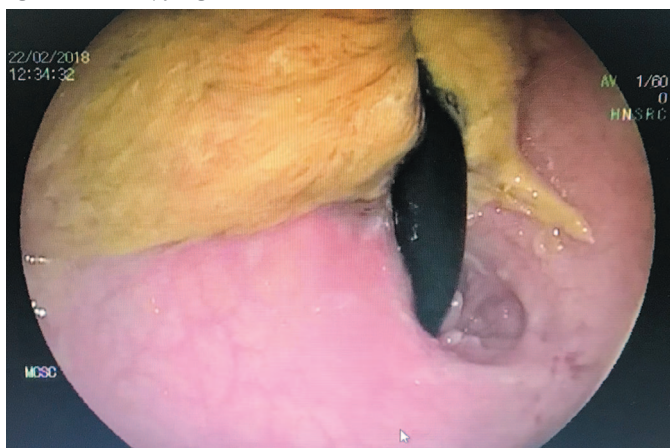


Рис. 12. Колоноскопия. Сигмо-ректальный резервуар, вид на нижнеампулярный отдел прямой кишки и анальный канал после разворота колоноскопа в резервуаре

Fig. 12. Colonoscopy. Sigmoid-rectal reservoir, view of the lower ampullar part of the rectum and anal canal after a colonoscope reversal in the reservoir

пузырно-влагалищный и прямокишечно-влагалищный свищи (рис. 8–12). 05.03.2018 г. в качестве V этапа лечения выполнена нижнесрединная лапаротомия, закрытие сигмостомы, двустольная трансверзостомия, аугментационная илеоцистопластика (конверсия илеумкондуита Bricker в ортотопический резервуар Studer), цистостомия, оментопексия (рис. 13). Эта операция позволила восста-

новить произвольное мочеиспускание. Учитывая, что был сохранен собственный мочевой пузырь и выполнена аугментационная цистопластика, у больной сохранились позывы на мочеиспускание. В дальнейшем планировалось закрытие сигмостомы, но пациентка от операции решила временно воздержаться.

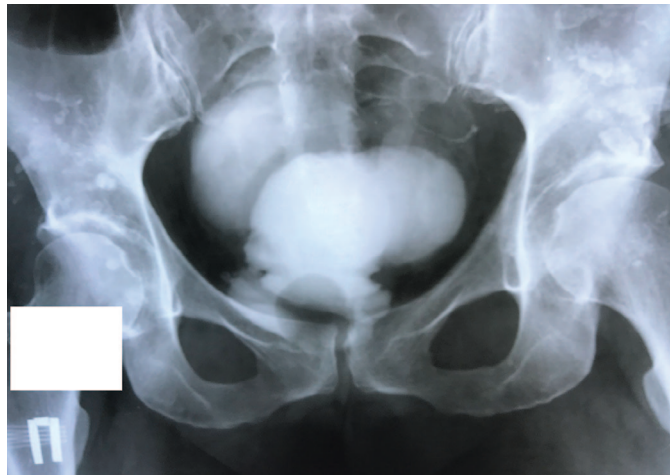


Рис. 13. Ретроградная цистограмма после конверсии илеумкондуита Bricker в ортотопический резервуар Studer

Fig. 13. Retrograde cystogram after conversion of Bricker ileumconduite to Studer orthotopic reservoir

## ОБСУЖДЕНИЕ

Лучевые генитальные свищи остаются наиболее сложным заболеванием органов малого таза, вовлекающим в патологический процесс органы мочевой, половой системы и различные отделы кишечника. Каждая пациентка с лучевым генитальным свищем нуждается в полноценном предоперационном обследовании для оценки степени лучевого повреждения органов, участвующих в формировании свища, оценка и перспективы выполнения реконструктивной операции. Учитывая высокую диагностическую ценность и информативность лучевых и эндоскопических методов, мы убеждены в необходимости участия оперирующего хирурга во всех диагностических исследованиях, выполнения фото- и видеофиксации получаемых данных для планирования хирургической тактики.

Большая часть пациенток со сложными и комбинированными лучевыми генитальными свищами нуждаются в многоэтапном хирургическом лечении, что обуславливает необходимость разработки хирургической тактики до начала лечения, а также преимущество всех хирургических этапов. Этот аспект является критически значимым, поскольку каждый хирургический этап создает условия для последующих операций. Мы убеждены, что не должно быть взгляда уролога, гинеколога или колопроктолога на проблемы, находящиеся на стыке специальностей, а возможен только комплексный подход. Каждая операция у больной с лучевым свищем может включать «урологический», «гинекологический» и «хирургический» этапы. К тому же пациентки

с лучевыми свищами и повреждениями органов малого таза нуждаются в персонифицированном подходе, использования специальных и нестандартных методик хирургических операций. В такой ситуации мультидисциплинарный подход одного специалиста имеет преимущества перед мультидисциплинарной командой специалистов. Только такой подход обеспечивает целостный взгляд на проблему, позволяет правильно планировать тактику лечения, реализовывать преимущества, а не исправлять недостатки предыдущих этапов.

Излечение опухолевого процесса не всегда приводит к полной медицинской и социальной реабилитации больных. Иногда курация последствий и осложнений хирургического или лучевого лечения намного труднее лечения первичной опухоли. В настоящее время возможности реконструктивной хирургии позволяют восстановить мочеиспускание и дефекацию у многих больных со сложными и комбинированными генитальными свищами. Но необходима подготовка тазовых хирургов, компетентных в лечении этой сложной категории больных. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Елисеев Д.Э., Алексеев Б.Я., Качмазов А.А. Хирургическое лечение пузырно-влагалищных свищей: эволюция концепции. *РМЖ* 2017;(8):510 - 514. [Eliseev D.E., Alekseev B.Ya.1,2, Kachmazov A.A. Surgical treatment of vesicovaginal fistulas: Evolution of the concept. *RMZH = RMJ* 2017;(8):510 - 514. (In Russian)] Лоран О.Б., Серегин А.В., Довлатов З.А. Современные подходы к лечению постлучевых урогенитальных свищей у женщин: обзор литературы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4): 42-45. [Loran O.B., Seregin A.V., Dovlatov Z.A. Modern approach to therapy of the postirradiation urogenital fistula in female patients: literature review. *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2015;(4): 42-45. (In Russian)].
- Елисеев Д.Э., Елисеев Э.Н., Аймамедова О.Н., Грингауз В.Б., Черникова Е.Н., Огай Д.С. Хирургическое лечение ректовагинальных свищей. Опыт пластики лучевого ректовагинального свища лоскутом Martius-Symmonds. *Онкогинекология* 2015;(2):59-69. [Eliseev D.E., Eliseev E.N., Aymamedova O.N., Gringauz V.B., Chernikova E.N., Ogay D.S. Surgical treatment of rectovaginal fistulae. Experience of plasty for radiation-induced rectovaginal fistula. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2015;(2):59-69. (In Russian)].
- Кичемасов С.Х., Скворцов Ю.Р. Кожная пластика лоскутами с осевым кровоснабжением при ожогах и отморожениях IV степени. — СПб.: Гиппократ, 2012. 288 с. [Kichemasov S.Kh., Skvortsov Yu.R. Skin grafts with flaps with axial blood supply for burns and frostbite of the IV degree. — St. Petersburg: Hippocrates, 2012. 288 p. (In Russian)].
- Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. Ошибки и осложнения в урогинекологии. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017. 43 с. [Pushkar D.Yu., Kasyan G.R. Errors and complications in urogynecology. M., GEOTAR-Media, 2017. 384 p. (In Russian)].
- Vaso M, Betschart C, Egger H, Fink D, Schmidt AM. Surgical technique of a recurrent post-radiation vesicovaginal fistula with a small intestine graft. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292(3):485-8. doi: 10.1007/s00404-015-3754-6.
- Hsu TH, Rackley RR, Abdelmalak JB, Madjar S, Vasavada SP. Novel technique for combined repair of postirradiation vesicovaginal fistula and augmentation ileocystoplast. *Urology* 2002;59(4):597-9. doi: 10.1016/s0090-4295(01)01643-0
- Singh O, Gupta SS, Arvind NK. A case of extensive genitourinary tuberculosis: combined augmentation ileo-cystoplasty, ureteric ileal replacement and buccal mucosal graft urethroplasty. *Updates Surg* 2013;65(3):245-8. doi: 10.1007/s13304-012-0141-8.
- Mráz JP, Sutory M. An alternative in surgical treatment of post-irradiation vesicovaginal and rectovaginal fistulas: the seromuscular intestinal graft (patch). *J Urol* 1994;151(2):357-9.
- Tabakov ID, Slavchev BN. Large post-hysterectomy and post-radiation vesicovaginal fistulas: repair by ileocystoplasty *J Urol* 2004;171(1):272-4. doi: 10.1097/01.ju.0000101801.95459.54
- Bricker EM, Johnston WD, Patwardhan RV. Repair of postirradiation damage to colorectum: a progress report. *Ann Surg* 1981;193(5):555-64. doi: 10.1097/0000658-198105000-00004
- Bricker EM, Johnston WD, Kraybill WG, Lopez MJ. Reconstructive surgery for the complications of pelvic irradiation. *Am J Clin Oncol* 1984;7(1):81-9. doi: 10.1097/0000421-198402000-00011
- Steichen FM1, Barber HK, Loubeau JM, Straci JC. Bricker-Johnston sigmoid colon graft for repair of postirradiation rectovaginal fistula and stricture performed with mechanical sutures. *Dis Colon Rectum* 1992;35(6):599-603. doi: 10.1007/bf02050543

### Сведения об авторах:

Елисеев Д.Э. – врач Группы компаний «СМ-клиника», г. Москва; врач гинекологического отделения с онкологическими койками ФГБУ «Клиническая больница» УДП РФ, г. Москва; edionis@mail.ru; AuthorID 989643  
 Eliseev D.E. – physician of the Group of Companies «SM-Clinic»; physician of the gynecological department with oncological beds of «Clinical Hospital» of the presidential administration RF, Moscow; edionis@mail.ru; ORCID 0000-0002-0270-7515  
 Холодова Ж.Л. – к.м.н., заведующая гинекологическим отделением с онкологическими койками ФГБУ «Клиническая больница» УДП РФ, г. Москва; j.holodova@presidentclinic.ru  
 Kholodova Zh.L. – PhD, head of the gynecological department with oncological beds of «Clinical Hospital» of the presidential administration RF; j.holodova@presidentclinic.ru  
 Абакумов Р.С. – врач гинекологического отделения с онкологическими койками ФГБУ «Клиническая больница» УДП РФ, г. Москва; r.abakumov@presidentclinic.ru  
 Abakumov R.S. – physician of the gynecological department with oncological beds of «Clinical Hospital» of the presidential administration RF; ORCID 0000-0003-1339-3870  
 Атрошенко А.О. – к.м.н., заведующий колопроктологическим отделением с онкологическими койками ФГБУ «Клиническая больница» УДП РФ, г. Москва; dr.atroshchenko@gmail.com; AuthorID 806004  
 Atroshchenko A.O. – PhD, head of coloproctology department with oncological beds of «Clinical Hospital» of the presidential administration RF; ORCID 0000-0002-8629-8252  
 Качмазов А.А. – к.м.н., заведующий онкологическим отделением НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, kac.68@mail.ru; AuthorID 793473  
 Kachmazov A.A. – PhD, head of the oncological department f 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, kac.68@mail.ru  
 Бекиев Я.Д. – к.м.н., заведующий урологическим отделением НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  
 Bekiev Ya.D. – PhD, head of the urological department f 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  
 Сидоров Д.В. – д.м.н., заведующий абдоминальным хирургическим отделением МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва; dvsidorov\_65@mail.ru; AuthorID 642999  
 Sidorov D.V. – Dr. Sci., Head of the Abdominal Surgical Department of Moscow P. Hertsen MORI Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; dvsidorov\_65@mail.ru  
 Черникова Е.Н. – врач отделения оперативной эндоскопии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логанова ДЗМ», г. Москва; e.chernikova@mknc.ru  
 Chernikova E.N. – physician of the department of operative endoscopy of A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, e.chernikova@mknc.ru

### Вклад авторов:

Елисеев Д.Э. – разработка концепции лечения, выполнение операций в качестве оперирующего хирурга на всех этапах хирургического лечения, выполнение рентгенурологического и эндоурологического обследования, написание текста статьи, 51 %  
 Холодова Ж.Л. – ассистенция при хирургических операциях, коррекция текста статьи, 7 %  
 Абакумов Р.С. – ассистенция при хирургических операциях, коррекция текста статьи, 7 %  
 Атрошенко А.О. – ассистенция при хирургических операциях, коррекция текста статьи, 7 %  
 Качмазов А.А. – ассистенция при хирургических операциях, коррекция текста статьи, 7 %  
 Бекиев Я.Д. – ассистенция при хирургических операциях, коррекция текста статьи, 7 %  
 Сидоров Д.В. – ассистенция при хирургических операциях, коррекция текста статьи, 7 %  
 Черникова Е.Н. – участие в обследовании пациентки, коррекция текста статьи, 7 %

### Authors' contributions:

Eliseev D.E. – development of a treatment concept, performing operations as a surgeon at all stages of surgical treatment, performing x-ray and endourological examination, writing the text of the article, 51 %  
 Kholodova Zh.L. – assistant in surgical operations, correction of the text of the article, 7 %  
 Abakumov R.S. – assistant in surgical operations, correction of the text of the article, 7 %  
 Atroshchenko A.O. – assistant in surgical operations, correction of the text of the article, 7 %  
 Kachmazov A.A. – assistant in surgical operations, correction of the text of the article, 7 %  
 Bekiev Ya.D. – assistant in surgical operations, correction of the text of the article, 7 %  
 Sidorov D.V. – assistant in surgical operations, correction of the text of the article, 7 %  
 Chernikova E.N. – participation in the examination of the patient, correction of the text of the article, 7 %

### Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

### Статья поступила: 2.05.20

Received: 2.05.20

### Принята к публикации: 29.05.20

Accepted for publication: 29.05.20

# Синдром болезненного мочевого пузыря у женщин: критерии эффективности и прогнозирование результатов лечения

**И.В. Кузьмин, Ю.А. Игнашов, М.Н. Слесаревская, С.Х. Аль-Шукри**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8

**Ответственный за контакт с редакцией:** Игнашов Юрий Анатольевич, [yuri.ignashov@gmail.com](mailto:yuri.ignashov@gmail.com)

**Введение.** Синдром болезненного мочевого пузыря (СБМП) является актуальной проблемой современной урологии. Большинство больных составляют женщины молодого и среднего возраста, заболевание приводит к психоэмоциональным расстройствам и существенному снижению качества жизни. Этиология СБМП до конца не ясна, а существующие методы лечения недостаточно эффективны. Цель исследования заключалась в разработке критериев эффективности и прогнозирование результатов лечения СБМП у женщин.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 110 женщин с подтвержденным диагнозом СБМП. Средний возраст составил  $44,8 \pm 3,4$  года, продолжительность заболевания –  $31,4 \pm 25,4$  месяцев. Всем наблюдаемым больным последовательно проводили три линии лечения – консервативное, гидродистензию мочевого пузыря и ботулинотерапию. К следующему этапу лечению переходили при отсутствии эффекта от предыдущей линии терапии. До начала лечения и при его проведении все пациентки заполняли специализированные опросники ICSI, PUF Scale, BPIC-SS, UWSI, QoL, визуальную аналоговую шкалу боли (ВАШ), а также дневники мочеиспускания. Лечение оценивали как эффективное при улучшении качества жизни по опроснику QoL минимум на 1 балл.

**Результаты и обсуждение.** Результаты статистического анализа выявили, что качество жизни на 1 балл и более улучшается при снижении суммы баллов по опроснику PUF Scale на 20% и более, по опроснику ICSI – на 20% и более, при снижении показателя ВАШ боли на 2 балла и более и при уменьшении частоты мочеиспускания – на 20% и более. Проведенный анализ результатов 3-х линий лечения показал, что эффективность терапии неодинакова у разных групп больных. Были выявлены достоверные различия между группами больных в зависимости от полученных результатов лечения. На основе этих данных разработан алгоритм, позволяющий прогнозировать результаты лечения на основе исходных данных, полученных при обследовании пациентов до начала терапии.

**Выводы.** Разработанные критерии эффективности позволяют достоверно оценивать результаты лечения больных с СБМП. Предлагаемый алгоритм позволяет прогнозировать результаты терапии и рекомендовать наиболее оптимальный метод лечения, не проводя предшествующие этапы лечения.

**Ключевые слова:** синдром болезненного мочевого пузыря; интерстициальный цистит; гидродистензия мочевого пузыря; ботулинотерапия.

**Для цитирования:** Кузьмин И.В., Игнашов Ю.А., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. Синдром болезненного мочевого пузыря у женщин: критерии эффективности и прогнозирование результатов лечения. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):142-148

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-142-148

**Bladder pain syndrome in women: performance criteria and prognosis of treatment outcomes**  
**I. V. Kuzmin, Yu. A. Ignashov, M. N. Slesarevskaya, S. H. Al-Shukri**  
 Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation;  
 6-8, Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

**Contacts:** Ignashov Yuriy Anatolievich, [yuri.ignashov@gmail.com](mailto:yuri.ignashov@gmail.com)

**Introduction.** Bladder Pain Syndrome (BPS) is relevant scientific topic in urology. Most patients are young and middle-aged women, the disease leads to psycho-emotional disorders and a significant decrease in the quality of life. The etiology of BPS is not fully known and existing treatments are not effective enough. The aim of the study was to increase the effectiveness and predict the outcome of treatment for BPS in women.

**Materials and methods.** The study involved 110 women with a confirmed diagnosis of BPS. The average age was  $44.8 \pm 3.4$  years, the duration of the disease on average was  $31.4 \pm 25.4$  months. All observed patients consistently underwent three lines of treatment such as behavior therapy and pharmacological management, hydrodistension of the bladder and intravesical botulinum injection. We proceeded to the next stage of treatment in the absence of effect from the previous line of treatment. Before and during treatment all patients completed specialized questionnaires such as ICSI, PUF Scale, BPIC-SS, UWSI, QoL, visual analogue pain scale, as well as urination diaries. Treatment was considered as effective in improving the quality of life according to the QoL questionnaire by at least 1 point.

**Results and discussion.** The results of statistical analysis revealed that quality of life by 1 point or more improves with a decrease in the total score for the PUF Scale questionnaire by 20% or more, in the ICSI questionnaire by 20% or more, with a decrease in visual analogue pain scale by 2 points or more and with a decrease urination frequency of 20% or more. The analysis of the results of 3 treatment lines showed that the effectiveness of therapy is not the same in different groups of patients. Significant differences between groups of patients were revealed depending on the treatment results obtained. Based on these data an algorithm has been developed that allows predicting the results of treatment on the basis of the initial data obtained during examination of patients before starting therapy.

**Conclusions.** The efficiency criteria shows to reliably evaluate the results of treatment of patients with BPS. The proposed algorithm shows predicting the results of treatment and recommending the most optimal treatment method without conducting the previous stages of treatment.

**Key words:** bladder pain syndrome; interstitial cystitis; hydrodistension; botulinum therapy.

**For citation:** Kuzmin I.V., Ignashov Yu.A., Slesarevskaya M.N., Al-Shukri S.H. Bladder pain syndrome in women: performance criteria and prognosis of treatment outcomes. Experimental and Clinical Urology 2020;(2):142-148



## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время актуальной проблемой урологии является повышение эффективности диагностики и лечения больных с синдромом болезненного мочевого пузыря (СБМП). Частота СБМП достаточно велика и по результатам эпидемиологических исследований составляет 0,05–35% среди взрослого населения [1,2]. По-видимому, большой разброс данных может быть связан с использованием различных критериев диагностики заболевания и гетерогенностью симптомов [3]. Большинство пациентов с СБМП являются женщины, а их средний возраст не превышает 40 лет [1,2]. Причины развития СБМП до конца не ясны, при этом не подлежит сомнению полиэтиологичность заболевания [4,5]. Значимость СБМП связана с его высокой частотой, существенным негативным влиянием на качество жизни, ухудшением социализации больных, появлением расстройств в психоэмоциональной и сексуальной сферах [6,7]. Для больных с СБМП характерны следующие клинические проявления: постоянные или рецидивирующие боли, дискомфорт или тяжесть в проекции мочевого пузыря, которые усиливаются при его наполнении, непроходящие позывы на мочеиспускание, учащение дневного и/или ночного мочеиспускания при отсутствии инфекционного или органического поражения мочевого пузыря [8–10]. При этом болевой синдром более выражен у пациентов с наличием гуннеровских язвенных поражений мочевого пузыря [11].

Обследование больных с СБМП должно быть комплексным и включать в себя сбор анамнеза заболевания, анкетирование с использованием специализированных опросников для оценки тяжести состояния, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные методы диагностики. Важным диагностическим инструментом является выполнение цистоскопии под общим обезболиванием [12–14]. В клинической практике СБМП следует рассматривать как «диагноз исключения» и с этой целью следует проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями при которых возможна схожая симптоматика [1,8].

Главной задачей лечения больных с СБМП является повышение качества жизни. Это достигается за счет устранения боли в мочевом пузыре, восстановления нормального акта мочеиспускания и увеличения емкости мочевого пузыря [1]. Лечение больных с СБМП должно быть комбинированным и включать поведенческие методики, медикаментозную терапию и инвазивные методы [1,10,15]. Тактика лечения пациентов с СБМП зависит от выраженности и наличия тех или иных симптомов заболевания (так называемый «клинический фенотип»), характера поражений слизистой мочевого пузыря и преобладающими исходными факторами патогенеза СБМП [16]. Рекомендуется мультидисциплинарный подход к лечению СБМП с привлечением гинекологов, неврологов, реабилитологов и других специалистов [17,18]. На сегодняшний день разработано множество клинических рекомендаций и схем лече-

ния СБМП. При этом, несмотря на большое внимание к проблеме СБМП, эффективность его лечения не всегда высока. В значительной степени это связано с разнообразием причин развития заболевания, различной выраженностью клинической симптоматики и морфологических изменений в стенке мочевого пузыря, а также отсутствием четких критериев успешности лечения [19–21]. В этой связи разработка новых подходов к лечению больных с СБМП представляется весьма актуальной задачей.

Целью настоящего исследования явились разработка критериев эффективности лечения СБМП и оценка возможности прогнозирования результатов лечения больных на основе исходных клинических показателей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании приняли участие 110 женщин с подтвержденным диагнозом СБМП согласно критериям ESSIC [8]. Возраст больных находился в диапазоне от 18 до 79 лет (в среднем –  $44,8 \pm 3,4$  года). Продолжительность клинических проявлений СБМП варьировала в диапазоне от 6 до 120 месяцев (в среднем –  $31,4 \pm 25,4$  месяцев).

У всех больных выполнялся сбор жалоб и анамнеза заболевания, проводилось физикальное обследование, все пациентки заполняли специализированные опросники, дневники мочеиспускания, им проводились лабораторные и инструментальные методы диагностики, обязательно выполнялась цистоскопия.

Все пациенты заполняли специализированные анкеты, разработанные для больных с СБМП: «Шкалу симптомов тазовой боли, императивного, учащенного мочеиспускания» (Pelvic Pain and Urgency / Frequency Patient Symptom Scale, PUF Scale), имеющую валидизированную русскоязычную версию [22], «Индекс симптомов Университета Висконсина» (University Of Wisconsin Symptom Instrument, UWSI), «Шкалу оценки боли в мочевом пузыре при интерстициальном цистите» (Bladder Pain / Interstitial Cystitis Symptom Score, BPIC-SS; Version 3.0), «Индекс симптомов интерстициального цистита О'Лири-Санта» (O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptoms Index, ICSI). Для оценки качества жизни больных использовали опросник Quality of life (QoL), для оценки интенсивности болевого синдрома – 10-балльную визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) боли, для регистрации количества мочеиспусканий – дневники мочеиспускания. Анкеты, опросники и дневники пациентки заполняли до начала лечения и через 1 месяц после окончания каждого этапа лечения.

Всем пациенткам с СБМП под общим обезболиванием (внутривенной анестезией) выполняли цистоскопию. При цистоскопии выделяли четыре степени поражения слизистой мочевого пузыря: I степень – редкие петехиальные кровоизлияния; II степень – диффузные подслизистые кровоизлияния; III степень – диффузная кровоточивость слизистой мочевого пузыря, IV степень – ■

гуннеровское поражение. Измеряли объем наполнения мочевого пузыря, при котором появлялись изменения слизистой.

Всем больным с СБМП, находившимся под наблюдением, было проведено лечение. Лечебные мероприятия были разделены на три последовательных этапа – консервативное лечение, гидродистензию мочевого пузыря и внутрипузырную ботулинотерапию. Если предыдущий этап терапии был не эффективен, то переходили к следующему. Лечение рассматривали как эффективное при улучшении качества жизни, оцениваемому по опроснику QoL, на 1 балл и более.

Первая линия лечения заключалась в проведении поведенческой терапии и консервативном медикаментозном и немедикаментозном лечении, общая продолжительность лечения составляла 1 месяц, после чего через 1 месяц проводилась оценка эффективности лечения.

Если эффективность первой линии лечения была недостаточной, то в дальнейшем проводилась вторая линия лечения – гидродистензия мочевого пузыря. В ходе гидродистензии происходит наполнение мочевого пузыря через цистоскоп физиологическим раствором под давлением в 100 см водного столба до максимально возможного объема. Время экспозиции в растянутом состоянии составляло 2 минуты, после чего мочевой пузырь опорожнялся и проводилась такая же процедура повторно. Гидростензию выполняли под общим обезболиванием, через 1 месяц после ее выполнения проводили оценку эффективности.

При отсутствии эффекта от первого и второго этапов лечения таким пациентам выполняли внутрипузырное введение ботулинического токсина тип А (БТ-А). При этом выполняли инъекции БТ-А в дозе 5 Ед в подслизистый слой стенки мочевого пузыря, всего 20 инъекций, суммарная доза БТ-А составляла 100 Ед. Через месяц после введения ботулинического токсина выполняли оценку эффективности данного метода лечения.

Для проведения статистических расчетов полученных данных, их обработки и обобщения использовалась компьютерная программа STATISTICA 10 En (StatSoft, Inc.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Консервативное лечение оказалось эффективным у 21 (19,1%) из 110 пролеченных больных. 89 пациентам с неэффективностью 1-й линии лечения выполнена гидродистензия мочевого пузыря, положительные результаты которой отмечены у 46 (51,6%) больных. 43 больным, у которых гидродистензия оказалась неэффективной, выполняли внутрипузырное введение БТ-А. Ботулинотерапия оказалась эффективной у 41 (95,3%) пролеченной больной. Таким образом, из всех больных, которым проводилась 1-ая линия лечения, на 2-ю линию лечения были переведены 81%, на 3-ю линию лечения – 39% больных.

При проведении лечения больных с СБМП главной задачей являлось улучшение качества жизни – в таком случае проводимое лечение расценивалось как успешное и эффективное. Для оценки качества жизни больных использовалась шкала QoL, которая достоверно коррелировала со специализированными опросниками (PUF Scale, ICSI, ICPI, UWSI), визуальной аналоговой шкалой (ВАШ) боли и частотой мочеиспускания. В последующем была проведена статистическая обработка полученных данных (ROC-анализ для решающих функций регрессии), при которой удалось определить изменение величины показателей, соответствующих эффективному лечению. Лечение считалось эффективным, если по данным анкетирования по анкете QoL качество жизни улучшалось на 1 балл и более. Данные статистического анализа показали, что качество жизни улучшается на 1 балл и более при уменьшении суммы баллов по опроснику PUF Scale на 20% и более, при уменьшении суммы баллов по опроснику ICSI на 20% и более, при уменьшении показателя ВАШ боли на 2 балла и более и снижении частоты мочеиспускания на 20% и более. Чтобы качество жизни улучшилось на 1 балл и более достаточно изменения одного из вышеперечисленных признаков. Кроме того, перечисленные признаки находятся в высокодостоверной корреляционной связи между собой. На представленных рисунках 1-3 продемонстрированы изменение клинических признаков, являющихся критериями эффективности на первом этапе лечения (рис. 1), на втором этапе лечения (рис. 2), на третьем этапе лечения (рис. 3). Как минимум один из признаков менялся на величину равную или большую пороговой.

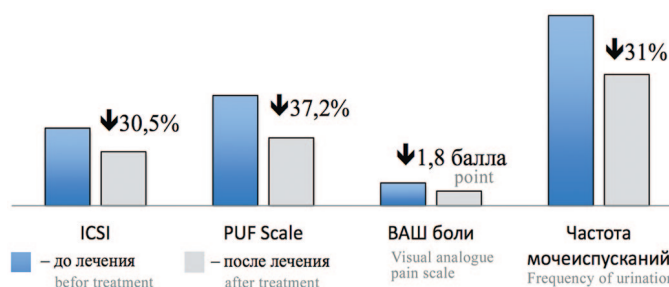


Рис. 1. Изменение клинических признаков у больных с эффективностью 1-й линии лечения (n=21)  
Fig. 1. The dynamics of clinical indicators in patients with the effectiveness of the 1st line of treatment of BPS (n = 21)

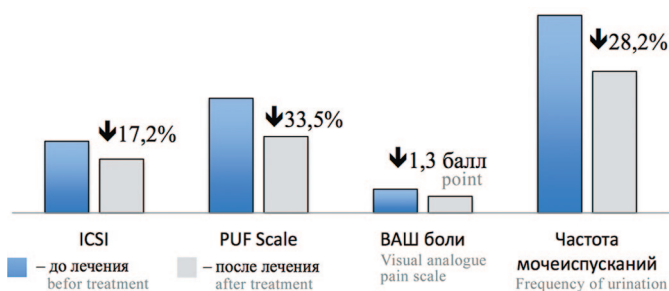


Рис. 2. Изменение клинических признаков у больных с эффективностью 2-й линии лечения (n=46)  
Fig. 2. The dynamics of clinical indicators in patients with the effectiveness of the 2nd line of treatment of BPS (n = 46)

Использование предложенных критериев позволит определить целесообразность дальнейшего проведения выбранной линии лечения у больного или необходимость перехода к следующей линии лечения.

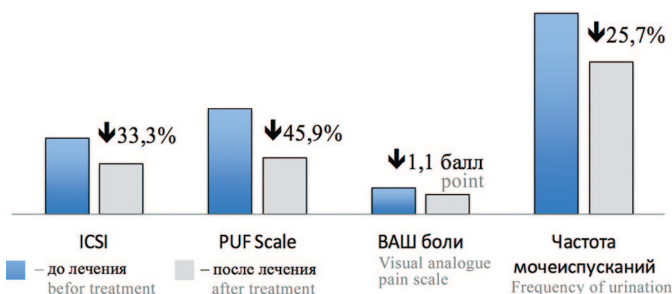


Рис. 3. Изменение клинических признаков у больных с эффективностью 3-й линии лечения (n=41).  
Fig. 3. The dynamics of clinical indicators in patients with the effectiveness of the 3rd line of treatment of BPS (n = 41)

Эффективность проведенных 3-х линий лечения больных с СБМП оказалась не у всех групп больных одинаковой. Так, у больных с исходно меньшими клиническими проявлениями и с менее выраженными изменениями в мочевом пузыре результаты 1-й линии лечения были лучше. Если у пациентов клинические проявления были более выражены и по данным цистоскопии изменения слизистой мочевого пузыря были более глубокими, а емкость мочевого пузыря значительно снижена, то в таком случае эффективность 1-й линии лечения была достаточно низкой, в то же время вероятность успешности 2-й и 3-й линии лечения была значительно выше. Таким образом, наличие персонали-

**Таблица 1. Факторные нагрузки дискриминантных функций, рассчитанных по исходным клиническим данным больных с СБМП (n=110)**

**Table 1. Factor loads of discriminant functions calculated according to the initial clinical data of patients with BPS (n = 110)**

Название признака Name of the sign	DF1	DF2
ICSI, баллы ICSI score	-0,652	-0,103
PUF Scale, баллы PUF Scale score	-0,564	0,097
BPIC-SS, баллы BPIC-SS score	-0,181	0,242
UWSI, баллы UWSI score	-0,287	0,072
Гуннеровское поражение Hunner's lesion	-0,204	-0,161
Диффузная кровоточивость слизистой мочевого пузыря Diffuse bleeding of bladder mucosa	0,057	-0,318
Диффузные подслизистые кровоизлияния Diffuse submucosal hemorrhage	-0,053	-0,112
Объем наполнения мочевого пузыря, при котором выявляются изменения слизистой, мл Bladder filling volume when mucosal changes are detected, ml	0,056	0,284
Гистерэктомия в анамнезе Hysterectomy	-0,079	0,185

зированного подхода в лечении больных с СБМП позволило бы сократить время и стоимость лечения за счет выбора оптимального метода лечения без проведения предшествующих этапов терапии. Статистическая обработка полученных данных позволила нам преступить к разработке алгоритма лечения больных с СБМП на основе исходных клинических данных, учитывая больных с эффективностью 1-й и 2-й линии лечения, и тех больных, у кого это лечение было неэффективно.

В начале статистического анализа был произведен поиск предикторов в нулевой точке, характерных для группы с эффективностью 1-й, 2-й и 3-й линий лечения, для этого использовалась линейная модель дискриминантного анализа. В дискриминантную функцию были включены признаки, полученные до начала лечения. Различия между группами больных в нулевой точке было достоверно подтверждено с помощью F-критерия ( $p < 0,0001$ ). После чего был проведен дискриминантный анализ совокупности показателей. Факторные нагрузки показателей, вошедших в окончательную модель дискриминантных функций (DF1 и DF2) представлены в таблице 1.

Модель общего дискриминантного анализа показана на рисунке 4. Пунктирной линией показаны границы решающих функций. Распределение больных в зависимости от эффективности лечения показано разноцветными точками: синий цвет – эффективность 1-й линии лечения, красный цвет – эффективность 2-й линии лечения, зеленый цвет – эффективность 3-й линии лечения. Обращает внимание достаточно неоднородная совокупность больных до начала лечения (по исходным признакам) благодаря чему возможно спрогнозировать эффективность лечения.

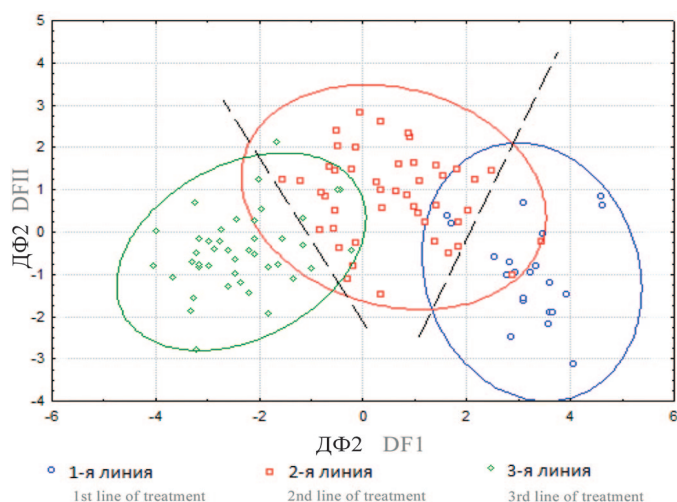


Рис. 4. Диаграмма рассеяния дискриминантных функций, построенных по клиническим данным больных с СБМП в начале лечения (n=110)  
Fig. 4. Scatter diagram of discriminant functions based on the clinical data of patients with BPS at the beginning of treatment (n = 110)

На следующем этапе статистического анализа проводилась, собственно, разработка алгоритма лечения больных с СБМП. Было предложено использовать три переменных S1, S2 и S3 на основе полученных дискриминантных функций DF1 и DF2. ■

**Таблица 2. Данные факторной нагрузки переменных S1, S2 и S3**  
**Table 2. The results of calculating the factor load of variables S1, S2 and S3**

Исходные данные Initial data		S1	S2	S3
Гистерэктомия в анамнезе Hysterectomy		-1,99	-2,18	-2,66
UWSI, баллы	UWSI score	0,75	0,90	0,93
ICSI, баллы	ICSI score	7,55	8,99	9,01
PUF Scale, баллы	PUF Scale score	-0,87	-0,37	0,28
BPIC-SS, баллы	BPIC-SS score	0,37	0,63	0,69
Гуннеровское поражение Hunner's lesion		-9,81	-16,61	-15,47
Диффузная кровоточивость слизистой мочевого пузыря Diffuse bleeding of bladder mucosa		-6,57	-13,28	-19,94
Диффузные подслизистые кровоизлияния Diffuse submucosal hemorrhage		-4,42	-9,00	-10,16
Редкие петехиальные кровоизлияния Rare petechial hemorrhage		3,04	-1,94	-6,84
Объём наполнения мочевого пузыря, при котором выявляются изменения слизистой, мл Bladder filling volume when mucosal changes are detected, ml		0,06	0,06	0,05
Константа Constant		-314,94	-367,79	-392,29

Формулы для расчета переменных S1, S2 и S3.

$$S1 = 0,37 \times BPIC-SS + 7,55 \times ICSI + 0,75 \times UWSI - 0,87 \times PUF + 0,06 \times OMP - B1 - 314,91 - 1,99 *$$

$$S2 = 0,63 \times BPIC-SS + 8,99 \times ICSI + 0,90 \times UWSI - 0,37 \times PUF + 0,06 \times OMP - B2 - 367,79 - 2,18 *$$

$$S3 = 0,69 \times BPIC-SS + 9,01 \times ICSI + 0,93 \times UWSI - 0,28 \times PUF + 0,05 \times OMP - B3 - 392,29 - 2,66 *$$

Примечание:

BPIC-SS – сумма баллов по анкете BPIC-SS до лечения;

ICSI – сумма баллов по анкете ICSI до лечения;

UWSI – сумма баллов по анкете UWSI до лечения;

PUF – сумма баллов по анкете PUF Scale до лечения;

ОМП – объем мочевого пузыря когда появляются изменения слизистой, в мл;

\* – если ранее выполнялась гистерэктомия.

V1–коэффициент равен:

9,81 – при гуннеровском поражении;

4,42 – при диффузной кровоточивость слизистой мочевого пузыря;

6,57 – при диффузных подслизистых кровоизлияниях;

3,04 – при редких петехиальных кровоизлияниях;

V2–коэффициент равен:

16,61 – при гуннеровском поражении;

9,00 – при диффузной кровоточивость слизистой мочевого пузыря;

13,28 – при диффузных подслизистых кровоизлияниях;

1,94 – при редких петехиальных кровоизлияниях;

V3–коэффициент равен:

15,47 – при гуннеровском поражении;

10,16 – при диффузной кровоточивость слизистой мочевого пузыря;

19,94 – при диффузных подслизистых кровоизлияниях;

6,84 при редких петехиальных кровоизлияниях;

Для определения лечебной тактики пациентов с СБМП необходимо сравнить результаты значений трех переменных: S1, S2 и S3. Значения этих переменных определяются по исходных клиническим данным больных до лечения. Возможны три различные конфигурации соотношения этих переменных.

1)  $S1 > S2, S1 > S3$  – целесообразна 1-я линия терапии. Вероятность эффективного лечения равняется 88%, неэффективного лечения равняется 95%.

2)  $S2 > S1, S2 > S3$  – целесообразна 2-я линия терапии. Вероятность эффективного лечения равняется 96%, неэффективного лечения равняется 92%.

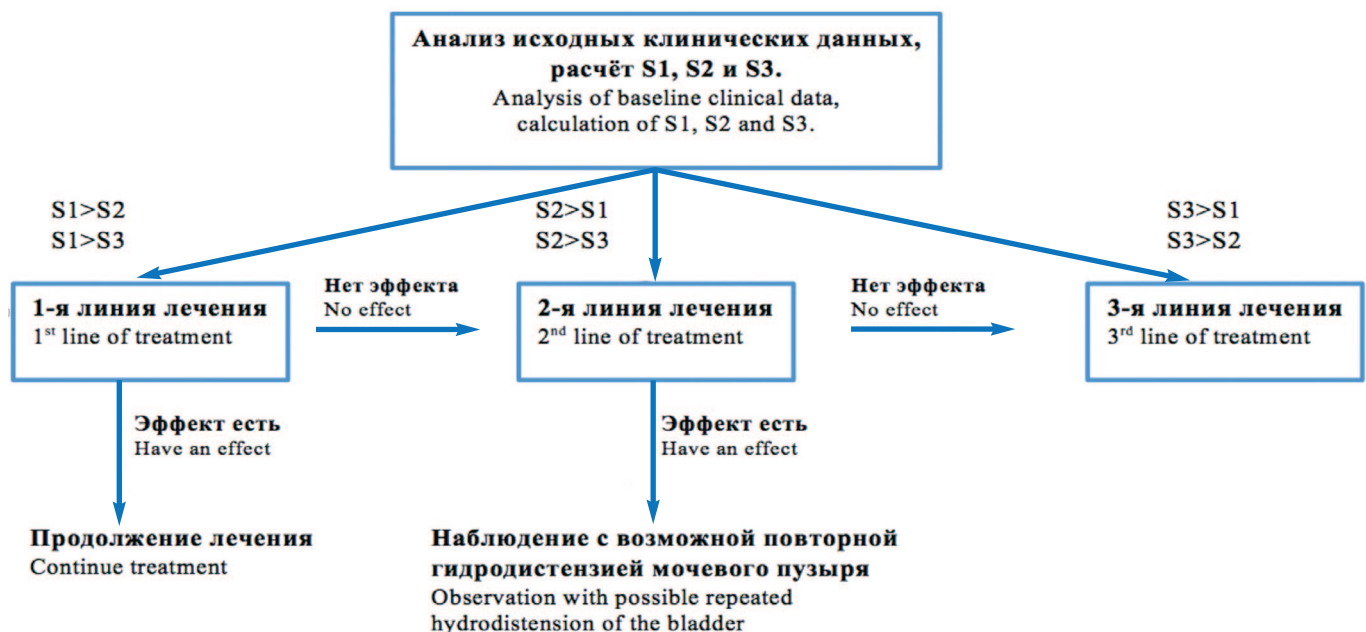


Рис. 5. Алгоритм лечения пациентов с СБМП  
 Fig. 5. Treatment algorithm of patients with BPS

3)  $S3 > S1$ ,  $S3 > S2$  – целесообразна 3-я линия терапии. Вероятность эффективного лечения равняется 97%, неэффективного лечения равняется 98%.

Окончательный графический вид алгоритма лечения больных с СБМП представлен на рисунке 5.

Таким образом, если значение  $S1$  превышает  $S2$  и  $S3$  целесообразно приступить к 1-й линии лечения (немедикаментозное и медикаментозное консервативное лечение). При наличии эффекта от лечения, на основе предложенных критериев, рекомендуется продолжить начатое лечение, при отсутствии эффекта необходимо приступить к следующему этапу лечения.

Если значение  $S2$  превышает  $S1$  и  $S3$  рекомендуется начинать лечение со 2-й линии (гидродистензия мочевого пузыря). Если лечение расценивается как эффективное, необходимо наблюдение за такими пациентами с возможной повторной гидродистензией. Если результаты лечения были признаны неудовлетворительными, целесообразно приступить к 3-й линии лечения (внутрипузырная ботулинотерапия).

Если у больных значение  $S3$  превышает  $S1$  и  $S2$ , то в таком случае целесообразно приступить сразу к 3-й линии лечения (внутрипузырная ботулинотерапия).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность изучения СБМП связана со многими причинами. С одной стороны, до конца неизвестными остаются механизмы его развития. Значительные трудности возникают при диагностике СБМП, поскольку его клинические проявления похожи на многие урологические, гинекологические, неврологические и хирургические заболевания [2,3]. Эффективность существующих методов лечения также часто невысока, а полное излечение пациентов с избавлением от изнуряющей симптоматики у значительного числа из них практически недостижимо. В этой связи весьма актуальным оказывается вопрос о критериях эффективности лечения таких больных. В большинстве исследований в качестве основной цели при назначении терапии больным с СБМП рассматривается повышение качества жизни пациентов [7,15]. В настоящей работе мы также считали улучшение качества жизни больных основным критерием успешности лечения. Сопоставляя степень повышения качества жизни со снижением интенсивности клинических проявлений заболевания, была предпринята попытка выявления клинических критериев эффективности. С этой целью мы изучали диагностическую значимость большого количества опросников, анкет и шкал и выявили, что не все из них могут достоверно отобразить тяжесть состояния больных с СБМП как до начала, так и после проведенного лечения. Статистический анализ позволил выявить наиболее ценные из них. Таковыми оказались специализированные

опросники PUF Scale и ICSI, а также ВАШ боли и дневники мочеиспускания, данные из которых достоверно коррелировали с качеством жизни больных. Если по опроснику QoL качество жизни пациентов улучшалось на 1 балл и более, то это расценивалось нами как положительный результат проведенного этапа лечения. Выполненные расчеты показали, что улучшение качества жизни по анкете QoL на 1 балл и более происходит при снижении суммы баллов по опроснику PUF Scale на 20% и более, по опроснику ICSI – на 20% и более, при снижении показателя ВАШ боли – на 2 балла и более и при уменьшении частоты мочеиспускания – на 20% и более. Именно эти показатели были расценены нами как клинические критерии эффективности лечения больных с СБМП. Полученные данные чрезвычайно важны для принятия решения о продолжении начатой терапии или переходе к следующей линии лечения СБМП. Но значимость указанных критериев эффективности не ограничивается только этим. На основе предложенных критериев нами разработан алгоритм лечения больных с СБМП, который позволяет с учетом ряда значимых данных анамнеза и особенностей цистоскопической картины назначать лечение больным в индивидуальном порядке. Все пациенты, принявшие участие в данном исследовании, проходили последовательные этапы лечения СБМП. Результаты каждой линии терапии по отдельности сопоставимы с данными других авторов, выполнявшими оценку эффективности лечения больных с СБМП [1,19]. Но, следует отметить, что предложенный нами алгоритм лечения позволяет избежать последовательного проведения каждой из линий терапии. В ходе статистического анализа были выявлены прогностические факторы, позволяющие предположить, с какой линии терапии следует начинать лечение для достижения наибольшей его эффективности. Это позволяет избежать назначения прогнозируемого низкоэффективного лечения. Таким образом достигается персонализированный подход при лечении больных с СБМП, что в перспективе за счет выбора оптимальной терапии позволяет надеяться на повышение ее эффективности, сокращения времени и средств, затраченных на лечение.

## ВЫВОДЫ

С помощью предложенного алгоритма лечения, используя исходные клинические данные и результаты цистоскопии, возможно рекомендовать назначение 1-й, 2-й и 3-й линий лечения больным с СБМП. Предлагаемые критерии эффективности позволяют оценить целесообразность продолжения лечения больных с СБМП. Представляется целесообразным рекомендовать использовать алгоритм лечения для применения в широкой клинической практике. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Engeler D, Baranowski AP, Berghmans B, Borovicka J, Cottrell AM, et al. Chronic pelvic Pain. Guideline of European Urological Association. 2020. URL% <https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain>
- Berry SH, Elliott MN, Suttrop M, Bogart LM, Stoto MA, et al. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol* 2011;186(2):540-544. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.03.132>
- Homma Y. Interstitial cystitis, bladder pain syndrome, hypersensitive bladder, and interstitial cystitis/bladder pain syndrome – clarification of definitions and relationships. *Int J Urol* 2019;26 (Suppl):20–24. <https://doi.org/10.1002/nau.23072>
- Винаров А.З. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении синдрома хронической тазовой боли. *Урология* 2017;(1):114-123. [Vinarov AZ. Current views on the etiology, pathogenesis and treatment of chronic pelvic pain syndrome. *Urologiya=Urology* 2017;(1):114-123. (In Russian)]. doi:10.18565/urol.2017.1.114-122
- Миркин Я.Б., Карапетян А.В., Шумов С.Ю. Интерстициальный цистит: дискуссия о патогенезе, диагностике и лечении. Часть 1 – патогенез. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(4):96-100. [Mirkin YaB, Karapetyan AV, Shumov SYu. Interstitial cystitis: a discussion about pathogenesis, diagnosis, and treatment. Part 1 – pathogenesis. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya=Experimental and clinical urology* 2017;(4):96-100. (In Russian)].
- Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Игнашов Ю.А. Особенности симптоматики и психоэмоционального статуса у женщин с синдромом хронической тазовой боли. *Урологические ведомости=Urological statements* 2015;5(3):16-19. [Slesarevskaya MN, Kuzmin IV, Ignashov YuA. Characteristics of symptoms and psychosomatic status in women with chronic pelvic pain syndrome. *Urologicheskie vedomosti=Urological statements* 2015;5(3):16-19. (In Russian)]. doi:10.17816/uroved5316-19
- Nickel JC, Tripp DA, International Interstitial Cystitis Study Group. Clinical and psychological parameters associated with pain pattern phenotypes in women with interstitial cystitis / bladder pain syndrome. *J Urol* 2015;193(1):138–144. doi:10.1016/j.juro.2014.07.108
- van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008;53(1):60-67. doi:10.1016/j.eururo.2007.09.01912
- Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Соколов А.В., Игнашов Ю.А. Расстройства мочеиспускания у больных с синдромом хронической тазовой боли и лейкоплакией мочевого пузыря. *Урологические ведомости* 2016;6(2):5-10. [Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Sokolov AV, Ignashov YuA. Disorders of urination in patients with chronic pelvic pain syndrome and bladder leukoplakia. *Urologicheskie vedomosti=Urological statements* 2016;6(2):5-10. (In Russian)]. doi:10.17816/uroved625-10
- Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erikson D, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol* 2011;185(6): 2162–2170. doi:10.1016/j.juro.2014.07.108
- Killinger KA, Boura JA, Peters KM. Pain in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: do characteristics differ in ulcerative and non-ulcerative subtypes? *Int Urogynecol J* 2013 24(8):1295–1301. doi:10.1007/s00192-012-2003-9
- Макаров О.В., Хашукоева А.З., Зайцев А.В., Цомаева Е.А. Эндоскопические методы визуализации в комплексной диагностике синдрома хронических тазовых болей у женщин. *Лечащий врач* 2011; (11):36. [Makarov OV, Hashukoeva AZ, Zajcev AV, Comaeva EA. Endoskopicheskie metody vizualizacii v kompleksnoj diagnostike sindroma hronicheskikh tazovykh boley u zhenshchin. *Lechashchii vrach=Attending doctor* 2011; (11):36 (In Russian)].
- Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В. Современные подходы к диагностике синдрома болезненного мочевого пузыря. *Урологические ведомости* 2017;7(2):25-30. [Slesarevskaya MN, Ignashov YuA, Kuzmin IV. Current approaches to the diagnostic of bladder pain syndrome. *Urologicheskie vedomosti=Urological statements* 2017;7(2):25-30 (In Russian)]. doi:10.17816/uroved7225-30
- Зайцев А.В., Шаров М.Н., Ибрагимов Р.А., Нахрапов Д.И., Пушкарь Д.Ю. Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит: современные подходы к диагностике и лечению. *Врач скорой помощи* 2018;(8):16-26. [Zaytsev AV, Sharov MN, Ibragimov RA, Nachrapov DI, Pushkar DYu. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis: modern view for diagnostic and treatment. *Vrach skoroy pomoshchi=Ambulance doctor* 2018;(8):16-26. (In Russian)].
- Cox A, Golda N, Nadeau G, Nickel JC, Carr L, Corcos J, Teichman J. CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J* 2016;10(5-6): E136–E155. doi:10.5489/auaj.3786
- Nickel JC, Irvine-Bird K, Jianbo L, Shoskes DA. Phenotype-directed management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology* 2014;84(1):175-179. doi:10.1016/j.jurology.2014.03.001.
- Аполихина И.А., Миркин Я.Б., Эйзенх И.А., Малинина О.Ю., Бедретлинова Д.А. Тазовые дисфункции и болевые синдромы в практике уролога. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012; (2): 84-90 [Apolikhina IA, Mirkin YaB, Eyzenah IA, Malinina OYu, Bedretdinova DA. Perineal pain and dysfunction in urological practice. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya=Experimental and clinical urology* 2012; (2): 84-90 (In Russian)]
- Миркин Я.Б., Карапетян А.В. Интерстициальный цистит: патогенез, диагностика и лечение (часть 2). *Экспериментальная и клиническая урология* 2018; (2): 118-123. [Mirkin YaB, Karapetyan AV. Interstitial cystitis: pathogenesis, diagnostics and treatment (part 2). *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya=Experimental and clinical urology* 2018; (2): 118-123. (In Russian)].
- Wang HJ, Yu WR, Ong HL, Kuo HC. Predictive factors for a satisfactory treatment outcome with intravesical botulinum toxin A injection in patients with interstitial cystitis / bladder pain syndrome. *Toxins (Basel)*. 2019;11(11):E676. <https://doi.org/10.3390/toxins11110676>
- Зайцев А.В., Цыбуля О.А., Ковылина М.В., Ибрагимов Р.А., Пушкарь Д.Ю. Емкость мочевого пузыря и фиброз детрузора как факторы прогноза клинического течения синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита. *Consilium Medicum* 2017; 19 (7): 60–64. [Zaytsev AV, Tsybulya OA, Kovylyna MV, Ibragimov RA, Pushkar DYu. Bladder capacity and detrusor fibrosis as factors predicting the clinical course of the painful bladder / interstitial cystitis syndrome. *Consilium Medicum* 2017; 19 (7): 60–64. (In Russian)]. [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_19.7.60-64](https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.7.60-64)
- Зайцев А.В., Шаров М.Н., Арефьева О.А., Пушкарь Д.Ю. Синдром болезненного мочевого пузыря / интерстициальный цистит: факторы прогноза клинического течения заболевания. *Вестник урологии* 2018; 6(3): 26-35. [Zaytsev AV, Sharov MN, Aref'eva OA, Pushkar DYu. Bladder pain syndrome / interstitial cystitis: prognostic factors for the clinical course of the disease. *Vestnik urologii=Urology Herald* 2018; 6(3): 26-35. (In Russian)]. doi:10.21886/2308-6424-2018-6-3-26-35
- Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А. Применение русскоязычной версии шкалы симптомов тазовой боли, urgency и частоты мочеиспускания (PUF Scale) у больных с синдромом болезненного мочевого пузыря. *Урологические ведомости* 2017; 7(2): 5-9. [Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Ignashov YuA. Use of the Russian version of pelvic pain and urgency/frequency patient symptom scale (PUF scale) in patients with the bladder pain syndrome. *Urologicheskie vedomosti=Urological statements* 2017; 7(2): 5-9. (In Russian)]. doi:10.17816/uroved725-9

## Сведения об авторах:

Кузьмин И.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ России, [kuzminigor@mail.ru](mailto:kuzminigor@mail.ru), AuthorID 359536  
 Kuzmin I.V. – Dr. Sc., professor of Urology Department of Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, [kuzminigor@mail.ru](mailto:kuzminigor@mail.ru), ORCID 0000-0002-7724-7832  
 Игнашов Ю.А. – ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ России, [yuri.ignashov@gmail.com](mailto:yuri.ignashov@gmail.com), AuthorID 897742  
 Ignashov Yu. A. – assistant of Urology Department of Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, [yuri.ignashov@gmail.com](mailto:yuri.ignashov@gmail.com), ORCID 0000-0003-0773-0711  
 Слесаревская М.Н. – к.м.н., ст. науч. сотр. НИЦ урологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ России, [mns-1971@yandex.ru](mailto:mns-1971@yandex.ru), AuthorID 437914  
 Slesarevskaya M.N. – Ph. D., 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, [mns-1971@yandex.ru](mailto:mns-1971@yandex.ru), ORCID 0000-0002-4911-6018  
 Аль-Шукри С.Х. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ России, [urolog.kaf@mail.ru](mailto:urolog.kaf@mail.ru), AuthorID 85626  
 Al-Shukri S.H. – Dr. Sc., professor, Head of Urological Department of Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, [urolog.kaf@mail.ru](mailto:urolog.kaf@mail.ru), ORCID 0000-0002-4857-0542

## Вклад авторов:

Кузьмин И.В. – дизайн исследования и написание текста, 20%  
 Игнашов Ю.А. – сбор и статистическая обработка, написание текста, 40%  
 Слесаревская М.Н. – дизайн исследования и написание текста, 20%  
 Аль-Шукри С.Х. – дизайн исследования и написание текста, 20%

## Authors' contributions:

Kuzmin I.V. – developing the research design, article writing, 20%  
 Ignashov Yu.A. – obtaining and analyzing statistical data, article writing, 40%  
 Slesarevskaya M.N. – developing the research design, article writing, 20%  
 Al-Shukri S.H. – developing the research design, article writing, 20%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
*Financing.* The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 20.04.20  
*Received:* 20.04.20

**Принята к публикации:** 11.05.20  
*Accepted for publication:* 11.05.20

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 лечения<sup>1</sup>.

- 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

<sup>1</sup> 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



# Мочеточниково-влагалищные свищи: от этиологии к тактике лечения

Д.Э. Елисеев<sup>1,2</sup>, Ш.Ш. Гурбанов<sup>3</sup>, Д.С. Огай<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Группа компаний «СМ-Клиника», Россия, 125130, г. Москва, улица Клары Цеткин, дом 33 корпус 28, пом. VII комн. 7

<sup>2</sup> ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Россия, 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, 45

<sup>3</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 105425, г. Москва, 3-я Парковая ул., д. 51

<sup>4</sup> ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Россия, 143900, Московская область, г. Балашиха, ул. Карбышева д.б.

<sup>5</sup> Кафедра акушерства и гинекологии Медицинского институт непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств, Россия, 125080, Москва, Волоколамское шоссе, строение 11

**Ответственный за контакт с редакцией:** Елисеев Денис Эдуардович, edionis@mail.ru

**Введение.** Мочеточниково-влагалищные свищи являются следствием нераспознанной травмы мочеточника преимущественно при гинекологических операциях. Внедрение различных хирургических энергий в гинекологии и онкогинекологии привело к тому, что коагуляционный некроз стал частой разновидностью травмы мочеточника. Первым шагом в лечении поздно диагностированных поврежденных мочеточника является использование миниинвазивного эндоурологического подхода и стентирования мочеточника.

**Материалы и методы:** Проанализирован опыт лечения 11 пациенток с мочеточниково-влагалищными свищами в период с 2016 по 2019 г.

**Результаты:** Попытка уретроскопии и ретроградного стентирования мочеточника предпринята у 8 (73%) пациенток. У 5 (63,5%) пациенток удалось выполнить стентирование, у 3 (36,5%) – не удалось. Стентирование мочеточника оказалось эффективно у 4 пациенток. 7 (64%) пациенткам выполнена реконструкция тазового отдела мочеточника.

**Обсуждение:** Открытым остается вопрос классификации мочеточниково-влагалищных свищей для выбора дифференцированного подхода к лечению. С целью профилактики персистенции свища у пациенток с неполными мочеточниково-влагалищными свищами, которым показана реконструкция нижней трети мочеточника, также необходима трансвезикальная резекция мочеточникового устья и интрамурального отдела пораженного мочеточника.

**Заключение:** В настоящее время современные возможности реконструктивной урологии и использование миниинвазивных технологий позволяют устранить свищ и восстановить уродинамику верхних мочевых путей у большинства пациенток. Но изменение этиологической структуры и клинической картины современной травмы мочеточника и ее последствий требуют оптимизации классификации мочеточниково-влагалищных свищей для дифференцированного лечебного подхода и улучшения его результатов.

**Ключевые слова:** мочеточниково-влагалищный свищ, уретероскопия, стентирование мочеточника, уретероцистоанастомоз.

**Для цитирования:** Елисеев Д.Э., Гурбанов Ш.Ш., Огай Д.С.. Мочеточниково-влагалищные свищи: от этиологии к тактике лечения. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):150-157

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-150-157

## Ureteric-vaginal fistula: from etiology to treatment tactics

D.E. Eliseev<sup>1,2</sup>, Sh.Sh. Gurbanov<sup>3</sup>, D.S. Ogai<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> SM-Clinic Group of Companies; 33 Klara Tsetkin str., Moscow, 125130, Russia

<sup>2</sup> FSBI Clinical Hospital of the Office of the President of the Russian Federation; 45 Losinoostrovskaya st., Moscow, 107150 Russia,

<sup>3</sup> N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the FSBI «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51 3-rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

<sup>4</sup> GBUZ MO «Moscow Regional Oncology Dispensary»; 6 Karbysheva st., Balashikha, Moscow region, 143900, Russia

<sup>5</sup> Department of Obstetrics and Gynecology MINO FSBEI HE «MGUPP»; 11 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125080, Russia

**Contacts:** Eliseev Denis Eduardovich, edionis@mail.ru

**Introduction.** Ureterovaginal fistula fistulas are resulted by an unrecognized injury of the ureter, which mainly occurs during gynecological operations. The introduction of various surgical energy devices in gynecology and oncogynecology has led to the fact that coagulation necrosis has become a common form of ureter injury. The first treatment step for late diagnosed ureter injuries is use of the minimally invasive endourological approach and ureteral stenting.

**Materials and methods.** The treatment experience of 11 patients with ureterovaginal fistulas in the period from 2016 to 2019 was analyzed.

**Results:** An attempt to urethroscopy and retrograde stenting of the ureter was made in 8 patients (73% of the total number of patients). In 5 patients (63.5%) it was managed to perform stenting, and in 3 patients (36.5%) the procedure failed. Ureter stenting was effective in 4 patients (50% of the total number of patients in whom stenting was attempted and 80% of the number of patients who had successful stenting). 7 patients (64%) underwent reconstruction of the ureter pelvic part.

**Discussion.** The question of the ureterovaginal fistula classification for the choice of a differentiated approach to treatment remains open. In order to prevent the fistula persistence in patients with incomplete ureterovaginal fistulas, in whom it is indicated to reconstruct the lower third of the ureter, a transvesical resection of the ureter orifice and the intramural part of the affected ureter is also required.

**Conclusion.** The modern possibilities of reconstructive urology and the use of minimally invasive technologies allows to eliminate fistula and restore the urodynamics of the upper urinary tract in most patients. But a change in the etiological structure and clinical picture of the modern ureter injury and its consequences require ureterovaginal fistulas classification optimizations for a differentiated treatment approach and improvement the results.

**Key words:** uretero-vaginal fistula, ureteroscopy, ureteral stenting, ureterocystoanastomosis.

**For citation:** Eliseev D.E., Gurbanov Sh.Sh., Ogai D.S. Ureteric-vaginal fistula: from etiology to treatment tactics. Experimental and clinical urology 2020;(2):150-157



## ВВЕДЕНИЕ

Мочеточниково-влагалищные свищи являются следствием нераспознанной травмы мочеточника преимущественно при гинекологических операциях [1]. Травма мочеточника встречается в 0,5 – 1 % случаев всех операций на органах таза, при этом 75% травм мочеточников случаются во время гинекологических операций [2,3]. Радикальная гистерэктомия, выполняемая по поводу рака шейки матки, наиболее часто осложняется формированием мочеточниково-влагалищных свищей [1,4-7]. Частота мочеточниково-влагалищных свищей после радикальной гистерэктомии составляет 1,3 – 2,43 % [7- 9]. Гистерэктомии по поводу доброкачественных гинекологических заболеваний значительно реже ведут к формированию мочеточниково-влагалищных свищей. Так, по данным Т.Н. Brummer и соавт., проанализировавших 5279 гистерэктомий, выполненных по поводу доброкачественной патологии, частота травмы мочеточников составила 0,2% [10]. Кроме гистерэктомии образование мочеточниково-влагалищных свищей возможно после других гинекологических операций (передняя кольпоррафия, операции на придатках матки) [1,11]. Акушерские мочеточниково-влагалищные свищи встречаются сравнительно редко, обычно связаны с травмой мочеточника при кесаревом сечении и гистерэктомии в послеродовом периоде [1,12,13]. Лучевая терапия сама по себе или в сочетании с хирургическим вмешательством может быть потенциально опасна в плане повреждения мочеточника и последующего формирования мочеточниково-влагалищного свища [11,14].

По данным А. Kiran и соавт., анализировавших риск травмы мочеточника у 377 073 женщин, которым была выполнена гистерэктомия в клиниках Великобритании в период с 2001 по 2010 год, наиболее типичные виды травмы мочеточника в порядке уменьшения частоты следующие: лигирование, перегиб швом, пересечение/отрыв, частичное пересечение, сдавление и деваскуляризация [5]. В связи с увеличением количества вмешательств в гинекологии и онкогинекологии, выполняющихся лапароскопическим доступом, эффективный гемостаз становится одной из центральных проблем лапароскопической хирургии [15]. Например, такие методы гемостаза, как прошивание и лигирование, которые традиционно используются в открытой хирургии, являются технически сложным и трудоемкими в лапароскопической хирургии. Кроме того, могут быть трудности при лапароскопическом контроле кровотечения [15]. Поэтому столь распространен в лапароскопической хирургии превентивный гемостаз с использованием различных хирургических энергий. Также внедрение электрохирургии по мнению ряда авторов, привнесло большой вклад в модернизацию техники радикальной гистерэктомии и улучшило ее исходы [15,16]. Тревожная особенность лапароскопических операций состоит в том, что ранения мочеточника распознают интраоперационно менее чем в 7% случаев [17]. Со-

гласно данным проспективного исследования FINHYST, в ходе которого были проанализированы осложнения 5279 гистерэктомий, выполненных в 2006 году в клиниках Финляндии, 9 из 10 повреждений мочеточника были диагностированы в послеоперационном периоде, что указывает на коагуляционный некроз мочеточника [10]. Внедрение различных хирургических энергий в гинекологии и онкогинекологии привело к тому, что коагуляционный некроз стал частой разновидностью травмы мочеточника.

В 2010 году Р.А. Sutton и соавт. опубликовали результаты первого исследования, сравнивающего боковое распространение тепловой энергии при использовании монополярной и биполярной диатермии, Harmonic Scalpel™ и Ligasure™. Степень бокового распространения тепловой энергии изменялась в зависимости от типа инструмента, мощности установки и времени воздействия. Монополярная диатермия приводила к самым высоким температурам и наибольшей степени теплового распространения в тканях [18].

Чтобы определить, насколько безопасным является воздействие ультразвукового скальпеля для окружающих тканей, К.М. Kadesky и соавт. использовали ультразвуковой скальпель на молодых свиньях для диссекции воротной вены из поджелудочной железы, почечной артерии и вены из ворот почки, мочеточника из забрюшинного пространства, аорты от нижней полой вены и общего желчного протока из окружающих тканей. Гистологическое исследование показало повреждение адвентиции и медиа сосудистых структур, продемонстрировано выраженное повреждение с участками трансмуральной коагуляции мочеточника и общего желчного протока. Это исследование показало, что хотя ультразвуковой скальпель может облегчить рассечение при хорошем гемостазе, необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать повреждения соседних структур. Хотя его боковая энергетическая дисперсия может быть меньше, чем при диатермокоагуляции, он все же может вызывать трансмуральный некроз важных структур [19].

Изменение механизма травмы мочеточника привело и к изменению клинической картина заболевания. По данным А.А. Попова и соавт. клинические проявления данного осложнения весьма разнообразны и отличаются от таковых при выполнении гистерэктомии открытым доступом. Свободному поступлению мочи через перфорационное отверстие в стенке мочеточника в брюшную полость без формирования мочевого затека, развитию мочеточниково-влагалищного свища или мочевого перитонита способствует то, что большинство хирургов не производят перитонизацию при лапароскопической гистерэктомии [20,21]. При этом может не наблюдаться нарушения пассажа мочи из почки [20].

Вопрос классификации мочеточниково-влагалищных свищей остается открытым. Д.В. Кан разделял мочеточниково-влагалищные свищи на полные и неполные ■

[1]. N. Rajamaheswari и соавт. провели ретроспективный анализ данных 17 пациенток с мочеточниково-влагалищными свищами, в результате которого обосновали целесообразность разделения мочеточниково-влагалищных свищей на высокие и низкие, а также ранние и поздние.

Стентирование мочеточника было более эффективно у пациенток с низкими мочеточниково-влагалищными свищами, которые образовались в ранние сроки после перенесенного оперативного вмешательства [22].

Согласно рекомендациям Европейского общества урологов, первым шагом в лечении поздно диагностированных повреждений мочеточника является использование миниинвазивного эндоурологического подхода стентирования мочеточника с дилатацией или без нее. Вмешательство может быть выполнено либо ретроградно, либо антеградно после выполнения перкутанной нефростомии. В случае неудачи показано открытая или робот-ассистированная лапароскопическая реконструктивная операция [23,24].

N.T. Schmeller и соавт. сообщили об опыте лечения 11 пациенток с мочеточниково-влагалищными свищами с использованием перкутанной нефростомии. У 6 (55%) больных отмечена стойкая персистенция свища, потребовавшая выполнения уретероцистоанастомоза с использованием техники «psoas hitch». У 2 (18%) пациенток сформировались стриктуры мочеточника, одна из которых была успешно устранена дилатацией мочеточника в сочетании с использованием системных кортикостероидов. Второй случай стриктуры мочеточника потребовал выполнения его реимплантации [25].

В 5-м издании руководства «Incontinence» приведен обзор об использовании стентирования мочеточников у пациенток с мочеточниково-влагалищными свищами в 11 исследованиях. Общее количество пациенток составило 126. Стентирование мочеточника было эффективно и привело к закрытию свища в 63 случаях [25–37].

В 2016 году С. Arasu с соавт. сообщили об опыте лечения 30 пациенток с мочеточниково-влагалищными свищами, возникшими после гистерэктомии (18 пациенток – после лапароскопической гистерэктомии, 11 пациенток – после операции открытой абдоминальной гистерэктомии и 1 пациентка – после влагалищной гистерэктомии). Ретроградная уретерография, уретероскопия и стентирование JJ-стентом было эффективно у 29 женщин. 1 больной была выполнена перкутанная нефростомия с последующим ретроградным стентированием JJ-стентом. Только у 1 (7,1%) пациентки развилась стриктура мочеточника после удаления стента, потребовавшая открытой операции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2016 по 2019 год нами пролечено 11 пациенток с мочеточниково-влагалищными свищами. Возраст паци-

ентов колебался от 36 до 74 лет (средний возраст – 49,4 года). 3 пациентки обратились более чем через 2 месяца после формирования свища, остальные – ранее этого срока. У всех больных мочеточниково-влагалищные свищи были односторонними: у 6 – левосторонние, у 5 – правосторонние. У 10 пациенток свищи образовались после перенесенной гистерэктомии. 10 пациенткам была выполнена лапароскопическая экстрафасциальная гистерэктомия, 1 пациентке – радикальная гистерэктомия III типа по River открытым абдоминальным доступом, у 1 пациентки – после иссечения ретроцервикального эндометриоидного инфильтрата, уретролиза, резекции заднего свода влагалища и шейвинга прямой кишки.

Всем пациенткам на догоспитальном этапе было выполнено ультразвуковое исследование почек, а также экскреторная урография или компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием (рис. 1).

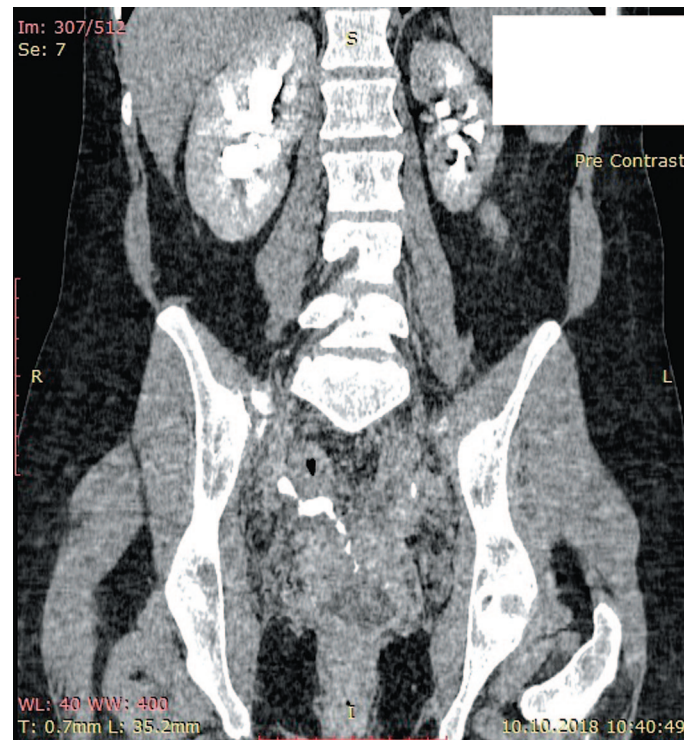


Рис. 1. Экскреторная фаза компьютерной томографии больной Ч., 38 лет (фронтальная проекция). Визуализируется мочеточниково-влагалищный свищ  
Fig. 1. Excretory phase of computed tomography of patient Ch., 38 years old (frontal projection). The ureteral-vaginal fistula is visualized

У 2 из 3 пациенток, обратившихся позже 2 месяцев после формирования свищей, не было обнаружено нарушения уродинамики верхних мочевых путей на стороне поражения, и им не проводилось дренирование почки на предоперационном этапе. У 1 больной из этой группы по данным экскреторной урографии и ультразвукового исследования обнаружен правосторонний уретерогидро-нефроз, потребовавший выполнения перкутанной нефростомии на предоперационном этапе. У остальных 8 пациенток мы придерживались описанной ниже тактики: лечение начинали с выполнения ретроградной уре-

теропиелографии и уретероскопии с попыткой дренирования почки внутренним мочеточниковым стентом. Уретеропиелография и уретероскопия позволяли точно установить уровень мочеточникового свища, оценить распространенность травмы, выполнить визуальный контроль эффективности бужирования стриктуры. Если удавалось провести стент проксимальнее зоны свища мочеточника, то дренирование продолжали в течение 2 месяцев. Если же ретроградное проведение внутреннего мочеточникового стента не удавалось (при IV степени травмы мочеточника по AAST и полных мочеточниково-влагалищных свищах), а у пациентки имелись признаки нарушения уродинамики верхних мочевых путей на стороне поражения, то выполняли перкутанную нефростомию. Через 2 месяца проводили оценку эффективности лечения. Пациенткам, которым была выполнена перкутанная нефростомия, выполняли антеградную пиелоуретерографию. Больным, которым выполнялось стентирование мочеточника, удаляли внутренний стент и проводили контрольное обследование (уретероскопия, ретроградная уретеропиелография) под анестезией. Уретеропиелография позволяла исключить персистенцию свища и формирование стриктуры мочеточника, а уретероскопия – провести визуальный контроль репарации в зоне внутреннего отверстия свища. При персистенции мочеточниково-влагалищного свища или формировании стриктуры мочеточника мы склонялись к выполнению уретероцистоанастомоза без повторных попыток стентирования мочеточника и бужирования стриктуры. В такой ситуации мы заканчивали операцию стентированием мочеточника для дренирования почки до момента выполнения реконструкции мочеточника. В случае эффективности стентирования (заживление свища и отсутствие стриктуры мочеточника) на следующие сутки после удаления внутреннего мочеточникового стента выполняли экскреторную урографию и ультразвуковое исследование почек для оценки уродинамики в естественных условиях. При отсутствии признаков нарушения уродинамики больных выписывали из стационара с рекомендациями динамического наблюдения. В случае невозможности ретроградного стентирования почки и отсутствия уретерогидронефроза на стороне поражения пациенткам с функционирующим мочеточниково-влагалищным свищом выполнялась реконструктивная операция в объеме уретероцистоанастомоза или операции Боари спустя 2 – 3 месяца после рассасывания мочевых затеков, купирования воспаления и формирования рубцового процесса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациенток травма мочеточника имела коагуляционный генез. Зона травмы мочеточника располагалась в его тазовом отделе, на уровне 4 – 6 см от устья

мочеточника, что соответствовало уровню перекреста мочеточника с маточной артерией.

Двум женщинам, с полными мочеточниково-влагалищными свищами обратившимся позже 2 месяцев после формирования свища, не имевшим признаков нарушения оттока мочи из почки, на ипсилатеральной стороне в плановом порядке были выполнены реконструктивные операции (одной пациентке выполнена операция Боари открытым абдоминальным доступом, второй – лапароскопический уретероцистоанастомоз). Еще 1 пациентке с неполным мочеточниково-влагалищным свищом, у которой по данным экскреторной урографии и ультразвукового исследования обнаружен правосторонний уретерогидронефроз, потребовавший выполнения перкутанной нефростомии на предоперационном этапе, впоследствии в плановом порядке выполнен уретероцистоанастомоз открытым абдоминальным доступом (рис. 2,3).

5 пациенткам удалось выполнить стентирование мочеточника, у 3 из них потребовалось выполнение бужирования стриктуры, располагавшейся сразу дистальнее внутреннего отверстия свища. Все стриктуры были короткие (менее 1 см), имели рыхлую структуру. У всех пациенток диагностированы неполные мочеточниково-влагалищные свищи, как следствие травмы мочеточника II степени у 4 пациенток и III степени у 1 пациентки (согласно классификации AAST). Бужирование стриктур



Рис. 2. Экскреторная урограмма больной С., 36 лет  
Fig. 2. Excretory urogram of patient S., 36 years old

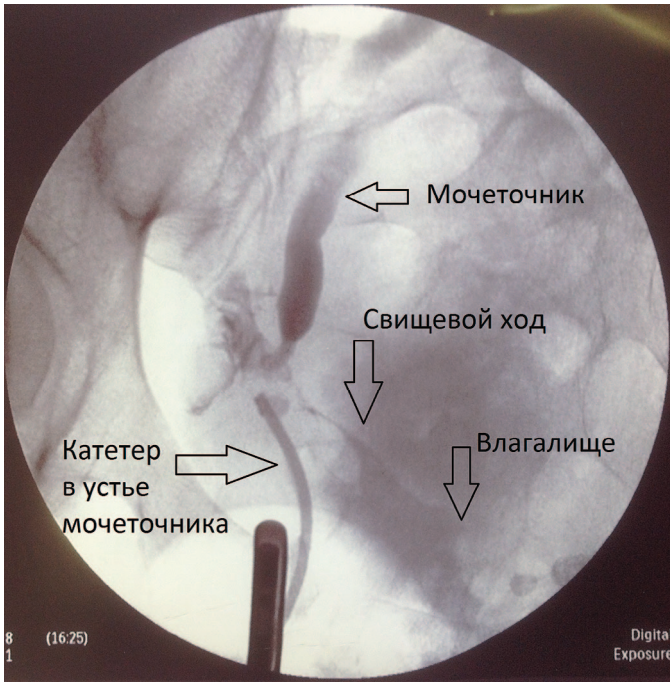


Рис. 3. Ретроградная уретерограмма больной С.  
Fig. 3. Retrograde ureterogram of patient C.

выполняли нефростомическими бужами по стандартной технологии. При контрольном обследовании, проведенном спустя 3 месяца, у 1 больной отмечена персистенция свища. Ей был выполнен уретероцистоанастомоз открытым абдоминальным доступом. У остальных 4 пациенток при контрольном обследовании нарушения уродинамики не были обнаружены (рис. 4,5).

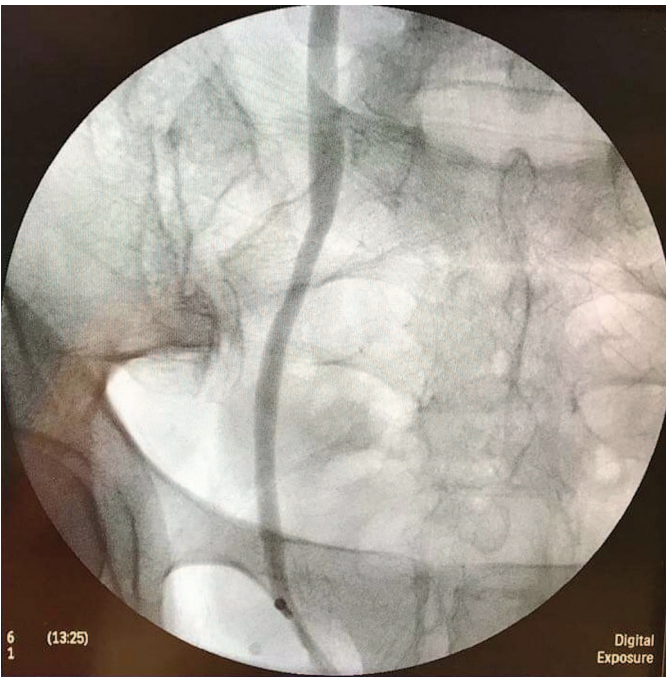


Рис. 4. Контрольная ретроградная уретерограмма после удаления внутреннего мочеточникового стента у больной Т., 50 лет  
Fig. 4. Control retrograde ureterogram after removal of the internal ureteric stent in patient T., 50 years old

У 3 пациенток при уретероскопии диагностирована IV степень травмы мочеточника и полные мочеточно-влагалищные свищи. Этим пациенткам при урете-



Рис. 5. Контрольная экскреторная урограмма на 1 сутки после удаления внутреннего мочеточникового стента больной Т., 50 лет. Отсутствие нарушения уродинамики верхних мочевых путей  
Fig. 5. Control excretory urogram for 1 day after removal of the internal ureteric stent of patient T., 50 years old. The absence of impaired urodynamics of the upper urinary tract

роскопии не удалось визуализировать проксимальный конец мочеточника в зоне травмы и мочевого затека и выполнить стентирование (рис. 6). Двум пациенткам вы-

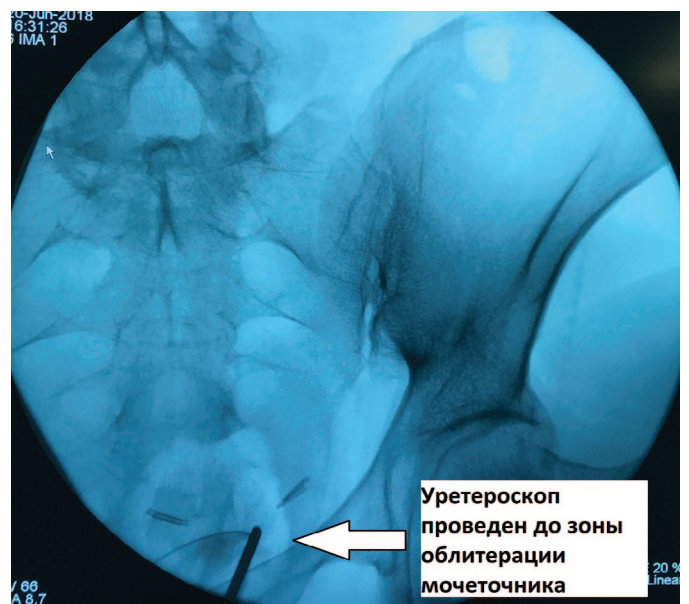


Рис. 6. Уретероскопия у больной Р., 49 лет. Уретероскоп проведен до зоны облитерации мочеточника. Визуализируются 2 клипсы на маточных сосудах (уровень травмы мочеточника)  
Fig. 6. Ureteroscopy in patient R., 49 years old. A ureteroscope is held up to the ureter obliteration zone. 2 clips on the uterine vessels (level of ureteral injury) are visualized

полнена перкутанная нефростомия для дренирования почки. У 1 пациентки нефростомия не выполнялась, учитывая наличие полного мочеточниково-влагалищного свища и отсутствие нарушений уродинамики на стороне поражения. Всем 3 женщинам впоследствии в плановом порядке выполнен уретероцистоанастомоз (1 пациентке открытым абдоминальным доступом, 2 – лапароскопическим).

Таким образом, все пациентки были избавлены от мочеточниково-влагалищных свищей. Попытка уретероскопии и ретроградного стентирования мочеточника предпринята у 8 пациенток. У 5 пациенток удалось выполнить стентирование, у 3 – не удалось. Стентирование мочеточника оказалось эффективно у 4 пациенток. 7 пациенткам (64%) выполнена реконструкция тазового отдела мочеточника: 1 пациентке – операция Боари, 6 пациенткам – уретероцистоанастомоз. Реконструкция мочеточника выполнена открытым абдоминальным доступом у 4 пациенток, лапароскопическим – у 3 пациенток. Во всех случаях реимплантация мочеточника выполнена интравезикальным способом по методике Н.А. Лопаткина.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Гистерэктомия является одной из наиболее часто выполняемых «больших» гинекологических операций. Техника лапароскопической гистерэктомии обладает некоторыми явными преимуществами перед открытой абдоминальной гистерэктомией. Лапароскопическая гистерэктомия сопровождается меньшей интраоперационной кровопотерей, лучшим косметическим эффектом, меньшей частотой инфекционных осложнений, меньшей интенсивностью послеоперационной боли, более коротким сроком стационарного лечения, быстрым возвращением к нормальной жизнедеятельности. Также лапароскопический доступ более выгоден с экономической точки зрения. Тем не менее, лапароскопическая гистерэктомия ассоциируется с более длительным операционным временем и большим риском травмы мочевого пузыря или мочеточников по сравнению с открытой абдоминальной гистерэктомией [39,40].

В настоящее время только 10% травм мочеточников диагностируются интраоперационно [10]. Возможно, причина такого явления – увеличение количества коагуляционных повреждений мочеточника. При изучении этой причины травмы мочеточника необходимо учитывать два аспекта: тип используемого электрохирургического инструмента и соблюдение методологии его использования, а также место лигирования маточной артерии при гистерэктомии. По данным нескольких сравнительных исследований биполярная коагуляция и ультразвуковая энергия и большой размер сосуда коррелировали с увеличением термического повреждения. Термическое воздействие биполярной коагуляции рас-

пространялось до 3,2 мм в сосудах диаметром 6 – 7 мм, что говорит о безопасном запасе в 5 мм между инструментом и окружающей тканью. Биполярная коагуляция широко используется из-за удобства, экономии времени и снижения кровопотери, но требует осторожности при использовании для лигирования сосудов большого размера [41,42]. Известно, что по мере опущения вглубь таза мочеточники смещаются медиальнее. На уровне матки они находятся менее чем в 1 см от крестцово-маточных связок. Мочеточники входят в ткань кардинальных связок в точке, где маточные сосуды пересекают их сверху, а влагалищные сосуды снизу, в это время мочеточники делают поворот к мочевому пузырю [43]. Попытка лигирования основного ствола маточной артерии в толще параметрия в зоне перекреста с мочеточником является причиной коагуляционной травмы мочеточника. Исходя из этого, базовым принципом безопасной гистерэктомии, как в открытом, так и в лапароскопическом варианте, является пересечение восходящей ветви маточной артерии на уровне перешейка матки с последующим отсечением кардинальных и крестцово-маточных связок вдоль ребра матки [44- 45].

Открытым остается вопрос классификации мочеточниково-влагалищных свищей. В 2017 г. Д.Э. Елисеев в статье, посвященной влагалищному доступу в хирургии мочеточниково-влагалищных свищей, уже поднимал вопрос о необходимости классификации этих свищей [46]. Интересна публикация N. Rajamaheswari и соавт., в которой на основании серии наблюдений обосновывается необходимость выделения новых классификационных категорий («высокие» и «низкие», «ранние» и «поздние») мочеточниково-влагалищных свищей [22]. И.А. Ерюхин и С.А. Шляпников считают, что клиническая классификация должна быть краткой, удобной в использовании и ориентированной на решение вполне конкретной клинической задачи: обеспечение дифференцированного подхода к лечебно-диагностической тактике. Пусть не идеальная, но согласованная и общепринятая классификация всегда имеет преимущество перед прочими, не получившими широкого признания классификационными вариантами [47]. Учитывая данные, полученные N. Rajamaheswari и соавт., мы выбрали максимальный временной интервал 2 месяца от момента формирования мочеточниково-влагалищного свища, в течение которого считали оправданным попытку выполнения уретероскопии, уретерографии и ретроградного стентирования мочеточника [22]. Всем пациенткам, обратившимся позже 2 месяцев после образования свища, попытки миниинвазивного лечения не предпринимались, им была выполнена реимплантация мочеточника в мочевой пузырь. Вопрос о целесообразности выполнения уретероскопии и попытки стентирования мочеточника при мочеточниково-влагалищном свище остается спорным. Интересна дискуссия Д.Ю. Пушкаря и Г.Р. Касяна в книге

«Ошибки и осложнения в урогинекологии», посвященная срокам и целесообразности выполнения уретероскопии при повреждении мочеточника. Мнение Г.Р. Касяна: «Думаю, что здесь нужны разграничения по времени. Потому что если делать это через несколько дней после травмы – это одна ситуация. Через несколько месяцев после травмы – другая ситуация» [48]. И ответ Д.Ю. Пушкаря: «Согласен, уретероскопия должна быть. И, наверное, как первый шаг, если мы считаем это возможным» [48]. В то же время А.Г. Мартов и соавт. в 2007 году описали опыт лечения 7 пациенток с мочеточниково-влагалищными и мочеточниково-маточными свищами, у которых срок выполнения рентгеноэндоскопической операции от момента повреждения мочеточника составил от 2 месяцев до 1,5 года. Всем пациенткам выполняли фильгурацию свища со стороны мочеточника через уретероскоп с помощью шарикового или крючковидного электрода, операции заканчивались установкой внутреннего стента диаметром 6–8 Ch на 6–18 недель. С первой попытки удалось ликвидировать свищ и восстановить уродинамику у 4 пациенток, со второй попытки – еще у 2 пациенток, 1 пациентке выполнен уретероцистоанастомоз после второй неудачной попытки рентгеноэндоскопического лечения [49].

Еще одним обоснованием необходимости дифференцированного подхода к лечебной тактике при мочеточниково-влагалищных свищах является клиническое наблюдение персистенции неполного мочеточниково-влагалищного свища после уретероцистоанастомоза за счет рефлюкса мочи из мочевого пузыря в культю пораженного мочеточника [6]. При выполнении уретероцистоанастомоза или операции Боари обычно мочеточник отсекают над зоной рубцового инфильтрата, не выполняя разобщение мочеточниково-влагалищного свища. По мнению Д.Э. Елисеева, если мочеточниково-влагалищный свищ полный, то это не имеет практического значения, а если неполный, то возможна персистенция свища за счет рефлюкса в культю мочеточника [46]. С целью профилактики персистенции свища у всех пациенток с неполными мочеточниково-влагалищными свищами, которым мы

выполняем реконструкцию нижней трети мочеточника, мы также выполняем трансвезикальную резекцию мочеточникового устья и интраматочного отдела пораженного мочеточника. Мы используем технику интравезикального уретероцистоанастомоза по методике Н.А. Лопаткина [50]. После создания перфорационного отверстия в заднебоковой стенке мочевого пузыря, соответствующего диаметру мочеточника, последний проводим в полость мочевого пузыря, спатулируем на протяжении 1,5 см. Далее рассекаем слизистую оболочку мочевого пузыря от перфорационного отверстия на протяжении 1,5 см и выполняем уретероцистоанастомоз рассасывающимся шовным материалом 4/0 на внутреннем мочеточниковом стенке. При выполнении операции Боари мы также не формируем подслизистый тоннель, не используем «open end technique», а применяем аналогичную технику Н.А. Лопаткина с формированием перфорации для мочеточника в выкроенном лоскуте.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие реконструктивной урологии и урогинекологии происходит параллельно внедрению новых медицинских технологий. Еще в 1986 году Д.В. Кан в своей книге «Руководство по акушерской и гинекологической урологии» писал: «Таким образом, устранить недержание мочи при мочеточниково-влагалищных свищах можно посредством удаления почки или с помощью пластической операции на мочеточнике» [1]. В настоящее время нефрэктомия допустима только в случае необратимой утраты функции почки на фоне свища, а современные возможности реконструктивной урологии и использование миниинвазивных технологий позволяют устранить свищ и восстановить уродинамику верхних мочевых путей у большинства пациенток. Но изменение этиологической структуры и клинической картины современной травмы мочеточника и ее последствий требуют оптимизации классификации мочеточниково-влагалищных свищей для дифференцированного лечебного подхода и улучшения его результатов. ■

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. – М.: Медицина, 1986. – 488 с. [Kan D.V. Guide to obstetric and gynecological urology. – M.: Medicine, 1986. 488 p. (In Russian)].
2. Mattingly RF, Borkowf HI. Acute operative injury to the lower urinary tract. *Clin Obstet Gynecol* 1978; 5(1):123-49.
3. Gorchev G, Kornovski IA. Anatomical and surgical meaning of the ureters during the performance of radical hysterectomy. *Akush Ginekol* 2006;45:28-32
4. Symmonds RE. Ureteral injuries associated with gynecologic surgery: prevention and management. *Clin Obstet Gynecol* 1976; 19(3): 623-44. doi: 10.1097/00003081-197609000-00012
5. Kiran A, Hilton P, Cromwel DA. The risk of ureteric injury associated with hysterectomy: a 10-year retrospective cohort study. *BJOG* 2016;123(7):1184-91. doi: 10.1111/1471-0528.13576
6. Hwang JH, Lim MC, Joung JY, Seo SS, Kang S, Seo HK, et al. Urologic complications of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy. *Int Urogynecol J* 2012; 23(11):1605-11. doi: 10.1007/s00192-012-1767-2.
7. Likic IS, Kadija S, Ladjevic NG, Stefanovic A, Jeremic K, Petkovic S, et al. Analysis of urologic complications after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(6):644.e1-3. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.034
8. Torres-Lobaton A, Rueda-Mesias M, Román-Bassaura E, Guadaluperojo-Herrera, Barra-Martínez R. Complications of radical hysterectomy during management of stage Ib and IIa cervix uteri cancer. Experience with 145 patients. *Ginecol Obstet Mex* 1996;(64):265-71.
9. Hatch KD, Parham G, Shingleton HM, Orr JW Jr, Austin JM Jr. Ureteral strictures and fistulae following radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1984;19(1):17-23. doi: 10.1016/0090-8258(84)90152-5
10. Brummer TH, Jalkanen J, Fraser J, Heikkinen AM, Kauko M, Mäkinen J, et al. FINHYST, a prospective study of 5279 hysterectomies: complications and their risk factors. *Hum Reprod* 2011;26(7):1741-51. doi: 10.1093/humrep/der116.
11. Ginsberg D. Ureterovaginal fistula. In: Raz S, Rodriguez LV (edit.) *Female Urology*, 3rd ed. W. B. Saunders, Philadelphia, Pa., p. 821-24.
12. Meirov D, Moriel EZ, Zilberman M, Farkas A. Evaluation and treatment of iatrogenic ureteral injuries during obstetric and gynecologic operations for nonmalignant conditions. *J Am Coll Surg* 1994;178(2):144-8.
13. Hosseini SY, Roshan YM, Safarinejad MR. Ureterovaginal fistula after vaginal delivery. *J Urol* 1998;160(3 Pt 1):829. doi: 10.1097/00005392-199809010-00055
13. Goodwin WE, Scardino PT. Vesicovaginal and ureterovaginal fistulas: a summary of 25 years of experience. *J Urol* 1980;123(3):370-4. doi: 10.1016/s0022-5347(17)55941-8

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

14. Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Rossitto C, Costantini B, et al. Randomized study comparing use of THUNDERBEAT technology vs standardelectrosurgery during laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21(3):447-53. doi: 10.1016/j.jmig.2013.12.001
15. Kimio Ushijima, Shuji Takemoto, Kouichiro Kawano, Shin Nishio, Atsumu Terada, Naotake Tsuda, et al. Controversies surrounding type III radical abdominal hysterectomy and its procedure using new instruments. *Korean J Obstet Gynecol* 2012;55 (4):225-229.
16. Федоров И.В., Дубровин В.Н. Урологические осложнения лапароскопической хирургии: учеб. пособие. Казан. гос. мед. акад.; Казань: КГМА, 2010. 24 с. [Fedorov I.V., Dubrovinn V.N. Urological complications of laparoscopic surgery: textbook. allowance. Kazan. state med. acad; Kazan: KSMA, 2010. 24 p. (In russian)].
17. Sutton PA, Awad S, Perkins AC, Lobo DN. Comparison of lateral thermal spread using monopolar and bipolar diathermy, the Harmonic Scalpel and the Ligasure. *Br J Surg* 2010;97(3):428-33. doi: 10.1002/bjs.6901.
18. Kadesky KM, Schopf B, Magee JF, Blair GK. Proximity injury by the ultrasonically activated scalpel during dissection. *J Pediatr Surg* 1997;32(6):878-9. doi: 10.1016/s0022-3468(97)90641-2
19. Попов А.А., Шагинян Г.Г., Мананникова Т.Н., Мачанските О.В., Рамазанов М.Р. Урогенитальные осложнения при лапароскопической гистерэктомии. Материалы сборника «Актуальные проблемы акушерства и гинекологии и перспективы их решения в Московской области». – М.: МЕДпресс-информ, 2003. С. 203–207. [Popov A.A., Shaginyan G.G., Manannikova T.N., Machanskite O.V., Ramazanov M.R. Urogenital complications of laparoscopic hysterectomy. Materials of the collection "Actual problems of obstetrics and gynecology and the prospects for their solution in the Moscow region." – М.: MEDpress-inform, 2003. P. 203–207. (In russian)].
20. Selli C, Turri FM, Gabellieri C, Manassero F, De Maria M, Mogorovich A. Delayed-onset ureteral lesions due to thermal energy: An emerging condition. *Arch Ital Urol Androl* 2014;86(2):152-3. doi: 10.4081/aiua.2014.2.152
21. Rajamaheswari N, Chhikara AB, Seethalakshmi K. Management of ureterovaginal fistulae: an audit. *Int Urogynecol J* 2013;24(6):959-62. doi: 10.1007/s00192-012-1959-9.
22. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. URL: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
23. Tracey AT, Eun DD, Stifelman MD, Hemal AK, Stein RJ, Motttrie A. Robotic-assisted laparoscopic repair of ureteral injury: an evidence-based review of techniques and outcomes. *Minerva Urol Nefrol* 2018;70(3):231-41. doi: 10.23736/S0393-2249.18.03137-5.
24. Schmeller NT, Gottinger H, Schuller J, Marx FJ. Percutaneous nephrostomy as primary therapy of ureterovaginal fistula. *Urologe A* 1983;22(2):108-12.
25. Ridder D, Abrams P, Vries C, Elnei S, Alice Emasu A, Esegbono G., et al. Fistula. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds: Incontinence, 5th ed. 2013. *Committee 4*, 1527-1580.
26. Andriole GL, Bettmann MA, Garnick MB, Richie JP. Indwelling double-J ureteral stents for temporary and permanent urinary drainage: experience with 87 patients. *J Urol* 1984;131(2):239-41. doi: 10.1016/s0022-5347(17)50324-9
27. Barton DP, Morse SS, Fiorica JV, Hoffman MS, Roberts WS, Cavanagh D. Percutaneous nephrostomy and ureteral stenting in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol* 1992;80(5):805-11.
28. Beagler MA, Taylor FC, McLaughlin KP. A combined antegrade and retrograde technique for reestablishing ureteral continuity. *Urol* 1997;3(1):44-8.
29. Campbell SC, Strem SB, Zelch M, Hodge E, Novick AC. Percutaneous management of transplant ureteral fistulas: patient selection and long-term results. *J Urol* 1993;150(4):1115-7. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35701-4
30. Dowling RA, Corriere JN, Jr., Sandler CM. Iatrogenic ureteral injury. *J Urol* 1986;135(5):912-5. doi: 10.1016/s0022-5347(17)45921-0.
31. Kooinings PP, Huffman JL, Schlaetter JB. Ureterscopy: A new asset in the management of postoperative ureterovaginal fistulas. *Obstet Gynecol* 1992;80 (3 Pt 2):548-9.
32. Lang EK. Antegrade ureteral stenting for dehiscence, strictures, and fistulae. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143(4):795-801. doi: 10.2214/ajr.143.4.795.
33. Lingeman JE, Wong MYC, Newmark JR. Endoscopic management of total ureteral occlusion and ureterovaginal fistula. *J Endourol* 1995;9(5):391-6. doi: 10.1089/end.1995.9.391
34. Mandal AK, Sharma SK, Vaidyanathan S, Goswami AK. Ureterovaginal fistula: Summary of 18 years' experience. *Br J Urol* 1990;65(5):453-6. doi: 10.1111/j.1464-410x.1990.tb14785.x.
35. Narang V, Sinha T, Karan SC, Sandhu AS, Sethi GS, Srivastava A, et al. Ureterscopy: savior to the gynecologist? Ureterscopy management of post laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy ureterovaginal fistulas. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14(3):345-7. doi: 10.1016/j.jmig.2006.10.013
36. Ustunsoz B, Ugurel S, Duru NK, Ozgok Y, Ustunsoz A. Percutaneous management of ureteral injuries that are diagnosed late after cesarean section. *Korean J Radiol* 2008;9(4):348-53. doi: 10.3348/kjr.2008.9.4.348.
37. Arasu C, Ramasamy N, Kumaresan N. Early Endoscopic Management of Ureterovaginal Fistula: A Prospective Study. *Int J Sci Stud* 2016;4(2):191-193.
38. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8(3): CD003677
39. Allam IS, Makled AK, Gomaa IA, El Bishry GM, Bayoumy HA, Ali DF. Total laparoscopic hysterectomy, vaginal hysterectomy and total abdominal hysterectomy using electro-surgical bipolar vessel sealing technique: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291(6):1341-5. doi: 10.1007/s00404-014-3571-3.
40. Seehofer D, Mogl M, Boas-Knoop S, Unger J, Schirmeier A, Chopra S, et al. Safety and efficacy of new integrated bipolar and ultrasonic scissors compared to conventional laparoscopic 5-mm sealing and cutting instruments. *Surg Endosc* 2012;26(9):2541-9. doi: 10.1007/s00464-012-2229-0.
41. Carbonell AM, Joels CS, Kercher KW, Matthews BD, Sing RF, Heniford BT. A comparison of laparoscopic bipolar vessel sealing devices in the hemostasis of small-, medium-, and large-sized arteries. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2003;13:377-80. doi: 10.1089/10926420322656441
42. Лоран О.Б., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю. Экстренная урогинекология. М., ГЭОТАР-Медиа, 2020. 160 с. [Loran O.B., Kasyan G.R., Pushkar D.Yu. Emergency urogynecology. M., GEOTAR-Media, 2020.160 p. (In Russian)]
43. Hiramatsu Y. Basic Standard Procedure of Abdominal Hysterectomy: Part 1. *Surg J (N Y)* 2019;5(Suppl 1):S2-S10. doi: 10.1055/s-0039-1678575.
44. Konishi I. Basic Principle and Step-by-Step Procedure of Abdominal Hysterectomy: Part 2. *Surg J (N Y)* 2018;5(Suppl 1):S11-S21. doi: 10.1055/s-0038-1676467.
45. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины. М.: Медицина, 1999. 321 с. [Kulakov V.I., Adamyan L.V., Askolskaya S.I. Hysterectomy and women's health. M.: Medicine, 1999.321 p. (In Russian)]
46. Елисеев Д.Э. Влагалищный доступ в хирургии мочеочечниково-влагалищных свищей: обзор литературы и клинический случай. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(1):120-125. [Eliseev D.E. Surgical treatment of ureterovaginal fistulae using vaginal access: literature review and a clinical case. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology*. 2017;(1):120-125. (In Russian)].
47. Ерохин И.А., Шляпников С.А. Перитонит. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. [Под ред. Савельева В.С.] ред. М.; «Триада-Х». 2004. С. 461-494 [Erokhin I.A., Shlyapnikov S.A. Peritonitis. Guidelines for emergency abdominal surgery. [Edit. Saveliev V.S.]. M.; "Triada-X".2004. 461-494 p. (In Russian)].
48. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. Ошибки и осложнения в урогинекологии. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017. 384 с.
49. Мартов А.Г., Меринов Д.С., Гурбанов Ш.Ш., Маслов С.А. Рентгеноэндоскопическое лечение мочеочечниково-влагалищных и мочеочечниково-маточных свищей. *Consilium medicum* 2007;9(4):42-46. [Martov A.G., Merinov D.S., Gurbanov Sh.Sh., Maslov S.A. X-ray endoscopic treatment of the ureter-vaginal and ureter-uterine fistulas. *Consilium medicum* 2007; 9 (4): 42-46. (in Russian)]
50. Лопаткин Н.А., Шевцов И.П. Оперативная урология. Л.: Медицина, 1986. 480 с. ил. [Lopatkin N.A., Shevtsov I.P. Operative urology. – L.: Medicine, 1986.480 p. (In Russian)]

## Сведения об авторах:

Елисеев Д.Э. – врач Группы компаний «СМ-клиника», г. Москва; врач гинекологического отделения с онкологическими койками ФГБУ «Клиническая больница» УДП РФ, г. Москва; [edionis@mail.ru](mailto:edionis@mail.ru); AuthorID 989643

Eliseev D.E. – physician of the Group of Companies «SM-Clinic»; physician of the gynecological department with oncological beds of «Clinical Hospital» of the presidential administration RF, Moscow; [edionis@mail.ru](mailto:edionis@mail.ru); ORCID 0000-0002-0270-7515;

Гурбанов Ш.Ш. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела эндouroлогии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; [gurbanovsh@gmail.com](mailto:gurbanovsh@gmail.com); AuthorID 636203  
Gurbanov Sh.Sh. – PhD, senior researcher Department of endourology 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, [gurbanovsh@gmail.com](mailto:gurbanovsh@gmail.com);

Огай Д.С. – д.м.н., заведующий хирургическим отделением ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. Балашиха, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств, г. Москва; [doagay2008@yandex.ru](mailto:doagay2008@yandex.ru)

Ogai D.S. – Dr. Sci., Head of the Surgical Department of the Moscow Regional Oncology Center, Balashikha, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Institute of Continuing Education of Moscow State University of Food Production, Moscow; [doagay2008@yandex.ru](mailto:doagay2008@yandex.ru)

## Вклад авторов:

Елисеев Д.Э. – разработка концепции лечения, выполнение операций в качестве оперирующего хирурга на всех этапах хирургического лечения, выполнение рентгеноурологического и эндouroлогического обследования, написание и редактирование текста статьи, 80%

Гурбанов Ш.Ш. – выполнение эндоскопических операций, подбор и анализ литературы, 15%

Огай Д.С. – участие в обследовании пациенток, оформление статьи, 5%

## Authors' contributions:

Eliseev D.E. – development of a treatment concept, performing operations as an surgeon at all stages of surgical treatment, performing x-ray and endourological examination, writing and editing the text of the article, 80%

Gurbanov Sh.Sh. – performing of the endoscopic operations, 15%

Ogai D.S. – participation in the examination of the patient, article formatting, 5%

## Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 11.04.20

Received: 11.04.20

Принята к публикации: 13.05.20

Accepted for publication: 13.05.20

# Первый опыт инъекционного введения объем-образующих веществ при стрессовом недержании мочи легкой степени у женщин репродуктивного возраста

**А.Ю. Цуканов, А.А. Мирзакадиев, А.В. Дункурс**

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней и урологии ДПО. Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12

**Ответственный за контакт с редакцией:** Цуканов Антон Юрьевич, autt@mail.ru

**Введение.** Стрессовое недержание мочи (СНМ) одна из частых форм недержания мочи у женщин. Этот недуг встречается во всех возрастах с распространенностью, по данным разных источников, от 29% до 75%. Традиционной операцией выбора является имплантация свободной синтетической петли, которая сопровождается рядом осложнений. Введение объем-образующих веществ (ООВ), рассматривается в качестве альтернативы для лечения СНМ у пожилых, соматическиотягощенных пациенток или при отказе от операции. Цель исследования: оценка эффективности и безопасности инъекционного субуретрального введения объем-образующих веществ при СНМ легкой степени у женщин репродуктивного возраста.

**Материалы и методы.** Изучены результаты применения ООВ при СНМ. Пациентки рандомизированы в основную (n=37) и контрольную (n=42) группы. В обеих группах проводили комплекс мероприятий по укреплению мышц тазового дна, пациенткам основной группы дополнительно субуретрально инъекционно ввели объем-образующее вещество. Контрольные осмотры проводили через три и шесть месяцев.

**Результаты.** Местные ощущения после введения ООВ были минимальны, купировались самостоятельно. Через 3 месяца в основной группе доля пациенток с достигнутым состоянием континенции составила 91,9% против 64,3% в контрольной (p=0,019), через 6 месяцев – 97,3% и 78,5% (p=0,027), соответственно. Через полгода задний уретровезикальный угол у больных в основной группе уменьшился со 130,6° до 102,4° (p<0,05), в контрольной группе этот показатель не изменился от исходного значения. В основной группе смещение шейки мочевого пузыря уменьшилось на 30,0% и 41,1% через 3 и 6 месяцев, соответственно (p<0,01, в сравнении с контролем). В контрольной группе тяжесть недержания мочи снизилась к третьему месяцу и далее не менялась.

**Заключение.** Инъекционное введение ООВ при недержании мочи при напряжении легкой степени у женщин репродуктивного возраста является малотравматичным эффективным вмешательством и может быть применено как способ лечения первой линии при достаточной информированности пациентки.

**Ключевые слова:** стрессовое недержание мочи, женщины репродуктивного возраста, лечение, объем-образующие вещества.

**Для цитирования:** Цуканов А.Ю., Мирзакадиев А.А., Дункурс А.В. Первый опыт инъекционного введения объем-образующих веществ при стрессовом недержании мочи легкой степени у женщин репродуктивного возраста. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):158-163

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-158-163

## The first experience of injecting of bulking agents in mild stress incontinence in reproductive age womens

**A. Yu. Tsukanov, A. A. Mirzakadiev, A. V. Dunkurs**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Surgical Diseases and Urology. 12 Lenin st., Omsk, 644099, Russia.

**Contacts:** Tsukanov Anton Yuryevich, autt@mail.ru

**Introduction.** Stress urinary incontinence is one of the common forms of urinary incontinence in women. This disease occurs at all ages with a population incidence, according to various sources, of 29% to 75%. The traditional surgery of choice is the implantation of a free synthetic loop, which is accompanied by a number of complications. The injection of volume-forming substances is considered as an alternative for the treatment of stress urinary incontinence in elder patients, somatically burdened patients or if a patient refuses surgery.

**The aim of the study:** to evaluate the efficacy and safety of injectable suburethral volume-forming substances in a mild stress urinary incontinence in women of reproductive age.

**Materials and methods.** The results of the volume-forming substances use in patients with stress urinary incontinence were studied. Patients were randomized to the main (n = 37) and control (n = 42) groups. In both groups, a series of exercises were taken to strengthen the pelvic floor muscles, patients from the main group were additionally injected suburethrally with a volume-forming substance. Control examinations were performed after three and six months.

**Results.** Local sensations after the injection of volume-forming substance were minimal, managed on their own. After 3 months in the main group, the proportion of patients with the achieved state of the continent was 91.9% versus 64.3% in the control group (p = 0.019), after 6 months, 97.3% and 78.5% (p = 0.027), respectively. Six months later, the posterior urethrovesical angle in patients in the main group decreased from 130.6° to 102.4° (p < 0.05), in the control group this indicator did not change from the initial value. In the main group, bladder neck displacement decreased by 30.0% and 41.1% after 3 and 6 months, respectively (p < 0.01, compared with the control). In the control group, the severity of urinary incontinence decreased by the third month and did not change further.

**Conclusion.** Injection of volume-forming substances in case of urinary incontinence with mild exertion in women of reproductive age is a less traumatic effective procedure and can be used as a first-line treatment with sufficient patient awareness.

**Key words:** stress urinary incontinence, reproductive age women, treatment, bulking agents.

**For citation:** Tsukanov A. Yu., Mirzakadiev A. A., Dunkurs A. V. The first experience of injecting of bulking agents in mild stress incontinence in reproductive age womens. Experimental and Clinical Urology 2020;(2):158-163



## ВВЕДЕНИЕ

С тессовое недержание мочи (СНМ) одна из частых форм недержания мочи у женщин. Этот недуг встречается у лиц всех возрастов с распространенностью, по данным разных источников, от 29% до 75%, в среднем 48% [1]. Традиционно это заболевание обсуждается касательно старшей возрастной группы, где оно встречается чаще [2,3].

В настоящее время наиболее частой операцией выбора при СНМ является имплантация свободной синтетической петли в вариантах позадилонного и трансобтурного ее проведения [4]. Общий показатель излечения достаточно высок и достигает 84% при сроках наблюдения до года и значительно превосходит результаты операций, основанных на использовании собственных тканей [1,4-6].

В 2008 году Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) сделало критические замечания о трансвагинальной имплантации сетчатого эндопротеза для лечения пролапса тазовых органов и для лечения СНМ [6]. Важным стало и введение в консенсус по вопросам лечения пролапса тазовых органов и недержания мочи постулата Европейского общества урологов об использовании синтетической петли при условии информирования пациентки об альтернативных доступных вариантах, включая введение объем-образующих веществ (ООВ), кольпосуспензию и хирургические вмешательства с использованием собственных тканей [7,8].

В настоящее время введение ООВ все чаще рассматривается в качестве альтернативного варианта лечения пациенток с СНМ, накоплен некоторый опыт, позволяющий позиционировать этот вид лечения как способ первой линии в отдельных клинических группах (пациентки с сопутствующими заболеваниями, с высоким риском анестезии, предпочитающих менее инвазивный подход) [9]. Растущий интерес к инъекционной терапии СНМ, как альтернативного подхода, подтверждается публикациями в последние годы различных систематических обзоров и мета-анализов [9-11].

Так, в обзоре R. Riemsma с соавт. приведен показатель излечения СНМ (по критерию «полное отсутствие подтекания») через 12 месяцев, равный 24,8-36,9% [1]. Однако обзор содержит данные 127 отчетов и 98 исследований по различным методам лечения СНМ, описываются в основном результаты лечения у пожилых пациенток и редко ограничивается длительностью наблюдения более, чем три месяца [1, 8]. С другой стороны, Z.A. Siddiqui и соавт. сообщают об эффективности трансуретрального введения полидиметилсилоксана на уровне 34,8-80,0% при сроках наблюдения до года [11].

Общеизвестно, что тазовое дно состоит из пассивного (связки, фасции) и активного (мышцы) компонентов, поддерживающих тазовые органы [12]. Надлежащее взаимодействие между этими компонентами и соответствующими действиями в направлении необходимого вектора, определяют правильное закрытие и открытие

ключевых анатомических структур, таких как уретра и шейка мочевого пузыря [13]. Тренировка мышц тазового дна хорошо описана и является эффективным и наиболее часто используемым методом физиотерапевтического лечения СНМ. Этот метод признан и рекомендован в качестве первой линии консервативного лечения, в том числе при невозможности или отказе пациентки от инвазивных вмешательств [14].

*Цель исследования:* оценка эффективности и безопасности инъекционного субуретрального введения объем-образующих веществ при СНМ легкой степени у женщин репродуктивного возраста и сравнение с результатами применения лечебной гимнастики, направленной на укрепление мышц тазового дна в сочетании с применением вагинальных тренажеров и электростимуляции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено сравнительное проспективное когортное исследование.

Критерии включения: пациентки репродуктивного возраста с недержанием мочи при напряжении 1-2 степени, потенциально (в перспективе нескольких лет) планирующие беременность; давность родов – не менее года; давность прекращения лактации – не менее 6 месяцев; нежелание пациентки подвергнуться хирургическому вмешательству; информированное согласие пациентки на введение ООВ.

Критерии исключения: клинически значимая дисфункция мочеиспускания; объем остаточной мочи более 30 мл; воспалительные заболевания органов мочеполовой системы (острые или обострение хронических); сопутствующее опущение влагалища более чем 1 степени (по классификации POP-Q); симптомы гиперактивного мочевого пузыря (ГМП); наличие указаний в анамнезе на хирургию тазовых органов; наличие хронических соматических заболеваний, требующих контроля их течения; типы анатомических нарушений по Blaivas-Olsson 2 и 3 [15].

Тяжесть недержания мочи оценивали при помощи теста Н. Sandvik и соавт. [16].

Физикальное обследование проводили в положении пациентки для литотомии, наличие и степень пролапса тазовых органов по системе POP-Q оценивали на высоте пробы Valsalva [17]. Стресс-тест проводили в положении для литотомии и в вертикальном положении с полным мочевым пузырем (400 мл при ультразвуковом исследовании (УЗИ)). Предварительное обследование пациенток включало так же и проведение УЗИ с определением в покое и на высоте пробы Valsalva следующих показателей: длины и ширины уретры; расстояния от нижнего края симфиза до задней поверхности уретро-везикального сегмента; заднего уретро-везикального угла; оценивали наличие цистоцеле и остаточной мочи.

Пациентки рандомизированы в две группы.

Большим основной группы (n=37) вводили ООВ в парауретральные ткани по оригинальной методике в

сочетании с комплексом лечебных мероприятий в виде лечебной гимнастики, направленной на укрепление мышц тазового дна в сочетании с применением вагинальных тренажеров и электростимуляции [18].

Пациенткам контрольной группы (n=42) проводили лишь комплекс лечебных мероприятий в виде лечебной гимнастики, направленной на укрепление мышц тазового дна в сочетании с применением вагинальных тренажеров и электростимуляции.

В обеих группах консервативные мероприятия по реабилитации тазового дна длились весь период наблюдения.

*Способ введения объем-образующего вещества.*

Способ реализуется в амбулаторных условиях. Манипуляцию проводят с соблюдением правил асептики и антисептики. Мочевой пузырь предварительно по катетеру Фоллея наполняют 150 мл физиологического раствора. Для обезболивания использовали аппликационную местную анестезию за 30 минут до начала процедуры. Предварительно в ходе ультразвукового исследования (УЗИ) измеряли задний уретровезикальный угол. Далее под УЗ-контролем выполняли инъекцию пункционным способом трансвагинально в парауретральные ткани проксимальной части уретры и шейки мочевого пузыря. ООВ вводили дробно медленно по 0,3-0,5 мл, непосредственно под заднюю стенку уретры в проекции лонноуретральных связок выше уровня лобково-шеечной фасции, измеряя задний уретровезикальный угол и угол инклинации уретры. По достижению эффекта (задний уретровезикальный угол менее 110° [19]) продолжали введение до уменьшения угла еще на 15-20° (приведения величины угла к «гипернормальным» значениям) [20].

В качестве ООВ в работе применяли перекрестно сшитую гиалуроновую кислоту плотностью 22 мг/мл.

После проведения процедуры пациентку наблюдали в течение часа. Далее в течение двух недель назначался режим ограничений на использование НПВС, прохождения физиопроцедур на область малого таза, применение препаратов, воздействующих на систему гемостаза, рекомендовали половое воздержание. Контрольный осмотр для оценки локальных изменений и оценки возможных осложнений проводили через 3-5 дней. Контрольные визиты проводили через три и шесть месяцев после введения ООВ. Каждое посещение включало в себя физикальное обследование, оценку дневника мочеиспускания, выполнение стресс-теста и ультразвукового исследования. Объективными признаками хороших результатов операции являлись отсутствие потери мочи во время стресс-теста, сохранение нормальных значений уретровезикального угла. За весь период наблюдения пациентки имели возможность связаться по телефону с врачом.

Предварительно было получено одобрение Локального этического комитета Омского государственного медицинского университета.

Статистический анализ был выполнен с помощью пакета программы Statistica 10 для Windows. Использовали непараметрические критерии хи-квадрат и Манна-Уитни. Сравнительная характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Статистически значимых различий по анализируемым параметрам не было.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

За исследуемый период все участницы исследования оставались в поле зрения. В основной группе при осмотре непосредственно после проведения процедуры пациентки отметили следующие изменения: локальные ощущения, определяемые пациентками как чувство

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп

Table 1. Comparative characteristics of the studied groups

Параметры Parameters	Контрольная группа (n=42) Control group	Основная группа (n=37) Main group
Возраст, лет Age, years	34,6	33,9
Количество родов Number of births	1,25	1,18
ИМТ BMI	25,7	26,6
Количество эпизодов недержания в нед. The number of episodes of incontinence in weeks	1,8	1,7
Sandvik-тест Sandvik test	2,8 (95% ДИ 2,42 - 3,13)	2,8 (95%ДИ 2,54 - 3,12)
Величина заднего уретровезикального угла (ЗУВУ), град The value of the posterior urethrovesical angle (PUVA), degrees	134,4°	130,6°
Расстояние от нижнего края лобкового симфиза до уретровезикального сегмента, мм The distance from the lower edge of the pubic symphysis to the urethrovesical segment, mm	29,4	27,8
Δ изменения расстояния при натуживании, мм Δ changes in distance during straining, mm	9,2	9,0

«тепла», «жжения», «давления» встретились у 19 человек (52,8%) и полностью купировались самостоятельно без дополнительных мер; в 9 случаях (25,0%) было отмечено появление учащенных позывов к мочеиспусканию, тем не менее, контролируемых пациенткой, так же купировавшихся самостоятельно в течение 3-х суток.

Данные, полученные при контрольных осмотрах в сроки 3 и 6 месяцев после введения ООВ представлены в таблице 2.

В целом нужно отметить, что положительная динамика была отмечена в обеих группах, но в основной группе изменения были более выраженные. Так, на 3-м месяце наблюдения количество пациенток с достигнутым состоянием континенции составило 91,9% в основной группе против 64,3% – в контрольной ( $\chi^2 = 5,506$ ;  $p = 0,019$ ). Различия эти сохранились и к 6-му месяцу наблюдения: 97,3% против 78,5% ( $\chi^2 = 4,923$ ;  $p=0,027$ ). Важно отметить, что помимо уменьшения доли пациенток, удерживающих мочу, снизилась, и частота эпизодов потери мочи. Она была в 3 и в 4 раза меньше в основной группе в сроках 3 и 6 месяцев, соответственно. Интересны результаты Sandvik теста. У 15 пациенток контрольной группы, отмечавших к 3-му месяцу сохранение недержания мочи, балл снизился с 2,8 до 2,0 ( $p=0,031$ ). Но к 6-му месяцу зафиксировано уменьшение количества пациенток с недержанием (с 15 до 9) и отмечено незначительное снижение среднего балла (с 2,0 до 1,9), эти изменения не носили характера статистически значимых.

В основной группе отмечена статистически значимая разница от исходного значения величины заднего уретровезикального угла в оба контрольных срока (с  $130,6^\circ$  до  $102,4^\circ$  ( $p<0,05$ )). Зафиксирована тенденция к его увеличению к шестому месяцу до  $110,7^\circ$  ( $p<0,06$ ). В контрольной группе этот показатель практически не изменился от исходного значения. В отличие от контроль-

ной группы уменьшилось и оставалось стабильным расстояние от нижнего края симфиза до уретровезикального сегмента на 20,1% ( $p<0,05$ ) на 3-м месяце, с некоторым увеличением (до 23,4мм) ( $p<0,07$ ) ко второму визиту.

При анализе полученных результатов обращают на себя внимание выраженные различия в изменении расстояния, на которое смещается шейка и проксимальная часть уретры при натуживании. Так, в контрольной группе этот показатель уменьшился от исходного на 21,7% и на 29,3% соответственно через три и шесть месяцев от исходного ( $p<0,06$ ). В основной группе этот показатель уменьшился в гораздо большей степени – на 30,0% и 41,1% соответственно, при выраженных статистически значимых различиях с контролем ( $p<0,01$ ). Учитывая, что ООВ имплантировали с субуретрально, эти различия были ожидаемы.

Ни в одном из наблюдений не зафиксировано появления de novo симптомов гиперактивного мочевого пузыря

## ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании продемонстрирована достаточно большая доля положительных результатов при наблюдении до полугода.

Традиционно к введению ООВ для лечения недержания мочи, несмотря на ряд публикаций, вселяющий осторожный оптимизм, по большей части имеется сдержанное отношение [11,21]. Данный метод предлагается использовать в случае высоких хирургического и анестезиологического рисков и у пожилых коморбидных пациентов. Указывается на снижение эффекта со временем при сравнении с имплантацией субуретрального слинга [21]. Так, I. Zivanovich и соавт., используя

Таблица 2. Данные контрольных визитов сравниваемых групп

Table 2. Data from control sessions of the compared groups

	Контрольная группа Control group		Основная группа Main group	
	3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months
Интервал наблюдения Observation interval				
Количество обследованных больных, n Number of examined patients, n	39	42	29	37
Количество эпизодов недержания в нед. The number of episodes of incontinence in weeks	1,3* (15 чел)	1,0* (9 чел)	0,42*,** (3 чел)	0,25 *,** (1 чел)
Sandvik-тест Sandvik test	2,0 *	1,9*	1,0*,**	1,0*,**
Величина заднего уретровезикального угла (ЗУВУ), град The value of the posterior urethrovesical angle (PUVA), degrees	127,7°	124,7°	102,4° *,**	110,7° *,**
Расстояние от нижнего края лобкового симфиза до уретровезикального сегмента, мм The distance from the lower edge of the pubic symphysis to the urethrovesical segment, mm	26,6	28,2	21,1*	22,8*
Δ изменения расстояния при натуживании, мм Δ changes in distance during straining, mm	7,2*	6,5*	2,7*,**	3,7*,**

Статистически значимые различия имеются: \* – в динамике от исходного; \*\* - между группами

полиакриламидный гидрогель, сообщили об уменьшении эффективности с 56,7% до 25,4% через 12 месяцев [22]. В исследовании М. А. Zullo и соавт. имело место уменьшение эффективности этого вида лечения с 55% через 6 месяцев до 44% через год [23]. Ряд авторов не склонны рекомендовать этот вид лечения как первую линию терапии [24]. Однако в подавляющем большинстве исследований на эту тему выборка состояла из пожилых, как мы уже сказали выше, коморбидных пациентов, чей средний возраст в различных исследованиях был от 45 до 60 лет. Часть исследований, как правило, с небольшим количеством пациентов, посвящена коррекции недостаточного эффекта после sling-операций путем введения ООВ [22,25].

Таким образом, инъекционные препараты обычно рассматриваются как лечение второй линии пожилых пациенток, которым невозможно по объективным причинам выполнить хирургическое вмешательство или же не желающих быть ему подвергнутыми. Различные авторы применяют различные ООВ, в различных клинических ситуациях, различными способами, руководствуясь различными критериями включения-исключения, а само количество таких исследований мало. Все это затрудняет объективную оценку результатов [1,7,10].

В своей работе мы поставили целью изучить ближайшие результаты коррекции стрессового недержания мочи путем субуретрального инъекционного введения ООВ в весьма узкой фокус-группе пациенток. Принципиальными были два отправных пункта: легкая степень СНМ и репродуктивный возраст пациентки. Безусловно, у наших пациенток имело место некоторое повреждение связочно-мышечного аппарата таза в процессе беременности и родов, приведшее к появлению СНМ. Но данная возрастная категория а priori обладают лучшим мышечным тонусом, физической формой, у них отсутствуют обменные нарушения (диабет, атеросклероз), нет прямого или косвенного неврологически опосредованного повреждения сфинктерного аппарата, в том числе и вследствие предшествующей хирургии, чем у пациенток старшей возрастной группы.

Для авторов, в определенной степени, явилось неожиданностью результаты в контрольной группе, где

проводили только тренировку мышц тазового дна (континенция в 64,3-78,5% случаях) в сравнении с данными литературы – до 60,0% [26]. Здесь мы видим объяснение в следующем. Во-первых, исходно лучшая физическая форма участниц исследования в сочетании с начальными проявлениями недуга. Во-вторых, наши пациентки были весьма мотивированы в связи с наличием планов на рождение еще одного ребенка в ближайшем будущем.

Удержание мочи в момент напряжения в соответствии с интегральной теорией, является результирующей двух сил. Для уретры – это натяжение дистальной части влагалища (субуретральный гамак) кпереди через лонно-уретральные связки, закрывающие дистальную уретру. Для уретры – натяжение проксимальной части влагалища назад и вниз вокруг лонно-уретральных связок и перегиб проксимальной части уретры. Направленное вниз усилие протivонаправлено крестцово-маточным связкам [13]. Вводя ООВ субуретрально в месте физиологического «перегиба» проксимальной уретры мы, тем самым, создавая «подушку» между перерастянутыми комплексом «субуретральный гамак – лонно-уретральные связки» возвращаем точку опоры, обеспечивающую «перегиб» проксимальной уретры. Это, в сочетании с повышением тонического и динамического компонентов мышечного тонуса, обеспечивающих усиление тракции, позволило достичь изложенных результатов. Вновь оговоримся: в исследовании приняли участие молодые пациентки (средний возраст 33 года) с начальными проявлениями СНМ при высокой мотивации избежать хирургическое вмешательство.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инъекционное введение объем-образующих веществ при стрессовом недержании мочи при напряжении легкой степеней у женщин репродуктивного возраста является малотравматичным эффективным вмешательством и может быть применено как способ лечения первой линии при достаточной информированности пациентки. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Riemsma R, Hagen S, Kirschner-Hermanns R, Norton C, Wijk H, Andersson KE, et al. Can incontinence be cured a systematic review of cure rates. *BMC Med* 2017; 15(1):63. doi: 10.1186/s12916-017-0828-2.
2. Касян Г.Р., Гвоздев М.Ю., Годунов Б.Н., Прокопович М.А., Пушкарь Д.Ю. Анализ результатов лечения недержания мочи у женщин с использованием свободной субуретральной синтетической петли: опыт 1000 операций. *Урология* 2013;(4):5-11. [Kasyan G.R., Gvozdev M.Yu., Godunov B.N., Prokopovych M.A., Pushkar D.Yu. Analysis of the results of treatment of urinary incontinence in women using the free suburethral synthetic sling: the experience of 1000 operations. *Urologia = Urology* 2013;(4):5-11. (In Russian)]
3. Waetjen LE, Liao S, Johnson WO, Sampelle CM, Sternfield B., Harlow SD, et al. Factors associated with prevalent and incident urinary incontinence in a cohort of midlife women: a longitudinal analysis of data: study of women's health across the nation *Am J Epidemiol* 2007;165(3):309-18. doi: 10.1093/aje/kwk018
4. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р., Колонтарев К.Б., Куприянов Ю.А., Руднева А.Б. Отдаленные результаты использования свободной синтетической петли в лечении недержания мочи у женщин (восьмилетние результаты). *Урология* 2010;(2):32-36. [Pushkar D.Yu., Kasyan GR, Kolontarev KB, Kupriyanov Yu.A., Rudneva A.B. Long-term results of using a free synthetic sling in the treatment of urinary incontinence in women (eight-year results). *Urologia*

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- = *Urology* 2010;(2):32-36. (In Russian)].
- Serati M, Bauer R, Cornu JN, Cattoni E, Braga A, Siesto G, et al. TVT-O for the treatment of pure urodynamic stress incontinence: efficacy, adverse effects, and prognostic factors at 5-year follow-up. *Eur Urol* 2013;63(5):872-8. doi: 10.1016/j.eururo.2012.12.022
  - Serati M., Ghezzi F., Cattoni E. Braga A, Siesto G, Torella M, et al. Tension-free vaginal tape for the treatment of urodynamic stress incontinence: efficacy and adverse effects at 10-year follow-up. *Eur Urol* 2012;61(5):939-46. doi: 10.1016/j.eururo.2012.01.038.
  - Chapple C.R., Cruz F., Deffieux X. Alfredo L Milani AI, Salvador Arlandis S, Artibani W, et al. Consensus Statement of the European Urology Association and the European Urogynaecological Association on the use of implanted materials for treating pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2017;72(3):424-431. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.048.
  - Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Opinion on the safety of surgical meshes used in urogynecological surgery, 2015. URL: [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/emerging/docs/scenihr\\_o\\_049.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_049.pdf) Accessed May 2016.
  - Maggiore ULR, Bogani G, Meschia M, Sorice P, Braga A, Salvatore S, et al. Urethral bulking agents versus other surgical procedures for the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;189: 48–54. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.025.
  - Kirchin V, Page T, Keegan PE, Atiemo K, Cody JD, McClinton S. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD003881.
  - Siddiqui ZA, Abboudi H, Crawford R, Shah S. Intraurethral bulking agents for the management of female stress urinary incontinence: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2017;28(9):1275-1284. doi: 10.1007/s00192-017-3278-7
  - Peng Y., Miller B.D., Boone T.B., Zhang Y. Modern theories of pelvic floor support: a topical review of modern studies on structural and functional pelvic floor support from medical imaging, computational modeling, and electromyographic perspectives. *Curr Urol Rep* 2018 ;19(1):9. doi: 10.1007/s11934-018-0752-9.
  - Питер Петрос. Женское тазовое дно. Функции, дисфункции и их лечение в соответствии с интегральной теорией [пер с англ. под ред. Д.Д. Шкарупы]. М.: МЕДпресс-Информ, 2016. 400 с. [Peter Petros. Female pelvic floor. Functions, dysfunctions and management according the integral theory [Edit. Trans. D.D. Shkarupa]. М.: MEDpress-Inform, 2016.400 p. (In Russian)].
  - Cacciari LP, Dumoulin C, Hay-Smith EJ. Pelvic floor muscle training versus treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women: A cochrane systematic review abridged publication. *Braz J Phys Ther* 2019; 23(2):93-107. doi: 10.1016/j.bjpt.2019.01.002.
  - Blaivas JG, Olsson CA. Stress incontinence: classification and surgical approach. *J Urol* 1988;139(4):727-31. doi: 10.1016/s0022-5347(17)42611-5..
  - Sandvik H, Seim A, Vanvik A, Hunskaar S. A Severity Index for epidemiological surveys of female urinary incontinence: comparison with 48-hour pad-weighting tests. *Neurourol Urodyn* 2000;19(2):137-45. doi: 10.1002/(sici)1520-6777(2000)19:2<137::aid-nau4>3.0.co;2-g.
  - Bump RC, Mattiasson A, Bø K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, Shull BL, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Jul;175(1):10-7. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70243-0.
  - Mazur-Bialy AI, Kołomańska-Bogucka D, Nowakowski C, Tim S. Urinary incontinence in women: modern methods of physiotherapy as a support for surgical treatment or independent therapy. *J Clin Med* 2020;9(4):1211. doi: 10.3390/jcm9041211.
  - Чечнева М.А., Буянова С.Н., Попов А.А., Краснополянская И.В. Ультразвуковая диагностика пролапса гениталий и недержания мочи у женщин [под общ. ред. В.И. Краснополянского]. 2-е изд. М.: МЕДпрессИнформ, 2019. 136 с. [Chechneva M.A., Buyanova S.N., Popov A.A., Krasnopolskaya I.V. Ultrasound diagnosis of genital prolapse and urinary incontinence in women [ed. V.I. Krasnopolskiy]. 2nd ed. М.: MEDpressInform, 2019.136 p. (In Russian)]
  - Цуканов А.Ю., Мирзакадиев А.А. Способ малоинвазивного лечения недержания мочи. Патент на изобретение RU 2629717 С, 31.08.2017. [Tsukanov A.Yu., Mirzakadiyev A.A. A minimally invasive treatment for urinary incontinence. Patent for invention RU 2629717 C, 08/31/2017. (In Russian)].
  - Matsuoka PK, Locali RF, Pacetta AM, Baracat EC, Haddad JM. The efficacy and safety of urethral injection therapy for urinary incontinence in women: a systematic review. *Clinics* 2016;71(2):94-100. doi: 10.6061/clinics/2016(02)08.
  - Zivanovic I, Rautenberg O, Lobodasch K, von Bunau G, Walser C, Viereck V. Urethral bulking for recurrent stress urinary incontinence after midurethral sling failure. *Neurourol Urodyn* 2017;36(3):722-726. doi: 10.1002/nau.23007
  - Zullo MA, Ruggiero A, Montera R, Plotti F, Muzii L, Angioli R, et al. An ultra-miniinvasive treatment for stress urinary incontinence in complicated older patients. *Maturitas* 2010 Mar;65(3):292-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.11.0225.
  - Capobianco C, Saderi L, Dessole F, Petrillo M, Dessole M, Piana A, et al. Efficacy and effectiveness of bulking agents in the treatment of stress and mixed urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *s Maturitas* 2020; 133:13-31. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.12.007.
  - Gaddi A, Guaderrama N, Bassiouni N, Bechuk J, Whitcomb EL. Repeat midurethral sling compared with urethral bulking for recurrent stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2014;123(6):1207-12. doi: 10.1097/AOG.0000000000000282.
  - Dumoulin C, Hay-Smith EJ, Mac Habée-Séguin G. Pelvic floor muscle training Versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 May 14;(5):CD005654. doi: 10.1002/14651858.CD005654.pub3.

## Сведения об авторах:

Цуканов А.Ю. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и урологии ДПО ОмГМУ, [aaut@mail.ru](mailto:aaut@mail.ru), AuthorID 469942

Tsukanov A. Yu. – Dr. Sci., professor, Head of the Department of Surgical Diseases and Urology, Omsk State Medical University, [aaut@mail.ru](mailto:aaut@mail.ru), ORCID 0000-0002-3497-5856

Мирзакадиев А.А. – аспирант кафедры хирургических болезней и урологии ДПО ОмГМУ, [dr.arst@inbox.ru](mailto:dr.arst@inbox.ru)

Mirzakadiyev A.A. – Postgraduate student, Department of Surgical Diseases and Urology, Omsk State Medical University. [dr.arst@inbox.ru](mailto:dr.arst@inbox.ru), ORCID 0000-0001-8729-4731

Дункурс А.В. – ординатор кафедры хирургических болезней и урологии ДПО ОмГМУ, [dunkurs\\_av@mail.ru](mailto:dunkurs_av@mail.ru)

Dunkurs A.V. – Resident of the Department of Surgical Diseases and Urology, Omsk State Medical University; [dunkurs\\_av@mail.ru](mailto:dunkurs_av@mail.ru), ORCID 0000-0001-7345-7245

## Вклад авторов:

Цуканов А.Ю. – разработка дизайна исследования; получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, 60%

Мирзакадиев А.А. – обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных; написание текста рукописи, 25%

Дункурс А.В. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, 15%

## Authors' contributions:

Tsukanov A.Yu. – development of research design; obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, 60%

Mirzakadiyev A.A. – review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained; writing the text of the manuscript, 25%

Dunkurs A.V. – review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, 15%

## Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

## Статья поступила: 15.05.20

Received: 15.05.20

## Принята к публикации: 29.05.20

Accepted for publication: 29.05.20

# Свойства D-маннозы: противовоспалительный и противоопухолевый эффекты

И.Ю. Торшин<sup>1,2</sup>, И.А. Аполихина<sup>3</sup>, А.Н. Громов<sup>1,2</sup>, О.А. Громова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт Фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, Россия; 119333, Москва, Вавилова, д.44, кор. 2

<sup>2</sup> Центр хранения и анализа больших данных, МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия; 119991, Москва, Ленинские Горы, 1

<sup>3</sup> ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Россия, 117198, Москва, ул. Академика Опарина, 4.

**Ответственный за контакт с редакцией:** Громова Ольга Алексеевна, [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

**Введение.** D-манноза – эндогенный моносахарид, необходимый для N-гликозилирования почти одной трети протеома человека, включая иммуноглобулины IgA, IgG, IgM, IgD, IgE и другие иммунорецепторы.

**Материалы и методы исследования.** Проведен вычислительный анализ 33064 публикаций по D-маннозе, найденных в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED по запросу «D-mannose OR mannose». Анализ данного массива публикаций выполнен с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации. В статье представлен анализ 49 репрезентативных научных статей, отвечающих тематике настоящего исследования.

**Результаты.** Систематический анализ 33 064 исследований указал на важность D-маннозы для гликозилирования белков протеома человека, поддержки функций не только мочевыводящей, но и сердечнососудистой, нервной, иммунной системы, в т.ч. поддержания антибактериального и противовирусного иммунитета. Наиболее исследованным клиническим использованием D-маннозы является терапия бактериального цистита. Перспективными направлениями применения D-маннозы являются снижение хронического воспаления и профилактика опухолевой патологии, особенно у женщин в менопаузе.

**Заключение.** D-манноза является эффективным и безопасным средством для лечения бактериального цистита и способствует снижению хронического воспаления.

**Ключевые слова:** D-манноза, цистит, воспаление, противоопухолевый иммунитет, анализ больших данных.

**Для цитирования:** Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Громов А.Н., Громова О.А. Свойства D-маннозы: противовоспалительный и противоопухолевый эффекты. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):164-170

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-164-170

## Concerning the properties of D-mannose: anti-inflammatory and antitumor effects

I.Yu. Torshin<sup>1,2</sup>, I.A. Apolikhina<sup>3</sup>, A.N. Gromov<sup>1,2</sup>, O.A. Gromova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Pharmacoinformatics, FIC «Informatics and Management» RAS, 44, Vavilova str, Moscow, 119333, Russia

<sup>2</sup> Big Data Storage and Analysis Center, Moscow State University M.V. Lomonosov, 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Academician V.I. Kulakova, Ministry of Health of Russia, 4, st. Academician Oparin, Moscow, 117198, Russia;

**Contacts:** Gromova Olga Alekseevna, [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

**Introduction.** D-Mannose is an endogenous monosaccharide necessary for N-glycosylation of almost one third of the human proteome, including IgA, IgG, IgM, IgD, IgE and other immunoreceptors.

**Materials and methods.** A computational analysis of 33064 publications on D-mannose found in PUBMED (query "D-mannose OR mannose") was performed using modern methods of big data analysis developed in the framework of topological and metric approaches to recognition / classification problems. The article presents an analysis of 49 representative scientific articles that are relevant to the subject of this study.

**Results.** A systematic analysis of 33064 studies indicated the importance of D-mannose for glycosylation of human proteome proteins, support of functions not only of the urinary, but also of the cardiovascular, nervous, and immune systems, including maintaining antibacterial and antiviral immunity. The most studied clinical use of D-mannose is the treatment of bacterial cystitis. Promising directions for the use of D-mannose are the reduction of chronic inflammation and the prevention of tumor pathology, especially in menopausal women.

**Conclusion.** D-mannose is an effective and safe treatment for bacterial cystitis and, also, helps to reduce chronic inflammation.

**Key words:** D-mannose, cystitis, inflammation, antitumor immunity, big data analysis.

**For citation:** Torshin I.Yu., Apolikhina I.A., Gromov A.N., Gromova O.A. Concerning the properties of D-mannose: anti-inflammatory and antitumor effects. Experimental and clinical urology 2020;(2):164-170

## ВВЕДЕНИЕ

D-Манноза – эндогенный моносахарид, участвующий в N-гликозилировании более 12 000 белков протеома. N-гликозилирование является пост-трансляционной модификацией белков, которая изменяет стабильность и активность белковых структур в соответствии с потребностями клеток. В частности, N-гликозилирование принципиально необходимо для осуществления функций иммуноглобулинов (А, D, G, Е, М) и других иммунорецепторов [1].

Название молекулы «D-манноза» происходит от древнееврейского слова «манна» (מַנָּה). Как известно, манна – та самая спасительная пища, данная израильтянам, ведомым пророком Моисеем, для облегчения их перехода через Синай в Землю Обетованную. В самом деле, D-манноза калорийна, сладковата на вкус, была идентифицирована в ясене манновом (лат. *Fraxinus ornus*). Выделяясь из листьев *Fraxinus ornus*, сок растения быстро засыхает, формируя белую мелкую крупку, которую на Ближнем Востоке называют «манной» и до сего времени [2].

D-манноза усваивается микробиотой организма и частично подвергается расщеплению в процессе гликолиза. Многие представители микробиоты человека (лактобациллы, бифидобактерии, непатогенные штаммы *E.coli* и др.) имеют гены, кодирующие белок XYZ-пермеазы D-маннозы, необходимой для всасывания D-маннозы внутрь бактерий для последующей переработки [3]. D-манноза является метаболитом (пребиотиком), потенциально поддерживающим рост бифидобактерий лонгум [4].

Фракция D-маннозы, всосавшаяся в кишечнике, фосфорилируется ферментом гексокиназой с образованием D-маннозо-6-фосфата в клетках печени. D-маннозо-6-фосфат, при участии фермента D-маннозо-6-фосфат-изомеразы (ген *MPI*, белок P34949 по UniProtKB), превращается в D-фруктозо-6-фосфат, расщепляющийся в процессе гликолиза. Синтез D-маннозо-6-фосфата необходим для выполнения основной биологической функции D-маннозы – N-гликозилирования белков протеома [5].

В целом, экзогенная D-манноза, поступающая из пищи, частично метаболизируется микробиотой и организмом, а непереработанная фракция экзогенной D-маннозы выводится с мочой. Последний факт весьма важен для терапии и профилактики бактериального цистита: ведь моча, насыщенная D-маннозой, таргетно снижает адгезию уропатогенных бактерий (штаммы *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus* и др.) к уротелию почечных лоханок, мочеточников, мочевого пузыря и уретры [6]. При этом, терапия D-маннозой эффективно снижает симптоматику цистита и не проявляет никаких побочных эффектов, присущих антибиотикотерапии. Поэтому D-маннозу следует использовать для лечения цистита у пациентов с аллергией на антибиотики, сахарным диабетом, гипертонией, а также у беременных с преэклампсией [7].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе представлены результаты вычислительного анализа 33 064 публикаций по D-маннозе, найденных в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED по запросу «D-mannose OR mannose». Анализ данного массива публикаций выполнен с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [8-11]. В статье представлен анализ 49 научных статей, отвечающих тематике настоящего исследования.

### Результаты вычислительного анализа публикаций по D-маннозе

В ходе систематического анализа литературы были определены наиболее информативные ключевые слова, отличающие публикации по специфическим эффектам D-маннозы от публикаций в контроле [12,13]. В качестве контрольной выборки публикаций использовались 33 000 случайно выбранных статей из 556 152 найденных по запросу «glucose NOT D-mannose» в базе данных PUBMED. В результате проведенного анализа текстов были отобраны более 40 информативных ключевых слов, описывающих клинико-фармакологическую специфику D-маннозы (рис. 1).

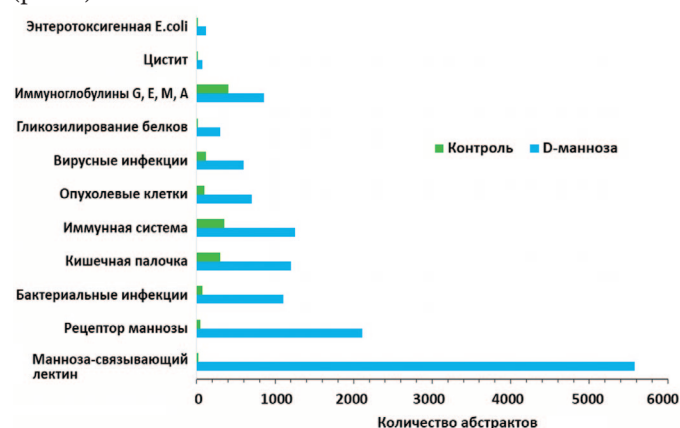


Рис.1. Количество абстрактных публикаций по ключевым словам в публикациях по D-маннозе и в контроле  
Fig. 1. The number of abstracts by keywords in publications on D-mannose and in the control

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Общие сведения о D-маннозе

D-манноза имеет важное значение для осуществления N-гликозилирования белков протеома (в т.ч. белков иммунной системы: комплемента, иммуноглобулинов А, G, Е, М и др.). Нарушения процессов N-гликозилирования белков стимулируют дисморфогенез нервной системы, невропсихическую отсталость, нарушения регуляции артериального давления, свертываемости крови и иммунодефицит. D-манноза-связывающий лектин и D-маннозный рецептор принципиально важны для поддержки сердечно-сосудистой, иммунной и других систем организма. В частности, концентрации D-манноза-зависимых белков в крови

ассоциированы с показателями артериального давления [14].

Первым шагом N-гликозилирования белков протеома является перенос олигосахаридного блока «Glc3Man9GlcNAc2», содержащего 9 остатков D-маннозы, на специфические остатки аспарагина в аминокислотных последовательностях белков, транспортируемых в эндоплазматический ретикулум (рис. 2). Олигосахаридный блок переносится посредством ферментного комплекса олигосахаридтрансферазы (OST). Затем происходит т.н. «вызревание» гликопротеинов в компартменте Гольджи, заключающееся в удалении избыточных остатков глюкозы и D-маннозы и добавлении необходимых остатков N-ацетилглюкозамина, галактозы и сиаловой кислоты.

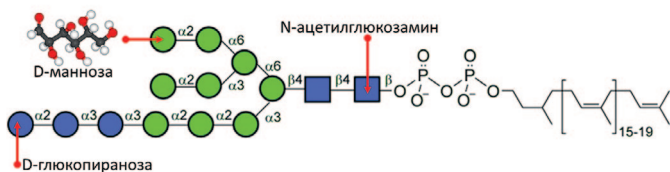


Рис. 2. Перенос олигосахаридного блока «Glc3Man9GlcNAc2» – основная реакция N-гликозилирования белков

Fig. 2. Glc3Man9GlcNAc2 oligosaccharide block transfer is the main N-glycosylation reaction of proteins

Как правило, зрелые гликопротеины человека содержат только три остатка D-маннозы, которые «защитены» остатками N-ацетилглюкозамина, галактозы и сиаловой кислоты (рис. 2). Процесс «защиты» остатков D-маннозы чрезвычайно важен для профилактики аутоиммунной патологии и поддержания антибактериального иммунитета. Действительно, «открытые», «незащитенные» остатки D-маннозы часто встречаются на поверхности гликобелков носителей бактериальных и грибковых инфекций. Поэтому, «открытые» остатки D-маннозы распознаются рецептором D-маннозы и распознаются системой врожденного иммунитета как бактериальные липополисахариды [15].

Нами найдено значительное число публикаций (2242 ссылки) по потенциальным противовирусным эффектам D-маннозы (информативные ключевые слова: вирус вакцинии, вирус парагриппа человека, коронавирус, симплекс-вирус, комплемент герпесвирус, папилломавирус, ретровирус, цитомегаловирус). Например, уровни манноза-связывающего лектина ассоциированы с прогрессированием респираторно-синцитиальной инфекции и вируса гепатита В, а уровни рецептора D-маннозы – с развитием хронической печеночной недостаточности вследствие гепатита В [16-18]. Макрофаги человека, дифференцирующиеся при достаточных уровнях витамина D<sub>3</sub>, ограничивают рост вируса лихорадки денге за счет регуляции рецептора D-маннозы [19]. Лектин водорослей с высоким содержанием D-маннозы эффективно тормозит рост вируса гриппа, а D-маннозный лектин цыплят проявляет противовирусную активность по отношению к вирусу бронхита и др [20,21]. Детальное рассмотрение противовирусных эффектов D-маннозы

является темой отдельной статьи. Далее будут рассмотрены участие D-маннозы в поддержании иммунитета и в сдерживании хронического воспаления и перспективы использования D-маннозы для профилактики опухолевых заболеваний.

### Участие D-маннозы в поддержании иммунитета и в снижении хронического воспаления

В экспериментах было показано, что D-манноза может ингибировать развитие аутоиммунных заболеваний и снижать уровень хронического воспаления [22]. Систематический анализ показал, что уровни D-маннозы в крови, в моче, в слизи и в других средах организма существенно влияют на прикрепление бактерий к слизистой оболочке тканей. Предотвращая адсорбцию патогенных штаммов кишечной палочки и других бактерий (шигеллы, *P. aeruginosa*, лейшмании, микобактерии), D-манноза способствует профилактике бактериальных заболеваний и, в т.ч., острого и хронического цистита. В поддержании антибактериального иммунитета особую роль играют упоминаемые ранее белки рецептор D-маннозы (ген *CD206*) и манноза-связывающий лектин (ген *MBL*).

Рецептор D-маннозы представляет собой C-лектин, который, в основном, присутствует на поверхности макрофагов, фибробластов и кератиноцитов [23]. Рецептор CD206 распознает «открытые» остатки D-маннозы, N-ацетилглюкозамина и фукозы на гликанах поверхности патогенных микроорганизмов. Тем самым, рецептор D-маннозы опосредует уничтожение *Candida albicans* и поддерживает врожденный и приобретенный иммунитет [24,25].

D-манноза-связывающий лектин (MBL) играет ключевую роль в активации комплемента – врожденного пути антибактериального иммунитета. Дефицит активности MBL ассоциирован с обострением инфекционных заболеваний. В частности, в проспективном когортном исследовании было показано, что концентрация сывороточного MBL ассоциирована с риском рецидивов заболеваний, вызванных инфекцией *Clostridium difficile* (n=308). Сравнение с контрольными пациентами с антибиотик-ассоциированной диареей (n=145) показало, что сниженная концентрация MBL (<50 нг/мл) соответствует повышению риска инфицирования *C. difficile* (ОШ 3.18, 95% ДИ 1,40-7,24, *p*<0,001) [26].

Избыточная активация комплемента, опосредованная D-манноза-связывающим лектином, способствует развитию и усилению тяжести протекания аутоиммунных заболеваний – рассеянного склероза (РС), синдрома Гийена-Барре (СГБ), тяжелой миастении (ТМ). В исследовании «случай-контроль» плазма была получена от здоровых контрольных лиц (n=100), а также пациентов с РС (n=120), СГБ (n=30) и ТМ (n=30). Средний уровень MBL в сыворотке крови достоверно различался между группами пациентов с РС, СГБ, ТМ и контролей (*p*<0,001). Установлены положительные корреляции между концентрациями MBL в сыворотке крови и тя-



жестью течения рассмотренных аутоиммунных патологий в соответствии с расширенной шкалой состояния инвалидности EDSS ( $r=+0,60$  и  $p<0,001$ ), шкалой миастении QMGs ( $r=+0,56$  и  $p=0,01$ ) и шкалой нетрудоспособности GDS ( $r=+0,37$  и  $p=0,04$ ) [27].

Избыточная активация MBL различными агентами может быть предотвращена посредством D-маннозы, которая будет ингибировать MBL и, одновременно, снижать избыточную провоспалительную активность макрофагов посредством взаимодействия с рецептором D-маннозы. В частности, усиления экспрессии рецептора D-маннозы (наблюдаемое при использовании D-маннозы) снижает повреждение легочной ткани у крыс с моделью тяжелого острого панкреатита [28].

Взаимодействуя с одноименным рецептором, D-манноза стимулирует трансформацию макрофагов в т.н. «противовоспалительные макрофаги». Напомним, что макрофаги, в зависимости от клеточного фенотипа и секреции цитокинов, могут как стимулировать, так и подавлять воспаление. Трансформация фенотипа макрофагов от провоспалительного фенотипа M1 к противовоспалительному фенотипу M2 – необходимое условие лечения заболеваний, в основе которых лежит хроническое воспаление. Эта трансформация, индуцируемая при участии определенных цитокинов (в частности, ИЛ-4 и ИЛ-13), важна для регенерации тканей, поврежденных избыточным воспалением. Однако терапевтическое применение этих цитокинов *in vivo* не проводится вследствие высокого риска осложнений. Альтернативным подходом к изменению фенотипа макрофагов с M1 на M2 является индукция кластеризации макрофагов через D-маннозные рецепторы на поверхности клеток с использованием субстратов D-маннозы (например, в виде наночастиц, покрытых D-маннозой). В эксперименте на мышах с моделью воспалительного заболевания кишечника введение таких D-маннозных наночастиц эффективно облегчало симптомы колита без использования экзогенных цитокинов [29].

#### **Перспективы противоопухолевых применений D-маннозы**

Повышение уровней гликанов с высоким содержанием D-маннозы является общей чертой злокачественных клеток и, возможно, является одним из перспективных направлений для терапии ряда опухолей. В эксперименте D-манноза повышает естественную цитотоксичность здоровых клеток селезенки по отношению к опухолевым клеткам фибросаркомы (линия Meth-A) и карциномы предстательной железы (линия MM2) [30].

Повышенные уровни рецептора D-маннозы являются потенциальным биомаркером рака желудка. Уровень экспрессии рецептора D-маннозы в раковых клетках желудка составил 45,8%, что значительно выше, чем в окружающих тканях (20%,  $p=0,012$ ). Выживаемость пациентов в подгруппе с высокой экспрессией рецепторов D-маннозы была достоверно короче, чем в подгруппе с низкой экспрессией

рецепторов D-маннозы ( $p<0,05$ ) [31].

Сама молекула D-маннозы является перспективным прогностическим биомаркером для пациентов с аденокарциномой пищевода. По сравнению с пациентами с низкими уровнями D-маннозы (нижняя треть концентраций D-маннозы в крови) у пациентов с более высокими уровнями D-маннозы риск рецидива заболевания снижался на 49% (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,29-0,91;  $p=0,02$ ), а риск смерти – на 56% (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,25-0,77,  $p<0,01$ ) [32].

D-манноза и ее производные избирательно накапливаются в опухолях. Например, производные D-маннозы, меченные изотопом фтора (фтор-18), могут быть использованы в качестве агентов для визуализации опухолей при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Опухолевые клетки показали значительное дозозависимое всасывание  $^{18}\text{F}$ -производных D-маннозы. Анализ профилей метаболитов через 10, 60 и 120 мин после инкубации с клетками гепатомы (линия АН109А) показал, что количество введенных  $^{18}\text{F}$ -производных D-маннозы резко уменьшалось, что указывает на его активное всасывание опухолевыми клетками. Анализ биораспределения изотопной метки  $^{18}\text{F}$  *in vivo* у крыс с перевитой внутрибрюшинной гепатомой (линия клеток АН109А) показал, что всасывание производных D-маннозы было максимально именно для опухолей [33,34].

Показано ингибирующее действие полимера D-маннозы, извлеченного из гемоглобина *Pseudomonas Aeruginosa*, на инвазию и метастазирование гепатоцеллюлярной карциномы. Данный полимерный экстракт D-маннозы вызывал значительное ингибирование пролиферации клеток и остановку клеточного цикла посредством снижения уровней циклинов D1 и E, циклин-зависимых киназ CDK2 и CDK4, ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) и повышения уровней белков p21 и p27. Эти эффекты были ассоциированы с ингибированием сигнального пути пролиферации EGFR/Akt/IkB/NF-kB [35].

Избирательное накопление D-маннозы и/или ее производных в опухолевой ткани напрямую способствует противоопухолевому действию D-маннозы. Например, 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-дезоксид-2- (бромацетамидо) бета-D-манноза, в концентрациях 6...9 мкМ, ингибирует включение тимидина в ДНК опухолевых клеток на 50% при лейкемии мышей (клеточная линия L1210) [36].

В эксперименте было показано, что D-манноза может увеличивать уровни регуляторных T-клеток, тормозя рост раковых клеток [37]. D-манноза вызывает задержку роста некоторых типов опухолей *in vitro*, усиливая апоптоз опухолевых клеток (в т.ч. в ответ на химиотерапию). Эти эффекты были подтверждены *in vivo* в экспериментах на мышах после перорального приема D-маннозы. В частности, комбинация химиотерапевтических препаратов (цисплатина, доксорубин) с D-маннозой (25 мМ) усиливает гибель опухолевых клеток посредством усиления апоптоза. Например, в экспериментах на культурах клеток остеосаркомы кости (линии Saos-2 и U2OS-e1a) D-манноза

повышала эффективность цисплатины в 3,1 раза, а доксорубин – в 2,2 раз [38].

D-манноза всасывается внутрь опухолевых клеток белком-транспортером глюкозы (GLUT) и накапливается в клетках в виде D-маннозо-6-фосфата, тем самым частично ингибируя метаболизм глюкозы и синтез гликанов. В сочетании с химиотерапией D-манноза снижает уровни антиапоптотических белков Bcl-2, что приводит к сенсбилизации опухолевых клеток к апоптозу. Восприимчивость опухолевых клеток к D-маннозе зависит от уровня фермента фосфоманноза изомеразы (PMI), т.к. низкие уровни PMI делают клетки более чувствительными к D-маннозе. Уровни фермента PMI сильно различаются у разных пациентов и разных типов опухолей, что указывает на то, что уровни PMI можно использовать в качестве биомаркера для оценки терапевтической эффективности D-маннозы [38]. Альтернативно могут разрабатываться таргетные ингибиторы PMI, которые будут способствовать повышению противоопухолевого потенциала D-маннозы.

#### **Вопросы синергизма с инулином**

Приведенные выше результаты биомедицинских исследований показывают, что D-манноза может проявлять антибактериальные, противовоспалительные и противоопухолевые свойства посредством специфических молекулярных механизмов. Эти фармакологические свойства D-маннозы усиливаются при поддержке здоровья микробиоты – совокупности бактерий-комменсалов человека, в т.ч. бифидо- и лактобактерий.

D-манноза и инулин являются синергидными метаболитами (пребиотиками), т.е. веществами, поддерживающими рост полезной микробиоты. Ранее, был проведен хемомикробиомный анализ действия D-маннозы и D-фруктозы (структурной основы инулина) для 38 бактерий-комменсалов человека и 42 болезнетворных бактерий и грибов. Показано, что D-манноза в меньшей степени способствует росту условно-патогенных бактерий микробиома человека, чем другие метаболиты. D-манноза в большей степени, чем молекулы сравнения, может способствовать росту *Bifidobacterium longum subsp. longum*, продуцирующих масляную кислоту и другие короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Положительные эффекты воздействия D-маннозы на микробиоту эффективно дополняются инулином и важны для улучшения синтеза КЦЖК, поддержки врожденного иммунитета и роста полезных штаммов *E.coli* [4].

В эксперименте прием *Bifidobacterium longum* перорально тормозил развитие рака толстой кишки [39]. *Bifidobacterium longum*, обогащенные селеном, ингибировали рост перевитых опухолей (линии клеток гепатомы BEL7402 и H22). Кроме того, бифидобактерии усиливали эффекты противоопухолевой терапии циклофосфамидом посредством повышения уровней интерлейкина-2, стимулирования активности NK- и Т-лимфоцитов [40].

Инулин также характеризуется противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Было показано, что рост перевитых карцином на основе клеток цервикального рака (линия Hela) и гепатоцеллюлярной карциномы (линии клеток HepG2, 7721) тормозился инулином на 50-90% [41]. Инулин ингибировал метастазирование перевитой карциномы печени (линия клеток С3Н) [42]. Фортификация мясных продуктов инулином снижала концентрацию канцерогенных нитрозосоединений, образующихся после потребления красного мяса [43]. Эффекты инулина улучшают качество жизни онкологических пациентов, повышая содержание бутирата и других КЦЖК в стуле, способствуя оздоровлению микробиоты [44]. Инулин повышал эффективность терапии доксирубицином и циклофосфамидом у женщин страдающих раком молочной железы на фоне ожирения, гипертонии и хронического воспаления [45].

#### **О клинических применениях D-маннозы для лечения цистита**

У женщин в период менопаузы на фоне снижения эстрогенов развиваются урогенитальные расстройства (гиперактивный мочевой пузырь, поллакиурия, подтекание мочи, атрофический цистит и др.) [46]. Эти нарушения уродинамики создают условия для инфицирования урогенитального тракта и развития хронического бактериального цистита. При коррекции эстроген-дефицитных состояний достигается частичное улучшение урогенитальной симптоматики, но не санация урогенитального тракта [47].

Бактериальная адгезия к слизистой оболочке, опосредованная фимбриями бактерий (в частности, D-манноза-связывающими фимбриями типа 1 – ген *FimH* и др.), является важным условием для развития инфекций мочеполовых путей (ИМП). Если в моче присутствует повышенное количество D-маннозы, то молекулы D-маннозы, взаимодействуя с *FimH* и с другими адгезинами фимбрий, будут блокировать адгезию уропатогенных бактерий к мукозе уротелия. Низкие уровни D-маннозы у пациенток с ИМП делают необходимым насыщение мочи экзогенной D-маннозой для эффективной профилактики цистита [48].

В клиническом исследовании группы женщин с рецидивирующим циститом (n=308) все участницы прошли стартовую терапию острой стадии цистита ципрофлоксацином (1000 мг/сут, 1 нед). Затем, группа пациенток была рандомизирована на прием 2 г/сут D-маннозы, 50 мг/сут нитрофурантоина (одного из самых эффективных антибиотиков для терапии цистита) или плацебо в течение 6 месяцев. В течение 6-месячного периода наблюдений рецидивы цистита были зарегистрированы у 98 из 308 пациенток (32%). Частота рецидивов цистита была значительно выше в группе плацебо (60%) по сравнению с группами, получавшими нитрофурантоин (20%) или D-маннозу (15%). В целом, пациентки, принимавшие D-маннозу, характери-

зовались значительно более низким риском рецидивов цистита (О.Ш. 0,24, 95% ДИ 0,15...0,39,  $p=0,0001$ ) [49].

Сравнительная оценка безопасности применения D-маннозы и нитрофурантоина в исследовании В. Kranjсec и соавт. показала, что пациенты, получавшие D-маннозу, характеризовались в 3 раза более низким риском побочных эффектов (ОР 0,27,  $p=0,0001$ ). При этом, единственным побочным эффектом применения D-маннозы являлась легкая диарея (7,8%). В то же время, побочные эффекты при применении нитрофурантоина наблюдались у 27 % пациентов и включали диарею (10%), тошноту (5,8%), ощущение жжения влагалища (8,7%), головную боль (2,9%) и высыпания на коже (0,97%) [49].

При лечении цистита D-маннозой в сочетании с инулином одновременно происходит нормализация кишечной микробиоты, что способствует вытеснению патогенных бактерий. Например, инулин и D-манноза дозозависимо тормозят адгезию и образование биопленок бактерий *Clostridium difficile*, способствующих развитию диареи [50].

На российском рынке зарегистрирована биологически активная добавка (БАД) Экоцистин на основе синергидной комбинации «D-манноза+инулин». Экоцистин содержит значительные дозы D-маннозы (1500 мг) и инулина (1492,5 мг) в одном саше для приготовления раствора для питья. Этих количеств D-маннозы и инулина вполне достаточно для:

- поддержки полезной микробиоты;
- торможения абсорбции уропатогенных штаммов *E.coli*;
- оздоровления микробиоты;
- модуляции активности рецептора D-маннозы, D-манноза-связывающего лектина и других D-манноза-зависимых белков.

Терапевтический эффект может быть достигнут употреблением одного саше Экоцистина в сутки. При лечении цистита рекомендуется принимать раствор Экоцистина на ночь, сразу после опорожнения мочевого пузыря. Такой режим приема обеспечивает повышенные концентрации D-маннозы и инулина в моче, которые воздействуют на уротелий в течение более длительного времени, чем днем. Назначение Экоцистина на ночь также будет способствовать более эффективному оздоровлению микробиоты кишечника. При лечении тяжелых форм цистита, дозировка Экоцистина может быть увеличена до 2-4 саше в сутки. БАД Экоцистин рекомендуется назначать после проведения беседы с пациентом о питании и о питьевом режиме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в настоящей работе результаты систематического анализа 33 064 исследований указали на важность D-маннозы для гликозилирования белков, поддержки иммунной, сердечно-сосудистой, мочевыводящей и других систем организма. Нарушения обмена D-маннозы – неотъемлемый компонент патогенеза аутоиммунных заболеваний (сахарного диабета 1-го типа, болезни Крона, ревматоидного артрита и др.). Кроме этого, нарушения уровней и активности D-манноза-зависимых белков ассоциированы с повышенным риском бактериального цистита и опухолевых патологий. Бактериостатические, противовоспалительные и противоопухолевые эффекты D-маннозы усиливаются пребиотиком (метабиотиком) инулином. В сочетании с инулином D-манноза тормозит рост патогенных бактерий и, одновременно, поддерживает рост полезной микробиоты кишечника. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Medus ML, Gomez GE, Zacchi LF, Couto PM, Labriola CA, Labanda MS, et al. N-glycosylation triggers a dual selection pressure in eukaryotic secretory proteins. *Sci Rep* 2017;7(1):8788. doi: 10.1038/s41598-017-09173-6.
2. Rushforth K. Trees of Britain and Europe. (Collins Wild Guide). Harpercollins Pub Ltd; 1999. 1333p
3. Postma P.W., Lengeler J.W., Jacobson G.R. Phosphoenolpyruvate: carbohydrate phosphotransferase systems of bacteria. *Microbiol Rev* 1993;57(3):543-94.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Галустян А.Н., Сорокин А.И., Иванова М.И. Хемомикробиомный анализ синергизма D-маннозы и D-фруктозы в сравнении с молекулами других метабиотиков. Эффективная фармакотерапия. *Урология и нефрология* 2020;(2): [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Galustyan A.N., Sorokin A.I., Ivanova M.I. Chemomicrobiome analysis of the synergism of D-mannose and D-fructose compared with molecules of other metabiotics. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya = Effective pharmacotherapy. Urology and Nephrology* 2020;(2): (In Russian)].
5. Dalziel M, Crispin M, Scanlan CN, Zitzmann N, Dwek RA. Emerging principles for the therapeutic exploitation of glycosylation. *Science* 2014;343(6166):1235681. doi: 10.1126/science.1235681.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Систематический анализ исследований по D-маннозе и перспективы ее применения при рецидивирующих инфекциях мочеполовых путей у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство Гинекология Репродукция* 2019;13(2):119-131. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.119-131. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. A systematic analysis of studies on D-mannose and the prospects for its use in recurrent urinary tract infections in women of reproductive age. *Akusherstvo Ginekologiya Reproduktsiya. = Obstetrics Gynecology Reproduction*. 2019; 13 (2): 119-131.
7. Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, Barletta D, Choussos D, Franco C Di, et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: a pilot study. *J Clin Urol* 2014;7(3): 208-213. doi: 10.1177/2051415813518332
8. Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems

- of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis* 2017;27(1):16-28.
9. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis* 2015;25(4):577-587.
10. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis* 2016; 26(2):274-284.
11. Красняк С.С. Неантибактериальная терапия и профилактика острого и рецидивирующего цистита: существующие варианты и перспективы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(1):136-143. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-136-143. [Krasnyak S.S. Non-antibacterial therapy and prevention of acute and recurrent cystitis: existing options and future trends. *Experimental and clinical urology* 2020;(1):136-143 (In Russian)].
12. Торшин И.Ю., Гусев Е.И., Громова О.А., Калачева А.Г., Рудаков К.В. Мировой опыт изучения эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2011;111(11): 79-86. [Torshin IYu, Gusev EI, Gromova OA, Kalacheva AG, Rudakov KV. International experience in studying effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids: the influence on cognitive abilities and some mental disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2011;111(11 Pt 1):79-86. (In Russian)].
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Грустливая У.Е., Керимкулова Н.В., Гришина Т.Р., Гусев Е.И. Перспективы использования стандартизированных форм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(1):101-105. [Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, Grustlivaia UE, Kerimkulova NV, Grishina TR, Gusev EI. The perspective lines of using standardized forms of omega-3 polyunsaturated fatty acids in neurology. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2012;112(1):101-5. (In Russian)]

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

14. Kondrashova MN, Doliba NM. Polarographic observation of substrate-level phosphorylation and its stimulation by acetylcholine. *FEBS Lett.* 1989;243(2):153-5. doi: 10.1016/0014-5793(89)80119-x.
15. Vlahopoulos S, Gritzapis AD, Perez SA, Cacoullos N, Papamichail M, Baxevasis CN. Mannose addition by yeast *Pichia Pastoris* on recombinant HER-2 protein inhibits recognition by the monoclonal antibody herceptin. *Vaccine* 2009;27(34):4704-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.05.063.
16. Ribeiro LZ, Tripp RA, Rossi LM, Palma PV, Yokosawa J, Mantese OC, et al. Serum mannose-binding lectin levels are linked with respiratory syncytial virus (RSV) disease. *J Clin Immunol* 2008;28(2):166-73. doi: 10.1007/s10875-007-9141-8.
17. Chong WP, To YF, Ip WK, Yuen MF, Poon TP, Wong WH, et al. Mannose-binding lectin in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2005;42(5):1037-45. doi: 10.1002/hep.20891.
18. Li TP, Guan SH, Wang Q, Chen LW, Yang K, Zhang H. Soluble mannose receptor as a predictor of prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2019;25(37):5667-5675. doi: 10.3748/wjg.v25.i37.5667.
19. Arboleda Alzate JF, Rodenhuis-Zybert IA, Hernández JC, Smit JM, Urcuqui-Inchima S. Human macrophages differentiated in the presence of vitamin D3 restrict dengue virus infection and innate responses by downregulating mannose receptor expression. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(10):e0005904. doi: 10.1371/journal.pntd.0005904.
20. Mu J, Hirayama M, Sato Y, Morimoto K, Hori K. A Novel high-mannose specific lectin from the green alga *hHalimeda renshii* exhibits a potent anti-influenza virus activity through high-affinity binding to the viral hemagglutinin. *Mar Drugs* 2017;15(8): pii: E255. doi: 10.3390/md15080255.
21. Zhang W, Bouwman KM, van Beurden SJ, Ordóñez SR, van Eijk M, Haagsma HP, et al. Chicken mannose binding lectin has antiviral activity towards infectious bronchitis virus. *Virology* 2017;509:252-259. doi: 10.1016/j.virol.2017.06.028.
22. Ferrannini E, Bokarewa M, Brembeck P, Baboota R, Hedjazifar S, Andersson K, et al. Mannose is an insulin-regulated metabolite reflecting whole-body insulin sensitivity in man. *Metabolism* 2020;102:153974. doi: 10.1016/j.metabol.2019.153974.
23. Lee SJ, Evers S, Roeder D, Parlow AF, Risteli J, Risteli L, et al. Mannose receptor-mediated regulation of serum glycoprotein homeostasis. *Science* 2002;295(5561):1898-901.
24. Szolnok G, Bata-Csörgő Z, Kenderessy AS, Kiss M, Pivarcsi A, Novák Z, et al. A mannose-binding receptor is expressed on human keratinocytes and mediates killing of *Candida albicans*. *J Invest Dermatol* 2001;117(2):205-13.
25. Gazi U, Martínez-Pomares L. Influence of the mannose receptor in host immuneresponses. *Immunobiology* 2009;214(7):554-61. doi: 10.1016/j.imbio.2008.11.004.
26. Swale A, Miyajima F, Kolamunnage-Donna R, Roberts P, Little M, Beeching NJ, et al. Serum mannose-binding lectin concentration, but not genotype, is associated with *Clostridium difficile* infection recurrence: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2014;59(10):1429-36. doi: 10.1093/cid/ciu666.
27. Farrokhi M, Dabirzadeh M, Dastravan N, Etemadifar M, Ghadimi K, Saadatpour Z, et al. Mannose-binding lectin mediated complement pathway in autoimmune neurological disorders. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2016;15(3):251-6.
28. Zhang WF, Li ZT, Fang JJ, Wang GB, Yu Y, Liu ZQ, et al. Effect of mannose on the lung function of rats with acute pancreatitis. *J Biol Regul Homeost Agents* 2018;32(3):627-633.
29. Gan J, Dou Y, Li Y, Wang Z, Wang L, Liu S, et al. Producing anti-inflammatory macrophages by nanoparticle-triggered clustering of mannose receptors. *Biomaterials* 2018;178:95-108. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.06.015.
30. Tanino T, Egawa K. Suppression of natural cytotoxicity in tumor-bearing mice and inhibition of the suppression by D-mannose. *Jpn J Exp Med* 1985;55(4):155-60.
31. Liu DR, Guan QL, Gao MT, Jiang L, Kang HX. Mannose receptor as a potential biomarker for gastric cancer: a pilot study. *Int J Biol Markers* 2017;32(3):e278-e283. doi: 10.5301/ijbm.5000244. PMID: 28085174.
32. Gu J, Liang D, Pierzynski JA, Zheng L, Ye Y, Zhang J, et al. D-mannose: a novel prognostic biomarker for patients with esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 2017;38(2):162-167. doi: 10.1093/carcin/bgw207.
33. Fukuda H, Matsuzawa T, Abe Y, Endo S, Yamada K, Kubota K, et al. Experimental study for cancer diagnosis with positron-labeled fluorinated glucose analogs: [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-mannose: a new tracer for cancer detection. *Eur J Nucl Med* 1982;7(7):294-7. doi: 10.1007/BF00253423.
34. Furumoto S, Shinbo R, Iwata R, Ishikawa Y, Yanai K, Yoshioka T, et al. In vitro and in vivo characterization of 2-deoxy-2-18F-fluoro-D-mannose as a tumor-imaging agent for PET. *J Nucl Med* 2013;54(8):1354-61. doi: 10.2967/jnumed.112.113571.
35. Li T, Dong ZR, Guo ZY, Wang CH, Zhi XT, Zhou JW, et al. Mannose-mediated inhibitory effects of PA-MSHA on invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma via EGFR/Akt/PI3K/NF- $\kappa$ B pathway. *Liver Int* 2015;35(4):1416-29. doi: 10.1111/liv.12644.
36. Fondy TP, Emlich CA. Haloacetamido analogues of 2-amino-2-deoxy-D-mannose. Syntheses and effects on tumor-bearing mice. *J Med Chem* 1981;24(7):848-52. doi: 10.1021/jm00139a016.
37. Ferrannini E, Bokarewa M, Brembeck P, Baboota R, Hedjazifar S, Andersson K, et al. Mannose is an insulin-regulated metabolite reflecting whole-body insulin sensitivity in man. *Metabolism* 2020;102:153974. doi: 10.1016/j.metabol.2019.153974.
38. Gonzalez PS, O'Prey J, Cardaci S, Barthelet VJA, Sakamaki JI, Beaumatin F, et al. Mannose impairs tumour growth and enhances chemotherapy. *Nature* 2018;563(7733):719-723. doi: 10.1038/s41586-018-0729-3.
39. Singh J, Rivenson A, Tomita M, Shimamura S, Ishibashi N, Reddy BS. Bifidobacterium longum, a lactic acid-producing intestinal bacterium inhibits colon cancer and modulates the intermediate biomarkers of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1997;18(4):833-41. doi: 10.1093/carcin/18.4.833.
40. Yin Y, Wang RR, Wang Y, Wang JJ, Xu GX. Preparation of selenium-enriched Bifidobacterium longum and its effect on tumor growth and immune function of tumor-bearing mice. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(8):3681-6. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.8.3681.
41. Xu J, Chen D, Liu C, Wu XZ, Dong CX, Zhou J. Effect of inulin-type fructans in patients undergoing cancer treatments: A systematic review. Structural characterization and anti-tumor effects of an inulin-type fructan from *Attractylodes chinensis*. *Int J Biol Macromol* 2016;82:765-71. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.10.082. PMID: 26522246.
42. Taper HS, Roberfroid MB. Inhibitory effect of dietary inulin or oligofructose on the development of cancer metastases. *Anticancer Res* 2000;20(6B):A291-4.
43. Thøgersen R, Gray N, Kühnle G, Van Hecke T, De Smet S, Young JF, et al. Inulin-fortification of a processed meat product attenuates formation of nitroso compounds in the gut of healthy rats. *Food Chem* 2020;302:125339. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.125339.
44. Mazraeh R, Azizi-Soleiman F, Jazayeri SMHM, Noori SMA. Effect of inulin-type fructans in patients undergoing cancer treatments: A systematic review. *Pak J Med Sci* 2019;35(2):575-580. doi: 10.12669/pjms.35.2.701.
45. Becerril-Alarcón Y, Campos-Gómez S, Valdez-Andrade JJ, Campos-Gómez KA, Reyes-Barretero DY, Benítez-Arciniega AD, et al. Inulin supplementation reduces systolic blood pressure in women with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Cardiovasc Ther* 2019;2019:5707150. doi: 10.1155/2019/5707150.
46. Аполихина И.А., Саидова А.С. Пиперактивный мочевой пузырь. *Акушерство и гинекология* 2019;(S3/1):15-18. [Apolikhina I.A., Saidova A.S. Overactive bladder. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology* 2019;(S3/1):15-18. (In Russian)]
47. Сычева Е.Г., Аполихина И.А. Коррекция эстроген-дефицитных состояний у женщин с урогенитальными расстройствами. *Акушерство и гинекология* 2015;(4): 75-79. [Sycheva E.G., Apolikhina I.A. Correction of estrogen-deficient conditions in women with urogenital disorders. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology* 2015;(4):75-79. (In Russian)]
48. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Систематический анализ исследований по D-маннозе и перспективе ее применения при рецидивирующих инфекциях мочеполовых путей у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология. Репродукция* 2019;13(2):119-131. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.119-131. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. A systematic analysis of studies on D-mannose and the prospects for its use in recurrent urinary tract infections in women of reproductive age. *Akusherstvo Ginekologiya Reproduktsiya = Obstetrics Gynecology Reproduction* 2019;13(2):119-131. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.119-131. (In Russian)]
49. Kranjčec B, Papes D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2014;32(1):79-84. doi: 10.1007/s00345-013-1091-6.
50. Piotrowski M, Wultańska D, Obuch-Woszczatyński P, Pituch H. Fructooligosaccharides and mannose affect *Clostridium difficile* adhesion and biofilm formation in a concentration-dependent manner. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38(10):1975-1984. doi: 10.1007/s10096-019-03635-7.

## Сведения об авторах:

Торшин И.Ю. – к.ф.м.н., к.х.н., с.н.с. Институт Фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, Scopus Author ID 7003300274, Author ID 54104

Torshin I.Yu. – PhD in Applied Mathematics, Institute of Pharmacoinformatics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems FRCCSC RAS, Federal Research Center «Computer Science and Control» of Russian Academy of Sciences, tti135@ccas.ru, ORCID 0000-0002-2659-7998, WOS ID C-7683-2018

Аполихина И.А. – заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации, профессор кафедры акушерства, гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НЦ АГ и П им. В.И. Кулакова», Минздрава России, apolikhina@inbox.ru, AuthorID 261593

Apolikhina I.A. – head of the department of aesthetic gynecology and rehabilitation, professor, department of obstetrics, gynecology, neonatology, anesthesiology and reanimatology, Federal State Budgetary Institution Scientific Center AG and P named after V.I. Kulakova, Ministry of Health of Russia, apolikhina@inbox.ru, apolikhina@inbox.ru, ORCID 0000-0002-4581-6295

Громова О.А. – в.н.с. ФИЦ ИУ РАН, gromlogin@gmail.com, AuthorID 15082  
Gromova O.A. – PhD in Applied Mathematics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems FRCCSC RAS, Federal Research Center «Computer Science and Control» of Russian Academy of Sciences, gromlogin@gmail.com, ORCID 0000-0001-7507-191X

Громова О.А. – д-р мед. наук, проф., в.н.с., научный руководитель Института Фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, unesco.gromova@gmail.com, pharmacoinformatics.ru; http://bigdata-mining.ru в.н.с. Центра хранения и анализа больших данных, МГУ, Россия, РИНЦ SPIN-код: 6317-9833, AuthorID 94901

Gromova O.A. – Professor, Doctor of Medical Sciences, Science Head of the Institute of Pharmacoinformatics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems FRCCSC RAS, Federal Research Center «Computer Science and Control» of Russian Academy of Sciences, unesco.gromova@gmail.com, ORCID 0000-0002-7663-710X

## Вклад авторов:

Все авторы внесли равный вклад в написание статьи.

## Authors' contributions:

All authors made an equal contribution to the writing of the article.

## Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Финансирование: Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-07-00944

Financing. This work was supported by the RFBR grant No. 18-07-00944

## Статья поступила: 15.04.20

Received: 15.04.20

## Принята к публикации: 04.05.2020

Accepted for publication: 04.05.2020

# Экоцистин®

Д-манноза, Инулин

ЧТОБЫ НЕ БЫТЬ  
ПРИВЯЗАННОЙ К ТУАЛЕТУ



Дополнительная  
защита мочевого  
пузыря<sup>1</sup>

**Д-МАННОЗА**  
1500 мг

способствует естественному  
восстановлению слизистой  
мочевого пузыря<sup>1</sup>

1. Giovanni Pallechi et al. Prospective study to compare antibiotic versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and Morinda citrifolia fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation. Archivio Italiano di Urologia e Andrologia 2017; 89:1-45-50.

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.004108.09.18, дата выдачи 17.09.2018. Изготовитель: АО «АВВА РУС», 121614, г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, корп. 9 (адрес производства: 610044, Кировская область, г. Киров, ул. Луганская, д. 53 а), Российская Федерация. Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей на территории РФ: ООО «Ацино Рус», 127055, г. Москва, ул. Палиха, д. 10, стр. 3. тел.: +7(495) 502-92-47, quality\_rus@acino.swiss, info\_rus@acino.swiss.



**СФОТОГРАФИРУЙТЕ  
НА СМАРТФОН И УЗНАЙТЕ  
О ПРЕПАРАТЕ БОЛЬШЕ!**

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

## Аполихин Олег Иванович. 60 лет



**18** июня 2020 г. исполнилось 60 лет директору Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, доктору медицинских наук, профессору, члену-корреспонденту РАН, Главному внештатному специалисту по репродуктивному здоровью Минздрава России и главному редактору журнала «Экспериментальная и клиническая урология» – АПОЛИХИНУ ОЛЕГУ ИВАНОВИЧУ.

О.И. Аполихин прошел трудный путь становления: будучи студентом Воронежского Государственного медицинского института им. Н.Н. Бурденко, он начал работать медбратом в поликлиническом отделении Воронежской городской клинической больницы, по окончании института в 1983 г. работал врачом-хирургом, а позже – урологом в различных медучреждениях г. Москвы.

Олег Иванович пришел на работу в НИИ урологии, руководимый академиком Н.А. Лопаткиным, в 1993 году, где возглавил впервые созданный инновационный отдел. В 1997 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Термотерапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы». В 2000 г. был назначен на должность заместителя директора НИИ урологии, а с 2007 года и по настоящее время – является директором института.

В научно-практической деятельности О.И. Аполихин зарекомендовал себя, как разносторонний ученый и сильный организатор здравоохранения. Он является новатором многих фундаментальных и практических направлений в урологии, внес большой вклад в исследования и разработку новых методов диагностики и лечения заболеваний органов мочеполовой системы, разработку методов модернизации здравоохранения на основе принципов профилактической и доказательной медицины. Его исследования связаны с новыми методами диагностики и лечения нарушений мочеиспускания у мужчин и женщин, улучшением результатов лечения заболеваний предстательной железы с исполь-

зованием малоинвазивных технологий, эпидемиологическими исследованиями мочекаменной болезни, симптомов нарушения функции нижних мочевых путей и рака предстательной железы. Важное направление научно-практической деятельности – разработка и осуществление программ организации современной клиничко-экономически обоснованной трехэтапной урологической помощи в регионах РФ. Как Главный внештатный специалист Минздрава РФ, Олег Иванович принял участие в разработке концепции улучшения репродуктивного здоровья населения России.

По предложению Аполихина О.И. в НИИ урологии были созданы информационные интернет-ресурсы, адресованные профессиональной урологической аудитории, регулярно освещающие новейшие научные достижения отечественной и мировой урологии.

Олег Иванович – автор более 500 научных работ, 12 монографий и 7 патентов. Под его руководством защищено 7 кандидатских и 3 докторские диссертации. Он председатель Ученого совета НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, член диссертационного совета при ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

О.И. Аполихин – действительный член Европейской ассоциации урологов, Американской урологической ассоциации, Королевского медицинского общества Великобритании и Международного урологического общества (Франция); председатель Ассоциации урологов стран СНГ, член Президиума Российского общества урологов.

С момента создания, на протяжении 10 лет Олег Иванович является главным редактором журнала «Экспериментальная и клиническая урология», который является одним из ведущих специализированных российских изданий, индексируется в РИНЦ, рекомендован ВАК и входит в базу Russian Science Citation Index системы Web of Science. В течение многих лет он является членом редакционной коллегии журнала «Урология».

Профессор Аполихин О.И. много внимания уделяет общественно-политической работе, он – эксперт Общероссийского народного фронта, член Правления «Общества по организации здравоохранения и общественного здоровья», член Правления «Общества врачей России»; член Президиума Московского Красного Креста.

Редакция журнала «Экспериментальная и клиническая урология» и коллектив НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина поздравляют ОЛЕГА ИВАНОВИЧА со славным Юбилеем и желают крепкого здоровья, процветания и новых достижений на благо отечественного здравоохранения.

Будьте счастливы и пусть успех будет на Вашей стороне. С днем рождения! ■



КАКОЕ ЭТО СЧАСТЬЕ –  
БЫТЬ ОТЦОМ!

**МИРАКСАНТ® – современный комплекс с уникальным составом необходимых натуральных компонентов, курсовой прием которого, эффективно и безопасно помогает решить проблему мужского (идиопатического) бесплодия.**

**✓ ЕДИНСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ В СВОЕМ СОСТАВЕ ИСТОЧНИК АСТАКСАНТИНА - САМОГО МОЩНОГО ПРИРОДНОГО АНТИОКСИДАНТА!**

На фоне приема «МИРАКСАНТА», к третьему месяцу лечения происходит:

- увеличение подвижности сперматозоидов на 22,8%
- увеличение жизнеспособности сперматозоидов на 11,9%
- увеличение средней концентрации сперматозоидов на 9,7%
- положительная динамика к улучшению морфологии сперматозоидов

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

***«Результаты проведенного исследования, позволяют рекомендовать биологически активный комплекс «МИРАКСАНТ»® в комплексной терапии пациентов с идиопатическим бесплодием, особенно с олигоастенозооспермией»***

Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Красняк С.С.  
Экспериментальная и клиническая урология. 2018. №1. Опыт применения комплексного препарата «МИРАКСАНТ» у мужчин с идиопатическим бесплодием в условиях реальной клинической практики.



Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.001614.04.19 от 24.04.2019

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



«Жизнь коротка, путь искусства долог, удобный случай скоропроходящ, опыт обманчив, суждение трудно. Поэтому не только сам врач должен употреблять в дело все, что необходимо, но и больной, и окружающие, и все внешние обстоятельства должны способствовать врачу в его деятельности».

Гиппократ (около 460 года до н. э.)



Москва 2020  
[www.ecuro.ru](http://www.ecuro.ru)

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»  
включен в обновленный Перечень ВАК от 2018 года.  
DOI 10.29188/2222-8543

